

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

Nicht-invasive und invasive Faktoren in der assistierten Reproduktion

Was leistet das Timelapse-Verfahren?

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Luise Braun

aus Schwerin

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

Tag der Promotion: 25. März 2026

Nachnutzungslizenz: InC-1.0

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	IV
Abbildungsverzeichnis .....	VI
Tabellenverzeichnis .....	X
1 Einleitung .....	1
2 Ziel der Dissertation .....	4
3 Literaturdiskussion .....	5
3.1 Assistierte Reproduktion .....	5
3.1.1 Finanzierung der Reproduktionsmedizin .....	5
3.1.2 IVF-Register .....	8
3.1.3 Historie .....	10
3.1.4 Aktueller Stand des Timelapse-Verfahrens .....	16
3.1.5 Evaluierung der Lichtexposition bei der Nutzung von Timelapse-Inkubatoren .....	21
4 Material und Methoden .....	23
4.1 Datenerhebung .....	23
4.2 Ablauf einer IVF bzw. ICSI .....	27
4.3 Datenauswertung .....	40
5 Ergebnisse .....	46
5.1 Deskriptive Analyse .....	46
5.2 Korrelationsanalyse .....	71
5.3 Regressionsanalyse .....	74
6 Diskussion .....	98
6.1 Diskussion der signifikanten Parameter .....	106
6.2 Diskussion der uneindeutigen Parameter .....	131
7 Zusammenfassung .....	138
8 Literaturverzeichnis .....	141
9 Anhang .....	165

## Abkürzungsverzeichnis

AFC	Antral Follicle Count
AMH	Anti-Müller-Hormon
ANOVA	Analysis of Variance
ART	Assistierte Reproduktionstechnik
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
$\beta$ -hCG	$\beta$ - humanes Choriongonadotropin
BMI	Body-Mass-Index
CHO	Chinese Hamster Ovary/ Ovarialzellen des chinesischen Hamsters
CMOS	Complementary Metal Oxide Semiconductor/ komplementärer Metalloxid-Halbleiter
DET	Double-Embryo-Transfer
DIR	Deutsches IVF-Register
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Träger der Erbinformation)
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde
EIFT	Embryo Intrafallopian Transfer/ intratubarer Embryotransfer
eSET	elektiver Single-Embryo-Transfer
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
et al.	et alii, lateinisch für: und andere
E2	Östradiol
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GIFT	Gamete Intrafallopian Transfer/ intratubarer Gametentransfer
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon, Gonadoliberin
HEPES	4-(2-Hydroxyethyl)-1-Piperazinethan-Sulfonsäure
HMG	Humanes Menopausengonadotropin
HPG	Human Pituitary Gonadotropin/ humanes hypophysäres Gonadotropin
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IL	Interleukin

IUI	intrauterine Insemination
IVF	In-vitro-Fertilisation
IVM	In-vitro-Maturation
LH	Luteinisierendes Hormon
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
NC-IVF	Natural Cycle In-vitro-Fertilisation
OHSS	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom
OR	Odds Ratio, Chancenverhältnis
PCOS	Polyzystisches Ovarsyndrom
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SPSS	Statistiksoftware des Herstellers IBM, "Statistical Package for the Social Sciences"
TNF- $\alpha$	Tumor Nekrose Faktor alpha
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon, Thyreotropin
V. a.	Verdacht auf
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organisation/ Weltgesundheitsorganisation
ZIFT	Zygote Intrafallopian Transfer/ intratubarer Zygotentransfer

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Durchschnittliches Alter der Mutter bei Geburt des ersten Kindes bei bestehender Ehe .....	10
Abbildung 2 Schematische Darstellung des Integra TiTM Mikromanipulator .....	29
Abbildung 3 Schematische Darstellung des Embryoskops .....	30
Abbildung 4 Balkendiagramm ICSI, IVF und Auftauzyklen differenziert nach Gruppe .....	47
Abbildung 5 Boxplots Alter der Mutter getrennt nach Gruppe .....	49
Abbildung 6 Boxplots Alter des Vaters getrennt nach Gruppe .....	50
Abbildung 7 Boxplots AMH getrennt nach Gruppe .....	51
Abbildung 8 Boxplots AMH getrennt nach Altersgruppen der Mutter .....	51
Abbildung 9 Boxplots E2 getrennt nach Gruppe .....	52
Abbildung 10 Boxplots Gesamttestosteron getrennt nach Gruppe .....	53
Abbildung 11 Kreisdiagramm Implantationserfolg bei einer Endometriumhöhe $\geq 7$ mm .....	54
Abbildung 12 Kreisdiagramm Implantationserfolg bei einer Endometriumhöhe $< 7$ mm .....	54
Abbildung 13 Anzahl gewonnener Eizellen getrennt nach Gruppe .....	55
Abbildung 14 Anzahl gewonnener Eizellen getrennt nach Altersgruppen der Mutter .....	55
Abbildung 15 Balkendiagramm Embryoscore getrennt nach Gruppe .....	56
Abbildung 16 Balkendiagramm Kollabierung der Blastozyste getrennt nach Gruppe .....	57
Abbildung 17 Balkendiagramm Kollabierung der Blastozyste und Schwangerschaft .....	58
Abbildung 18 Balkendiagramm Wertebereich ausgewählter morphokinetischer Parameter unterschieden nach Schwangerschaft eingetreten/ nicht eingetreten .....	63
Abbildung 19 Balkendiagramm Wertebereich ausgewählter morphokinetischer Parameter unterschieden nach Geburt/ Abort .....	65
Abbildung 20 Balkendiagramm Wertebereich ausgewählter morphokinetischer Parameter unterschieden nach Blastozystenstadium erreicht/ nicht erreicht .....	67
Abbildung 21 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Gesamttestosteron - erste logistische Regression .....	75
Abbildung 22 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit $\beta$ -hCG - erste logistische Regression .....	76
Abbildung 23 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Embryoscore - erste logistische Regression .....	76

Abbildung 24 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Alter der Mutter - zweite logistische Regression .....	78
Abbildung 25 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Kollabierung Blastozyste - zweite logistische Regression .....	79
Abbildung 26 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Dauer des dritten Zellzyklus (cc3) - zweite logistische Regression .....	79
Abbildung 27 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Dauer des dritten Zellzyklus (cc3) differenziert nach SET und DET - zweite logistische Regression .....	80
Abbildung 28 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Endometriumhöhe - zweite logistische Regression .....	80
Abbildung 29 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Alter des Vaters - dritte logistische Regression .....	83
Abbildung 30 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Zweizellstadium (t2) - dritte logistische Regression .....	83
Abbildung 31 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Dreizellstadium (t3) - dritte logistische Regression .....	84
Abbildung 32 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Dreizellstadium (t3) differenziert nach SET und DET - dritte logistische Regression .....	84
Abbildung 33 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Geburt mit AMH - vierte logistische Regression .....	86
Abbildung 34 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Geburt mit E2 - vierte logistische Regression .....	86
Abbildung 35 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Geburt mit Embryoscore - vierte logistische Regression .....	87
Abbildung 36 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Geburt mit Kollabierung Blastozyste - vierte logistische Regression .....	87
Abbildung 37 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Geburt mit E2 - fünfte logistische Regression .....	89
Abbildung 38 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Geburt mit AMH - sechste logistische Regression .....	91
Abbildung 39 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Geburt mit E2 - sechste logistische Regression .....	91

Abbildung 40 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Geburt mit Siebenzellstadium (t7) - sechste logistische Regression .....	92
Abbildung 41 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Geburt mit Morulastadium (tMor) - sechste logistische Regression .....	92
Abbildung 42 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Blastozystenentwicklung mit AMH - siebte logistische Regression .....	94
Abbildung 43 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Blastozystenentwicklung mit Achtzellstadium (t8) - siebte logistische Regression .....	94
Abbildung 44 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Blastozystenentwicklung mit Morulastadium (tMor) - siebte logistische Regression .....	95
Abbildung 45 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Blastozystenentwicklung mit AMH - achte logistische Regression .....	96
Abbildung 46 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Blastozystenentwicklung mit Dauer des dritten Zellzyklus (cc3) - achte logistische Regression .....	96
Abbildung 47 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Blastozystenentwicklung mit Synchronität der Teilung des dritten Zellzyklus (s3) - achte logistische Regression .....	97
Abbildung 48 Boxplots BMI der Gruppen .....	166
Abbildung 49 Boxplots AMH der Altersgruppen (SET implanted).....	167
Abbildung 50 Boxplots AMH der Altersgruppen (SET not implanted).....	167
Abbildung 51 Boxplots AMH der Altersgruppen (DET implanted).....	168
Abbildung 52 Boxplots AMH der Altersgruppen (DET not implanted).....	168
Abbildung 53 Boxplots TSH der Gruppen.....	169
Abbildung 54 Boxplots SHBG der Gruppen.....	169
Abbildung 55 Boxplots $\beta$ -hCG der Gruppen .....	170
Abbildung 56 Boxplots Endometriumhöhe der Gruppen.....	170
Abbildung 57 Boxplots Menarchenalter der Gruppen .....	171
Abbildung 58 Boxplots Anzahl fertilisierter Eizellen der Gruppen .....	171
Abbildung 59 Balkendiagramm Vorerkrankungen (SET implanted).....	172
Abbildung 60 Balkendiagramm Vorerkrankungen (SET not implanted).....	172
Abbildung 61 Balkendiagramm Vorerkrankungen (DET implanted) .....	173
Abbildung 62 Balkendiagramm Vorerkrankungen (DET not implanted) .....	173

Abbildung 63 Balkendiagramm Auftreten des ovariellen Hyperstimulationssyndroms in den Gruppen.....	174
Abbildung 64 Balkendiagramm Durchführungen der Polkörperdiagnostik in den Gruppen .....	175
Abbildung 65 Kreisdiagramm verwendetes Stimulationsprotokoll (SET implanted).....	175
Abbildung 66 Kreisdiagramm verwendetes Stimulationsprotokoll (SET not implanted).....	176
Abbildung 67 Kreisdiagramm verwendetes Stimulationsprotokoll (DET implanted) .....	176
Abbildung 68 Kreisdiagramm verwendetes Stimulationsprotokoll (DET not implanted) .....	177
Abbildung 69 Kreisdiagramm Embryoscore (SET implanted).....	177
Abbildung 70 Kreisdiagramm Embryoscore (SET not implanted).....	178
Abbildung 71 Kreisdiagramm Embryoscore (DET implanted).....	178
Abbildung 72 Kreisdiagramm Embryoscore (DET not implanted).....	179
Abbildung 73 Balkendiagramm Kulturtag der Embryonen bei Transfer nach Gruppen aufgeschlüsselt.....	179
Abbildung 74 Balkendiagramm Schwangerschaftsverlauf (SET- und DET implanted).....	180
Abbildung 75 Balkendiagramm Häufigkeitsverteilung Fragmentation in Bezug auf Eintritt einer Schwangerschaft .....	188
Abbildung 76 Balkendiagramm Häufigkeitsverteilung Mehrkernigkeit der Zellen in Bezug auf Eintritt einer Schwangerschaft .....	188
Abbildung 77 Balkendiagramm Häufigkeitsverteilung Schlüpfen der Blastozyste in Bezug auf Eintritt einer Schwangerschaft .....	189
Abbildung 78 Balkendiagramm Häufigkeitsverteilung direct cleavage in Bezug auf Eintritt einer Schwangerschaft .....	189
Abbildung 79 Balkendiagramm Häufigkeitsverteilung unregelmäßige Teilung in Bezug auf Eintritt einer Schwangerschaft .....	190
Abbildung 80 Balkendiagramm Häufigkeitsverteilung reverse cleavage in Bezug auf Eintritt einer Schwangerschaft .....	190
Abbildung 81 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Anzahl gewonnener Eizellen - erste logistische Regression.....	199

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Förderungsumfang nach Gruppen in Rheinland-Pfalz .....	7
Tabelle 2 Förderungsumfang nach Gruppen in Hessen .....	7
Tabelle 3 Schematische Darstellung der Eizellbefruchtung - Gegenüberstellung von IVF und ICSI.....	29
Tabelle 4 Vorschlag zur vergangenen Zeit in Stunden nach Insemination oder Injektion der Eizellen bis zum Erscheinen eines spezifischen Stadiums bei der Mehrheit der Fälle .....	35
Tabelle 5 Schematische und reale Darstellung embryonaler Entwicklungsstadien .....	36
Tabelle 6 Schematische Darstellung von auffälligen Teilungsereignissen .....	39
Tabelle 7 Anzahl der durchgeführten Behandlungen (ICSI, IVF und Auftauzyklen) getrennt nach Gruppen.....	46
Tabelle 8 Gesamtanzahl der Embryonentransfers, Schwangerschaften, Geburten und Aborte .....	46
Tabelle 9 Anzahl Transfers, Schwangerschaften, Geburten und Aborte von Frisch- und Auftauzyklen .....	46
Tabelle 10 Anzahl Geburten und Aborte getrennt nach Gruppe.....	47
Tabelle 11 Berechnung Schwangerschaftsraten .....	48
Tabelle 12 Absolute Anzahl der Eizellen/Embryonen getrennt nach Entwicklungsstadium .....	48
Tabelle 13 Deskriptive Analyse der metrischen Variablen.....	56
Tabelle 14 Deskriptive Analyse Kollabierung der Blastozyste .....	57
Tabelle 15 Deskriptive Analyse Anzahl auffälliger Teilungsereignisse während der Embryonalentwicklung.....	58
Tabelle 16 Anzahl gewonnener Eizellen in Abhängigkeit vom Stimulationsprotokoll.....	59
Tabelle 17 Anzahl gewonnener Eizellen in Abhängigkeit von milder oder konventioneller Stimulation.....	60
Tabelle 18 Anzahl gewonnener Eizellen abhängig von der Vorerkrankung.....	61
Tabelle 19 Vergleich des Medians und der Spannweite ausgewählter morphokinetischer Parameter zwischen Schwangerschaft eingetreten/ nicht eingetreten .....	62
Tabelle 20 Ergebnisse des T-Tests ausgewählter morphokinetischer Parameter in Bezug auf Schwangerschaft.....	62
Tabelle 21 Vergleich des Medians und der Spannweite ausgewählter morphokinetischer Parameter zwischen Geburt und Abort.....	64

Tabelle 22 Ergebnisse des T-Tests ausgewählter morphokinetischer Parameter in Bezug auf Geburt und Abort.....	64
Tabelle 23 Vergleich des Medians und der Spannweite ausgewählter morphokinetischer Parameter zwischen Blastozystenstadium erreicht/ nicht erreicht.....	66
Tabelle 24 Ergebnisse des T-Tests ausgewählter morphokinetischer Parameter in Bezug auf Blastozystenstadium.....	66
Tabelle 25: Ergebnisse erste logistische Regression mit der abhängigen Variable Schwangerschaft.....	74
Tabelle 26: Ergebnisse zweite logistische Regression abhängige Variable Schwangerschaft.....	78
Tabelle 27: Ergebnisse dritte logistische Regression abhängige Variable Schwangerschaft.....	82
Tabelle 28 Ergebnisse vierte logistische Regression abhängige Variable Geburt.....	85
Tabelle 29 Ergebnisse fünfte logistische Regression abhängige Variable Geburt.....	88
Tabelle 30 Ergebnisse sechste logistische Regression abhängige Variable Geburt.....	90
Tabelle 31 Ergebnisse siebte logistische Regression mit abhängiger Variable Erreichen des Blastozystenstadiums.....	93
Tabelle 32 Ergebnisse achte logistische Regression mit abhängiger Variable Erreichen des Blastozystenstadiums.....	95
Tabelle 33 Berechnung Geburtenraten.....	165
Tabelle 34 Berechnung Abortraten.....	165
Tabelle 35 Berechnung der Schwangerschafts-, Geburten- und Abortraten.....	166
Tabelle 36 Auftreten vom ovariellen Hyperstimulationssyndrom in den Gruppen.....	173
Tabelle 37 Durchführungen der Polkörperdiagnostik in den Gruppen.....	174
Tabelle 38 Häufigkeitsverteilung Nikotinkonsum.....	180
Tabelle 39 Häufigkeitsverteilung Anzahl der Embryonen, die das Blastozystenstadium bei Kultur bis zum 4. oder 5. Tag erreicht haben.....	180
Tabelle 40 Deskriptive Analyse morphokinetischer Variablen (alle Gruppen).....	181
Tabelle 41 Deskriptive Analyse morphokinetischer Variablen (Schwangerschaft nicht eingetreten/not implanted).....	182
Tabelle 42 Deskriptive Analyse morphokinetischer Variablen (Schwangerschaft eingetreten/ implanted).....	183

Tabelle 43 Deskriptive Analyse morphokinetischer Variablen (Abort) .....	184
Tabelle 44 Deskriptive Analyse morphokinetischer Variablen (Geburt).....	185
Tabelle 45 Deskriptive Analyse morphokinetischer Variablen (Blastozystenstadium nicht erreicht) .....	186
Tabelle 46 Deskriptive Analyse morphokinetischer Variablen (Blastozystenstadium erreicht) .....	187
Tabelle 47 Erste Korrelationsanalyse .....	191
Tabelle 48 Zweite Korrelationsanalyse .....	195
Tabelle 49 Dritte Korrelationsanalyse .....	197

## 1 Einleitung

Die Erfolgsraten assistierter Reproduktionstechniken (ART) haben sich in den vergangenen fünfzehn Jahren in Europa trotz technischer und methodischer Fortschritte sowie der rasanten wissenschaftlichen Entwicklung des jungen und fortschrittlichen Fachbereichs der Reproduktionsmedizin geringfügig verbessert (vgl. Wyns et al., 2021, S. 11). Vor diesem Hintergrund gewinnen die Evaluierung innovativer Technologien in der Embryonenkultur und die Entwicklung neuer Bewertungssysteme zunehmend an Bedeutung. Das Timelapse-Verfahren stellt einen aussichtsreichen Ansatz dar, um die embryonale Entwicklung kontinuierlich zu überwachen und morphokinetische Parameter zur Beurteilung der embryonalen Entwicklungskompetenz heranzuziehen. Im Gegensatz zur etablierten Beurteilung mittels morphologischer Momentaufnahme, die lediglich einzelne Entwicklungsstadien der Embryonen bewerten kann, ermöglicht das Timelapse-Verfahren eine fast lückenlose und detaillierte Analyse des Entwicklungsverlaufs. In Kombination mit computerbasierten Algorithmen bietet die Technologie eine beobachterunabhängige Analyse. Durch eine standardisierte Bewertung der Embryonenentwicklung könnten subjektive Einflüsse und einhergehende Variabilitäten manueller Beurteilungen minimiert werden. Nicht-invasive Kriterien zur Bestimmung des embryonalen Entwicklungspotenzials könnten eine präzisere und sicherere Auswahl ermöglichen, wodurch langfristig das Risiko von Komplikationen, wie etwa Mehrlingsschwangerschaften, reduziert und die Erfolgsaussichten assistierter Reproduktionstechniken nachhaltig gesteigert werden. Viele innovative reproduktionsmedizinische Behandlungstechniken unterliegen in Deutschland entweder einem Verbot durch das Embryonenschutzgesetz oder sind unzureichend geregelt. Hinsichtlich der Interferenzen von medizinischen, rechtlichen und ethischen Kriterien ergibt sich innerhalb der Reproduktionsmedizin eine nicht zu vernachlässigende Vielschichtigkeit. Unterschiede im Reglement auf Bundesebene und Landesebene bedingen in Deutschland eine komplexe juristische Struktur, die an diversen Stellen Inkongruenzen aufweist. In den vergangenen Jahren traten erste Bestrebungen zur Schaffung einer möglichst einheitlichen EU-Regelung verstärkt in den Vordergrund.

Das Embryonenschutzgesetz in Deutschland ist im Wesentlichen seit dem 13. Dezember 1990 nahezu unverändert gültig, trat zum 1. Januar 1991 in Kraft und wurde zu diesem Zeitpunkt mit der Intention eines Strafgesetzes konzipiert (vgl. Neidert, 2009, vgl. Bundesministerium der Justiz, 1990). Es handelt sich aber im Gegensatz zum Strafgesetzbuch nicht um ein Kernstrafrecht, sondern um ein sogenanntes Nebenstrafrecht. Somit ist der allgemeine Abschnitt nach Artikel 1 Absatz 1 des Einführungsgesetzes zum Strafgesetzbuch gültig und findet hier seine Anwendung (vgl. Olzen, 2015). Alle Verfahren und Techniken der assistierten Reproduktionsmedizin sind gestattet, die nicht einem expliziten Verbot nach dem Embryonenschutzgesetz unterliegen (vgl. Müller-Terpitz, 2007). Eine systematische Rechtsentwicklung der Neuerungen erfolgt trotz medizinischen Fortschritts auf der einen Seite und gesellschaftspolitischen Wandels auf der anderen Seite nicht synchron.

Der zunehmende medizinisch-technologische Fortschritt eröffnet neue modifizierte Möglichkeiten bei Kinderwunschbehandlungen. Ziel der Forschung war und ist die kontinuierliche Verbesserung der klinischen Schwangerschaftsrate und Lebendgeburtenrate. Die Erfolgsraten von In-vitro-Fertilisations- (IVF) und Intrazytoplasmatischen Spermieninjektionsbehandlungen (ICSI) stagnierten in den vergangenen zehn Jahren (vgl. Adamson et al., 2022). Die klinischen Schwangerschaftsraten pro Zyklus lagen mit konventionellen Verfahren bei ca. 30% (vgl. Andersen et al., 2008). Einige Kinderwunschzentren übertragen mehrere Embryonen auf einmal, um eine erfolgreichere Einnistungsrate zu erzielen, wie eine Studie zeigte (vgl. Pandian et al., 2013). Mehrfachtransfers bergen jedoch auch ein höheres Risiko für Mehrlingsschwangerschaften und die wiederum ein höheres Risiko für Fehlgeburten, Frühgeburten, fetale Wachstumsretardierungen oder Organdysplasien sowie Gestationsdiabetes (vgl. Wu et al., 2023, S. 2). Daher stellt der Einzeltransfer qualitativ hochwertiger Embryonen eine wirksame Methode dar, um hohe Schwangerschaftsraten zu erzielen und Mehrlingsschwangerschaften zu vermeiden (vgl. Zhu et al., 2020, S. 2). Die derzeitigen invasiven als auch nicht invasiven Methoden (Morphologie, Timelapse-Verfahren, genetisches Präimplantationsscreening, Metabolomik) zur Auswahl des Embryos mit dem höchsten Entwicklungspotenzial weisen jedoch eine geringe Vorhersagegenauigkeit auf und es besteht stets Bedarf zur Optimierung (vgl. Bolton et al., 2015).

Das Timelapse-Verfahren etabliert eine Methode, Embryonen in ihrer Entwicklung nicht statisch, sondern dynamisch zu beobachten. Es liefert umfangreiche Datenmengen, die vorher nicht zugänglich waren und daher nicht zur Auswertung herangezogen werden konnten. Die Auswahl von Embryonen ist gemäß dem Embryonenschutzgesetz in Deutschland nur in sehr eingeschränktem Umfang gestattet (vgl. Beyer et al., 2010, S. 11). Die Embryonenauswahl stützte sich bisher hauptsächlich auf der morphologischen Beurteilung der Anzahl und Symmetrie der Nukleoli im Vorkernstadium, dem Auftauchen und Fusionieren der Vorkerne sowie der Anzahl und Symmetrie der Blastomere. Ebenso wurden die Ausdehnung und das Schlüpfen der Blastozyste als morphologische Indikatoren für das spätere Entwicklungspotenzial des Embryos herangezogen (vgl. Nasiri and Eftekhari-Yazdi, 2015). Ein häufig angewandtes System zur Klassifizierung von Blastozysten-Embryonen wurde von Gardner et al. publiziert (vgl. Gardner et al., 2000). Welchen Einfluss die Morphologie der frühen Teilungsstadien auf die Klassifizierung eines Blastozysten-Embryos innehat, ist bisher kontrovers diskutiert. In einigen Studien wird die Auffassung vertreten, dass die morphologischen Merkmale der frühen Teilungsstadien ihren prädiktiven Wert verlieren, sollte sich eine Blastozyste mit hohem Scoring-Wert gebildet haben (vgl. Bartolacci et al., 2024, vgl. Herbemont et al., 2017, vgl. Zilberberg et al., 2021). Mit der Entwicklung des genetischen Präimplantationsscreenings (z.B. die Polkörperdiagnostik) ergab sich die Erkenntnis, dass das morphologische Scoring während der frühen Teilungsstadien keinen Rückschluss auf chromosomale Integrität des Embryos zulässt. Hat der Embryo das Blastozystenstadium erreicht, besteht eine validere Korrelation zwischen Morphologie und Euploidie. Dennoch kann sich eine Aneuploidie eher diskret morphologisch darstellen (vgl. Fragouli et al., 2013). Umgekehrt gibt es euploide Embryonen, die im Morphologie-Scoring nur niedrige Werte erreichen (vgl. Hardarson et al., 2003, S. 403 ff.) Die

Präimplantationsdiagnostik ist z.B. bei reziproken Translokationsträgern indiziert (vgl. Coonen et al., 2016, S. 328) und kann die IVF-Ergebnisse verbessern (vgl. Fischer et al., 2010, S. 288). Nichtsdestotrotz handelt es sich um eine invasive Methode, die mit einem hohen Zeit- und Kostenaufwand verbunden ist (vgl. Neal et al., 2018) und die die Schwangerschaftsraten für die Gesamtpopulation der Patienten nicht erhöht (vgl. Ma et al., 2023, S. 7). Abgesehen von der Invasivität hat die Polkörperdiagnostik den Nachteil, dass beide Polkörper nur maternale chromosomale Anteile enthalten, sodass paternal bedingte Aneuploidien nicht identifiziert werden können (vgl. Montag and Gnoth, 2020, S. 2).

Durch die nicht-invasive fotobasierte Technologie des Timelapse-Systems ist es möglich, bereits frühe embryonale morphokinetische Entwicklungen zu dokumentieren und computerbasierte Algorithmen an der Analyse der embryonalen Entwicklung zu beteiligen, die die Entwicklungschancen von Embryonen objektiv berechnen. Bisher scheint die Morphologie von Blastozystenembryonen das Ergebnis einer IVF-Behandlung besser prognostizieren zu können, als es die Morphologie von Embryonen früher Teilungsstadien kann (vgl. Majumdar et al., 2017, S. 54 ff.). Nur erreicht nicht jeder Embryo trotz vermeintlich optimaler Kulturbedingungen das Blastozystenstadium (vgl. Zilberberg et al., 2021). Insbesondere komplex wird es, wenn die Patientinnen schlecht auf die Behandlung ansprechen und nur wenige Embryonen zur Auswahl stehen.

Reproduktionsmedizinische Behandlungen stellen in den letzten Dekaden eine zunehmend wichtige Option für unbeabsichtigt kinderlose Paare dar. Der technologische Entwicklungsfortschritt zur Beurteilung der Embryoimplantationskompetenz mit Hilfe des Timelapse-Verfahrens ist trotz einer Vielzahl veröffentlichter Studien bescheiden. Die erhoffte Steigerung der kumulativen Schwangerschaftsraten konnte statistisch nicht bewiesen werden. Die kumulative Schwangerschaftsrate lag bei Patientinnen mit algorithmusunterstütztem Timelapse-Verfahren bei 50,8 %, bei Auswahl nach Routinekriterien mittels Timelapse-Verfahren bei 50,9 % und bei der Kontrollgruppe ohne die Anwendung des Timelapse-Verfahrens bei 49,4 % ( $p = 0,85$ ). Dieses Ergebnis unterstreicht die in der Literatur bereits wiederholt geäußerte Unsicherheit hinsichtlich der tatsächlichen Evidenz für den klinischen Alltag der Timelapse-Technologie (vgl. Sonntag, 2023). Trotz steigender Behandlungszahlen fehlt ein Konsens über die Effektivität des Timelapse-Verfahrens in Bezug auf die Erfolgsraten (vgl. Meldrum, 2015, vgl. Dale et al., 2015). Diese Beobachtung stützt die Annahme, dass zusätzliche Faktoren, wie z. B. patientenspezifische Merkmale oder klinische Rahmenbedingungen, einen größeren Einfluss auf den Behandlungserfolg haben könnten. Gleichzeitig unterstreicht der fehlende signifikante Unterschied die Notwendigkeit, weitere prospektive Studien durchzuführen, um den potenziellen Nutzen und die Limitationen der verschiedenen Verfahren zu evaluieren. Diese Arbeit soll helfen, den prädiktiven Wert von verschiedenen Parametern hinsichtlich des Eintretens einer klinischen Schwangerschaft, einer Lebendgeburt und einer Entwicklung zur Blastozyste besser einordnen zu können.

## **2 Ziel der Dissertation**

Ziel der Arbeit ist es, den Einfluss von unabhängigen Faktoren wie Alter, Body-Mass-Index (BMI), Anzahl gewonnener und fertilisierter Eizellen, Laborserumspiegel wie Anti-Müller-Hormon (AMH), Östradiol (E2), Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH), Gesamttestosteron, Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), Endometriumhöhe am Tag der Ovulationsinduktion, das Durchführen einer Polkörperdiagnostik, Nikotinkonsum, Stimulationsart und nicht-invasiver morphokinetischer Faktoren (Teilungsstadien, Teilungsart, Scoring) der Embryonen mittels Timelapse-Verfahrens auf das Eintreten einer Schwangerschaft, einer Geburt und eines Blastozystenstadiums zu untersuchen. Es wird zwischen einem Single-Embryo-Transfer (SET) und einem Double-Embryo-Transfer (DET) unterschieden. Je nach Fragestellung (Eintritt von Schwangerschaft, Geburt, Blastozystenstadium) ergeben sich nach Unterscheidung zwischen SET- und DET-Gruppen, die miteinander verglichen werden. Es gilt ebenfalls, die Wechselwirkungen der unabhängigen Faktoren untereinander darzustellen.

Die Intention dieser Arbeit ist es, die Embryonenentwicklung, Schwangerschaften, Geburten und Aborte im Kinderwunschzentrum Wiesbaden repräsentativ zu evaluieren (Schwangerschaftsrate, Geburtenrate („Baby-Take-Home-Rate“), Abortrate). Die Resultate wurden mit Hilfe verschiedener Analyse- und Interpretationsverfahren ermittelt. Die Abortrate wurde nicht gesondert im Hinblick auf Prädiktorvariablen analysiert.

### 3 Literaturdiskussion

#### 3.1 Assistierte Reproduktion

##### 3.1.1 Finanzierung der Reproduktionsmedizin

Die Übernahme der Therapiekosten einer Kinderwunschbehandlung ist einerseits abhängig von den individuellen Voraussetzungen, die das Paar mit sich bringt, von der Art der Kinderwunschbehandlung und von den jeweiligen Gesetzgebungen im landesrechtlichen Sinn und kann von Bundesland zu Bundesland variieren. Die Leistungsumfänge der Krankenkassen können variieren. Zusätzlich zu den nach § 27a Sozialgesetzbuch V verbindlichen Leistungen dürfen die Krankenkassen in ihren Satzungskatalog weitere Zusatzleistungen aufnehmen (vgl. Merck Healthcare Germany GmbH, 2022). Pauschal lässt sich jedoch festhalten, dass seit Inkrafttreten des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes am 1. Januar 2004 bis zu drei hormonelle Behandlungszyklen bei heterosexuellen Ehepaaren mit intrauteriner Insemination (IUI), In-vitro-Fertilisation (IVF) oder intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) von den gesetzlichen Krankenkassen zur Hälfte finanziert werden. Außerdem werden von der gesetzlichen Krankenversicherung Zuschüsse für acht IUI ohne eine hormonelle Stimulation und für zwei Versuche eines intratubaren Gameten-transfers ermöglicht. Basisuntersuchungen, die der Diagnostik und der Abklärung eines unerfüllten Kinderwunsches dienen, werden von den Krankenkassen übernommen. Voraussetzung ist, dass die Frau zwischen 25 und 40 Jahren und der Mann zwischen 25 und 50 Jahren alt ist. Im Vorfeld muss ein Behandlungs- und Kostenplan bei der jeweiligen Krankenkasse eingereicht sein (vgl. Gemeinsamer Bundesausschuss, 1990). Konnte ein Kind auf die Welt gebracht werden und sind die Voraussetzungen für eine Kinderwunschbehandlung noch immer gültig, werden die in Anspruch genommenen Behandlungsversuche zurückgesetzt. Eine Kryokonservierung ist bei Patienten, die eine keimzellschädigende Therapie erhalten sollen, seit dem 12. April 2019 mit dem Beschluss des Terminservice- und Versorgungsgesetzes unter Einhaltung der Altersgrenzen eine gesetzliche Krankenkassenleistung (vgl. Bundesministerium für Familie, 2022a). Eine zusätzliche Unterstützung ist in bestimmten Fällen durch Bund und Länder möglich. Ein Finanzierungszuschuss durch den Bund ist nur dann möglich, wenn die Bundesländer an der gemeinsamen Finanzierung partizipieren und richtet sich nach dem Umfang und den übrigen Bedingungen der jeweiligen Landesförderung (vgl. Bundesministerium für Familie, 2022b). Exemplarisch: In Rheinland-Pfalz werden zusätzlich zu der Förderung von den Krankenkassen bis zu vier Behandlungsversuche gefördert. In Rheinland-Pfalz muss das Paar verheiratet sein oder in einer festen heterosexuellen oder gleichgeschlechtlichen weiblichen Partnerschaft leben, beide Partner ihren Hauptwohnsitz in Rheinland-Pfalz haben, zwischen 25 und 40 Jahren (Partnerin, die das Kind austragen möchte) und jünger als 50 Jahre (Partner, Partnerin) alt sein. Dabei variiert die Förderhöhe des Landes zwischen 12,5 % und 50 % bei Ehepartnern, heterosexuellen unverheirateten Partnern und gleichgeschlechtlichen weiblichen Partnerinnen. Die maximale Förderhöhe pro Behandlungszyklus ist auf 1800 Euro begrenzt. Soll eine Behandlung gefördert werden, muss diese im Vorfeld genehmigt

werden. Neben In-vitro-Fertilisationen und intrazytoplasmatischen Spermieninjektionen sind Kryokonservierungszyklen nur förderungsfähig, wenn eine Kryokonservierung aufgrund einer keimzellschädigenden Therapie aufgrund einer anderen Erkrankung notwendig wird, damit ein späterer Kinderwunsch realisiert werden kann. Individuelle Gesundheitsleistungen sind nicht zuwendungsfähig. Der Eigenanteil umfasst die Summe, für die die Antragsteller aufkommen müssen, nachdem Krankenversicherung, Beihilfe, Heilfürsorge und sonstige Leistungsträger bereits Subventionen aufgebracht haben (vgl. Landesamt für Soziales, 2022). Die gesetzliche Begrenzung der Kostenübernahme auf die Hälfte der Gesamtkosten für Kinderwunschbehandlungen ist nach BSG SozR 4-2500 § 27a Nr. 5 verfassungskonform (vgl. Bundessozialgericht, 2019). Die Kosten für heterologe Inseminationen werden nicht übernommen (vgl. Schmidt-Recla and Noack, 2011). In Hessen wird ausschließlich der vierte Behandlungszyklus (nach drei erfolglosen Behandlungszyklen) einer IVF oder ICSI gefördert bzw. bezuschusst. Der Antrag auf Bezuschussung muss im Regierungspräsidium in Gießen vor dem Beginn der assistierten Reproduktionsbehandlung gestellt worden sein. Antragsberechtigte Personen in Hessen sind heterosexuelle Paare in ehelicher oder nicht ehelicher Partnerschaft, gleichgeschlechtliche weibliche Lebenspartnerschaften in Ehe, nach dem Lebenspartnerschaftsgesetz, in einer nichtehelichen Lebensgemeinschaft oder verschiedengeschlechtliche oder gleichgeschlechtliche Paare, bei denen eine der in der Partnerschaft lebenden Personen eine gebärfähige transgeschlechtliche Person ist, beide Partner ihren Hauptwohnsitz in Hessen haben, zwischen 25 und 40 Jahren (Partnerin, die das Kind austragen möchte) und jünger als 50 Jahre (Partner, Partnerin) alt sein (vgl. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration, 2022).

Der Umfang der Kostenerstattung innerhalb der privaten Krankenversicherung ist tarifabhängig und folgt dem Verursacherprinzip. Liegt die Ursache der Sterilität eines ungewollt kinderlosen Paares bei dem Partner, der oder die Mitglied einer privaten Krankenversicherung ist, kann eine Kostenerstattung bis zu 100% erfolgen. Eine Eheschließung ist keine Voraussetzung für eine Förderung durch die private Krankenversicherung. Konkret richtet sich die Erstattung der Behandlungskosten (zum Beispiel Höchstgrenze der gewährten Behandlungszyklen) nach den individuell vertraglich abgeschlossenen Versicherungsbedingungen. Eine Kostenerstattung für heterologe Inseminationen wird nicht gewährt (vgl. Landesamt für Soziales, 2022, vgl. Bundesministerium für Familie, 2022a, vgl. Bundesministerium für Familie, 2022b, vgl. Gemeinsamer Bundesausschuss, 1990, vgl. Verband der Privaten Krankenversicherung e.V., 2022).

Tabelle 1 Förderungsumfang nach Gruppen in Rheinland-Pfalz (vgl. Landesamt für Soziales, 2022)

Förderung Rheinland-Pfalz	IVF		ICSI	
	1.-3. Versuch	4. Versuch	1.-3. Versuch	4. Versuch
heterosexuelle Ehepaare	50 % max. 800 €	50 % max. 1.600 €	50 % max. 900 €	50 % max. 1.800 €
unverheiratete heterosexuelle Paare	25 % max. 800 €	50 % max. 1.600 €	25 % max. 900 €	50 % max. 1.800 €
gleichgeschlechtliche weibliche Ehepaare/ Paare	12,5 % max. 400 €	25 % max. 800 €	12,5 % max. 450 €	25 % max. 900 €

Tabelle 2 Förderungsumfang nach Gruppen in Hessen (vgl. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration, 2022)

Förderung Hessen	4. Behandlungszyklus
heterosexuelle Paare	75 % max. 3.000 €
gleichgeschlechtliche Paare	50 % max. 2.000 €
Paare, bei denen eine in der Partnerschaft lebende Person eine gebärfähige transgeschlechtliche Person ist	50 % max. 2.000 €

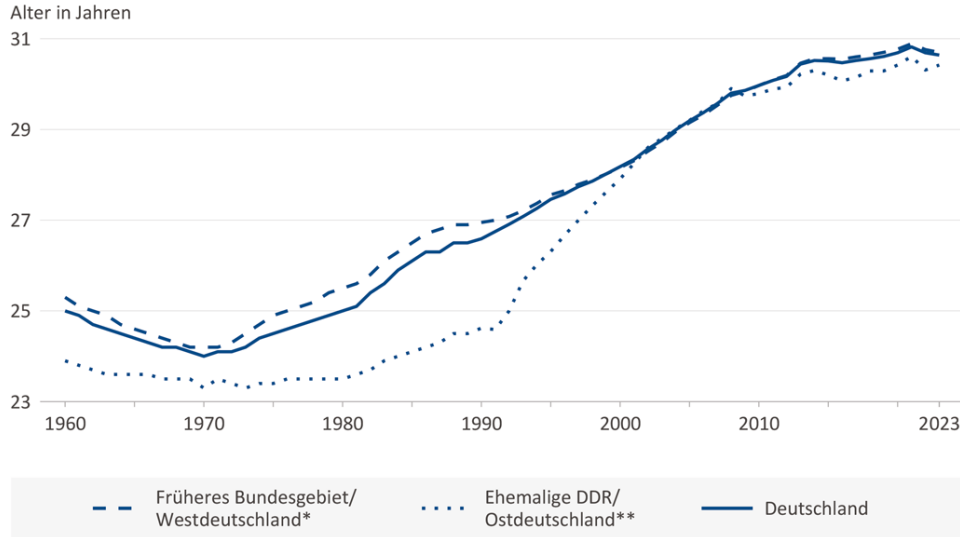
### 3.1.2 IVF-Register

Das deutsche IVF-Register schlüsselt detailliert die Behandlungsereignisse von Indikation über Eizellpunktion, Embryotransfer, Schwangerschaftseintritt bis zur Geburten- oder Abortrate auf (vgl. Deutsches IVF-Register e.V. (D·I·R), 2023). Die Bedeutung der assistierten Reproduktionstechnik hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Das liegt unter anderem daran, dass auch die Anzahl an ungewollt kinderlosen Paaren in den letzten Jahren von 25 % im Jahr 2013 auf 32 % im Jahr 2020 angestiegen ist (vgl. Wippermann, 2021, S. 38). Ein Grund dafür stellt das steigende Alter der Mutter dar. So lag das Alter der Mutter bei der Geburt ihrer Kinder 1980 im Durchschnitt bei 25,0 Jahren, 2000 bei 28,2 Jahren, während es 2021 bei rund 30,8 Jahren lag (siehe Abbildung 1). In den neuen Bundesländern, der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik, waren die Mütter bei Geburt des ersten Kindes tendenziell jünger als die Mütter bei Geburt des ersten Kindes in den alten Bundesländern, der ehemaligen Bundesrepublik Deutschland (vgl. Bundesamt and Europarat, 2023). Seit dem Einsatz von IVF (In-vitro-Fertilisationen) und nachfolgend auch ICSI (intrazytoplasmatischer Spermieninjektion) konnte eine Zunahme bei ART-Behandlungen verzeichnet werden. Die jährliche Wachstumsrate lag in den Jahren 1982 bis 2003 bei 26,55 % und in den Jahren 2004 bis 2021 bei 4,48 % (vgl. Deutsches IVF-Register e.V. (D·I·R), 2022). Das Jahr 2004 stellt dabei eine Ausnahme dar. Hier ist ein starker Einbruch der durchgeführten Behandlungen dokumentiert worden, weil die Krankenkassen seit dem 1. Januar 2004, mit Inkrafttreten des Gesundheitssystemmodernisierungsgesetzes, maximal drei anstatt vorher vier Behandlungszyklen anteilig (vorher vollständig) erstatten (vgl. Trappe, 2015, S. 4). Im Jahr 2021 wurden insgesamt 78.363 Follikelpunktionen für Frischzyklen, darunter 21.066 IVF (16,8 %), 49.181 ICSI (39,2 %) und 1.355 kombinierte IVF/ICSI, sowie 36.909 Kryokonservierungen (29,4 %) in 140 Behandlungszentren durchgeführt. Im Vergleich dazu wurden trotz des Rückgangs der Behandlungen im Jahr 2004 37.633 Follikelpunktionen für Frischzyklen, darunter 11.848 IVF und 25.339 ICSI sowie 16.883 Auftauzyklen in 120 Kinderwunschzentren durchgeführt. Das Jahr mit den bisher meisten Behandlungszyklen stellt das Jahr 2003 dar. Die oben genannte Gesetzesänderung führte dazu, dass viele Paare ihre Behandlungen in das Jahr 2003 vorgezogen haben (vgl. Kentenich et al., 2013, S. 302). In diesem Jahr wurden insgesamt 80.434 Follikelpunktionen für Frischzyklen, darunter 28.058 IVF und 51.389 ICSI sowie 14.265 Auftauzyklen in 116 Kinderwunschzentren durchgeführt (vgl. Deutsches IVF-Register e.V. (D·I·R), 2022). Der Bedarf an assistierten reproduktionsmedizinischen Maßnahmen ist in den letzten Jahren in Deutschland und auch anderen europäischen Industrienationen gewachsen. Das steigende Durchschnittsalter der Frauen mit Kinderwunsch, die verstärkte Bedeutung von Ausbildung, Beruf und Karriere sowie eine veränderte Lebensplanung sind ausschlaggebende Punkte. Das mittlere Alter der Patientinnen lag im Jahr 2021 bei 35,7 Jahren (2020: 35,6; 2019: 35,4; 2018: 35,2 Jahren) und das mittlere Alter der Patienten bei 38,6 Jahren (2020: 38,5; 2019: 38,4; 2018: 38,4 Jahren). Im Jahr 2004 lag das Durchschnittsalter behandelter Frauen bei 34,2 Jahren und das Durchschnittsalter behandelter Männer bei 37 Jahren und zeigt bis dato eine zunehmende Tendenz. Nach einem Steady State Stadium in den Jahren zwischen 2012 und 2017,

zeigt sich nun wieder ein Anstieg (vgl. Deutsches IVF-Register e.V. (D·I·R), 2022, vgl. Deutsches IVF-Register e.V. (D·I·R), 2021).

Die Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer sowie die Geburtenrate pro Embryotransfer in Frischzyklen liegen im Jahr 2021 bei 31,8 %. 2020 lag die Schwangerschaftsrate bei 31,9 % und damit leicht niedriger als im Jahr 2019 mit 32,7 % (2017: 31,4 %). Die Geburtenrate pro Embryotransfer in Frischzyklen ist im Jahr 2020 mit 23,5 %, 2019 mit 23,3 % und 23,5 % im Jahr 2018 vergleichsweise stabil. Mit 30,4 % im Jahr 2021, 30,0 % im Jahr 2019 und 29,3 % im Jahr 2018 (2017: 26,2 %) liegt die Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer bei Auftauzyklen zwar unter der von Frischzyklen, nähert sich jedoch an. Verantwortlich dafür sind beispielsweise neuere Kryokonservierungstechnologien und eine adäquate Aufbereitung im Auftauzyklus. Dabei sind erfolgreiche Kinderwunschbehandlungen stark altersabhängig. Zu verzeichnen ist, dass sowohl die Schwangerschaftsrate als auch die Geburtenrate mit steigendem Alter der Mutter eine abnehmende Tendenz zeigen. Bis zum 31. Lebensjahr liegt die Schwangerschaftsrate bei über 40 % pro Embryotransfer, sinkt aber bereits ab dem 36. Lebensjahr auf unter 33 %. Mit 42 Jahren beträgt die Schwangerschaftsrate 15,5 %, sinkt bei Frauen ab dem 45. Lebensjahr auf 4,3 % ab. Auffällig wird der Einfluss des Alters bei Kinderwunschbehandlungen auch bei der Geburtenrate. Bis zum 32. Lebensjahr liegt die Geburtenrate pro Embryotransfer bei über 30 %. Mit 39 Jahren sinkt die Geburtenrate pro Embryotransfer auf unter 20% bei gleichzeitiger Zunahme der Fehlgeburtenrate pro Transfer (vgl. Deutsches IVF-Register e.V. (D·I·R), 2022, vgl. Deutsches IVF-Register e.V. (D·I·R), 2021, vgl. Deutsches IVF-Register e.V. (D·I·R), 2020).

### Durchschnittliches Alter der Mütter bei Geburt des 1. Kindes in der bestehenden Ehe (1960-2023)



\* bis 2000 früheres Bundesgebiet, ab 2001 Westdeutschland ohne Berlin

\*\* bis 2000 Gebiet der ehemaligen DDR, ab 2001 Ostdeutschland einschließlich Berlin

Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung  
(BiB)

Datenquelle: 1960 bis 1989 - Eurostat,  
ab 1990 - Statistisches Bundesamt, Berechnungen: BiB

Abbildung 1 Durchschnittliches Alter der Mutter bei Geburt des ersten Kindes bei bestehender Ehe (vgl. Bundesamt and Eurostat, 2023) (mit freundlicher Genehmigung des Bundesinstituts für Bevölkerungsforschung)

#### 3.1.3 Historie

In kaum einem medizinischen Bereich kam es in den letzten 60 Jahren zu einer so rasanten Entwicklung der Forschung wie in der Reproduktionsmedizin und gynäkologischen Endokrinologie. Um einer eingeschränkten Fertilität entgegenzuwirken, experimentieren Ärzte und Forscher seit über 200 Jahren mit verschiedenen Methoden.

##### 3.1.3.1 Erste Entwicklungen

1770 wurde erstmals eine intravaginal durchgeführte Insemination beschrieben. Die Indikation für die von dem Chirurgen, John Hunter, durchgeführte Insemination war eine Hypospadie des Ehemanns (vgl. Schellen, 1958).

##### 3.1.3.2 Stimulation der Ovarien und Hypophyse durch Strahlentherapie

Anfang des 20. Jahrhunderts wurde eine eingeschränkte Fertilität durch eine Röntgen-Reizbestrahlung der Ovarien therapiert. Strahlentherapeutische Interventionen wurden auch bei der Hypophyse zur Verbesserung der Fertilität durchgeführt (vgl. Ludwig and Diedrich, 2020, S. 12). Die Vorstellung einer Verbesserung der Fruchtbarkeit beruht auf der Hypothese, dass die Ovarien verstärkt durchblutet werden, um somit deren Funktion zu fördern. Spätfolgen der Strahlentherapie

äußerten sich in einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Entstehung an Ovarialkarzinomen (vgl. Ron et al., 1994).

#### 3.1.3.3 HPG – Human Pituitary Gonadotropins

Heute gilt es als zweifelsfrei bewiesen, dass Gonadotropine ein integrales Element in der Bewältigung der Unfruchtbarkeit darstellen. Während es aktuell möglich ist, Gonadotropine synthetisch zu produzieren, musste man 1958 Reservoirs dafür finden. Erste Quellen dafür waren neben Tiermaterial und menschlichem Urin auch Leichname. So extrahierte man humane hypophysäre Gonadotropine (HPG) aus den Hypophysen von Menschenleichen. Eingestellt wurde dieses Therapieverfahren 1988, als sich die Fälle von iatrogen übertragener Creutzfeldt-Jakob-Krankheit häuften (vgl. Bettendorf, 1963, vgl. Gemzell et al., 1958, vgl. Cochius et al., 1990, vgl. Dumble and Klein, 1992). Fälle von iatrogen übertragener Creutzfeldt-Jakob-Krankheit wurden auch bei direktem Kontakt mit infektiöser Dura mater und Cornea dokumentiert (vgl. Task Force vCJK, 2002, S. 377).

#### 3.1.3.4 Clomifen

Das Therapeutikum mit der am besten erprobten Wirksamkeit ist Clomifenzitrat (Clomifen). Über die Induktion einer Ovulation bei zuvor anovulatorischen Frauen der synthetisch hergestellten Substanz wurde erstmals 1961 von einem amerikanischen Forschungskollektiv berichtet (vgl. Greenblatt et al., 1961).

#### 3.1.3.5 HMG – humanes Menopausengonadotropin

Zeitgleich mit der Erforschung des HPG, wurde HMG (humanes Menopausengonadotropin) entdeckt. 1954 wurde bewiesen, dass HMG (humanes Menopausengonadotropin) nicht nur die Ovarfunktion anregt, sondern auch indirekte positive Effekte auf die Proliferation des Uterus hat (vgl. Donini et al., 1964, vgl. Borth et al., 1954). Es kann aus dem Urin klimakterischer Frauen gewonnen werden. Aber auch hier fehlte es an der Menge des Grundmaterials und der rasch steigenden Nachfrage gerecht zu werden. Als B. Lunenfeld und Prinz Giulio Pacelli, der Neffe des damaligen Papstes Pius XII, einander 1957 in Rom begegneten, wurde eine temporäre Lösung bezüglich der komplizierten Logistik von Förderung und Verarbeitung großer Urinmengen gefunden. Durch die Mitgliedschaft von Pacelli im Boards of Directors von Serono, wurde eine Sondergenehmigung zum Sammeln des Urins der Nonnen in den Klöstern erteilt. Aber die Kapazitätsgrenzen waren bald erreicht. So wurden Spenderinnen in Europa, China oder Indien angeworben, was zu einem enormen Qualitätskontrollverlust mit Spenden zweifelhafter Herkunft führte und eine globale Debatte über die Sicherheit von Gonadotropintherapeutika auslöste (vgl. Gruber-Gerardy et al., 2008, S. 46).

#### 3.1.3.6 Gonadotropine

Das Follikelstimulierende Hormon (FSH), das Luteinisierende Hormon (LH), das Humane Choriongonadotropin (hCG) und Follitropin gehören zur Gruppe der pleiotropen Glykoproteine. Rathnam und Saxena gelang die Charakterisierung der unterschiedlichen Aminosäuresequenzen der alpha- und beta-Untereinheiten von FSH, die wichtige Voraussetzung für eine rekombinante Produktion

derer war. Die rekombinante Desoxyribonukleinsäure (DNA) wurde durch Vektoren in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) eingeschleust, da diese die Fähigkeit besitzen, korrekte posttranslationale Modifikationen auszubilden (vgl. Gruber-Gerardy et al., 2008, S. 48). 1990 konnte rekombinant hergestelltes FSH in klinischen Studien eingesetzt werden und 1992 wurde eine durch ICSI eingetretene Schwangerschaft mit rekombinanten FSH dokumentiert (vgl. Palermo et al., 1992b, vgl. Palermo et al., 1992a).

Die EU-Zulassung der heute üblicherweise weltweit verwendeten Gonadotropine für die kontrollierte ovarielle Hyperstimulation erfolgte für Follitropin alfa 1995 und 1996 für Follitropin beta (vgl. Europäische Arzneimittel-Agentur, 1995, vgl. Europäische Arzneimittel-Agentur, 1996). Lutropin alfa (rekombinantes humanes LH) und Ovitrelle (rekombinantes humanes Choriongonadotropin) erlangten die Zulassung zum europäischen Markt 2000 und 2001 (vgl. Europäische Arzneimittel-Agentur, 2000a, vgl. Europäische Arzneimittel-Agentur, 2001).

#### 3.1.3.7 GnRH-Analoga

Mit dem Einsatz von Gonadotropin Releasing Hormon-Analoga (GnRH-Analoga) im Rahmen des langen Protokolls gelang 1984 ein weiterer Meilenstein (vgl. Porter et al., 1984). Im April 1999 erlangten Cetrotide (Cetrorelix, GnRH-Antagonist) und im Mai 2000 Orgalutran (Ganirelix, GnRH-Antagonist) die Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb der europäischen Union (vgl. Europäische Arzneimittel-Agentur, 1999, vgl. Europäische Arzneimittel-Agentur, 2000b).

#### 3.1.3.8 IVF

Der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin wurde im Jahr 2010 an den 85-jährigen Dr. Robert G. Edwards für seine Forschung zur In-vitro-Fertilisation (IVF) verliehen. Robert G. Edwards begann seine Grundlagenforschung zur Biologie der Befruchtung in den 1950er Jahren an der Universität in Cambridge. Sein Forschungspartner, der 1988 verstorbene Gynäkologe Patrick Steptoe, unterstützte ihn bei dieser Arbeit. 1968 gelang es David Gardner und Robert Edwards mit Hilfe von Tierexperimenten das Geschlecht eines Embryos nachzuweisen. Damit hatten sie das fundamentale Prinzip der Präimplantationsdiagnostik definiert (vgl. Gardner and Edwards, 1968). Bereits im Jahr 1969 war es Edwards gelungen, eine menschliche Samenzelle in die Eizelle einer Frau einzubringen. Die entstandene Zygote teilte sich jedoch nur ein einziges Mal. Eine klinische Schwangerschaft konnte später in einem anderen Fall nachgewiesen werden, die dann jedoch als Tubar-gravidität endete (vgl. Steptoe and Edwards, 1976). In den frühen 1970er Jahren kombinierten Robert Edwards und Patrick Steptoe HPG und HMG bei der ovariellen Stimulationsbehandlung. Mittels eines laparoskopischen Eingriffes, der der Oozytengewinnung diente, trat der Gelbkörper in den Fokus. Die Schlussfolgerung ergab, dass eine Kausalität zwischen einer überhöhten Gonadotropindosis und der aufgetretenen Corpus-luteum-Insuffizienz bestand. Infolgedessen unterstützte man ab dem Beginn der 1980er Jahre die zweite Zyklushälfte mit anfänglich hCG- und nachfolgend Progesteronzubereitungen. Die iatrogene Induktion einer Gelbkörperschwäche war maßgeblich verantwortlich für die Orientierung an einer möglichst natürlichen Stimulation der Eierstöcke, die den physiologischen Zyklus der Frau nachahmt (vgl. Steptoe and Edwards, 1970, vgl.

Diedrich et al., 2020). Zusammen mit Steptoe gelang es dem Briten 1978 erstmals, eine menschliche Eizelle außerhalb des Körpers zu befruchten und zurück in die Gebärmutter der Frau einzusetzen. Den Durchbruch erzielten Edwards und Steptoe am 25. Juli 1978, als mit Louise Brown, das erste Kind nach einer IVF auf die Welt kam (vgl. Steptoe and Edwards, 1978). Die von Edwards und Steptoe entwickelte Technik kommt heute weltweit in verbesserter Form zum Einsatz.

Nach weiteren zwei Jahren reformierte man mittels transvaginaler Oozytengewinnung unter sonographischer Kontrolle die konventionelle Eizellentnahme mittels Laparoskopie. Vorteile der Methode sind unter anderem, dass keine Allgemeinanästhesie erforderlich ist, die Ovarien gut zugänglich sind, es zu geringeren postoperativen Komplikationen kommt sowie der zeitliche und personelle Aufwand reduziert wird. Eine laparoskopische Follikelpunktion ist dann von Vorteil, wenn synchron der intraabdominelle Situs begutachtet werden soll (vgl. Wikland and Hamberger, 1984). Im selben Jahr erfolgte eine Modifikation von Stimulationsprotokollen, eine Adaptation von Dosieralgorithmen zwischen Follikelpunktion und  $\beta$ -hCG-Gabe sowie eine Renaissance von Clomifenbehandlungen (vgl. Trounson et al., 1982).

Ebenso wurden in dieser Zeitepoche Eizell- und Embryonendonationen diskutiert und waren bei zeitgleicher Existenz einer prämaternen Ovarialinsuffizienz indiziert (vgl. Trounson et al., 1983, vgl. Lutjen et al., 1984).

#### 3.1.3.9 Ethik

Die Forschungsarbeit begleitet eine konstante ethische Diskussion. Im Jahr 1984 diskutierten Reproduktionsmediziner und katholische Moraltheologen über die Rechtmäßigkeit der In-vitro-Fertilisation, eingeladen durch den Präsidenten der vatikanischen Akademie der Wissenschaften. Nach einer Woche Beratung kamen elf von zwölf Anwesenden zu dem Konsens, dass der Prozess ethisch zulässig wäre. Der Vorsitzende des päpstlichen Instituts für Ehe und Familie dagegen übte Kritik, sodass die Konferenzbände niemals publiziert wurden. Die später veröffentlichten Enzyklika *Donum Vitae* aus dem Jahr 1987, wiesen Verfahren mit reproduktionsmedizinischem Aspekt als unrechtmäßig zurück (vgl. Gruber-Gerardy et al., 2008, S. 60).

#### 3.1.3.10 ICSI

1992 revolutionierte die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) unter anderem bei Vorliegen einer schweren Oligoasthenoteratozoospermie oder obstruktiver Azoospermie bei gleichzeitig intakter Spermatogenese die Therapie (vgl. Palermo et al., 1992a). Neben der ICSI wurden auch andere Mikroinjektionstechniken während dieser Zeit entwickelt, verloren aufgrund des deutlichen Erfolges der ICSI zunehmend an Bedeutung. 1987 versuchte man durch partielles mechanisch- oder lasergestütztes Entfernen einer Scheibe der Zona Pellucida die Penetration des Spermiums zu erleichtern (partielle Zona Pellucida Dissektion). 1988 injizierte man ein einzelnes Spermium oder auch mehrere Spermien in den perivitellinen Spalt, um die Fertilisation zu fördern (vgl. Laws-King et al., 1987, vgl. Ng et al., 1988, vgl. Van Steirteghem et al., 1993a, vgl. Van Steirteghem et al., 1993b).

### 3.1.3.11 Kryokonservierung

Ein Meilenstein in der Etablierung der Kryokonservierung von Keimzellen waren die Untersuchungen vom britischen Forscher Christopher Polge im Jahr 1949 (vgl. Polge et al., 1949). Glycerin ist in der Lage, den Gefrierpunkt herabzusetzen und eine starre Kristallisation zu verhindern, sodass Flüssigkeiten auch bei niedrigen Temperaturen flüssig bleiben. Diesen Effekt machen sich Insekten, Hefepilze sowie Fische zu Nutze. Zu Beginn der 1980er Jahre konnte das Kryokonservierungsverfahren auf Eizellen und Embryonen ausgeweitet werden (vgl. Chen, 1986, vgl. Trounson and Mohr, 1983). Berichte über klinische Schwangerschaften vorab kryokonservierter Embryonen tauchten ab 1983 auf (vgl. Trounson and Mohr, 1983, vgl. Zeilmaker et al., 1984).

### 3.1.3.12 Der Weg zur modernen Reproduktionsmedizin

Essenziell bedeutsam für den Progress in diesem Subgebiet der Gynäkologie war es, die Kulturbedingungen für Zellen zu optimieren, Stimulationsprotokolle zu vereinheitlichen und Laborbedingungen zu standardisieren. Probatorische hormonelle Behandlungen, Techniken wie der intratubare Gametentransfer (Gamete Intrafallopian Transfer, GIFT), der intratubare Embryonentransfer (Embryo Intrafallopian Transfer, EIFT) oder der intratubare Zygotentransfer (Zygote Intrafallopian Transfer, ZIFT) sind als obsolet zu betrachten (vgl. Asch et al., 1987, vgl. Asch et al., 1988, vgl. Molloy et al., 1985). Fokus wurde in den letzten zwei Dekaden auf eine Reduktion von Mehrlingsschwangerschaften gelegt. Revisionen und Optimierungen fanden auf internationalen Kongressen den Konsens, Mehrlingsschwangerschaften am ehesten mit der Intensivierung von Einzelembryonentransfers (SET) unterbinden zu können. Auch die Eindämmung des Auftretens ovarieller Hyperstimulationssyndrome fand sich auf der Agenda. Eine individuelle Anpassung der Dosis unter Einbeziehung der Charakteristika der Patienten stellen hierbei die Basis dar. Evaluationen populärer Studien über die Wirksamkeit anerkannter Methoden wie „Assisted Hatching“ und Polkörperanalysen schlussfolgerten, dass die Auswirkungen nicht generell bewiesen werden konnten oder vorhandene Effekte gering ausfallen. Maßnahmen, denen zuvor wenig Beachtung geschenkt worden ist, wie zum Beispiel die Kryokonservierung unbefruchteter Eizellen und ovariellen Gewebe, die natürliche Zyklusstimulation im Rahmen einer Natural-Cycle-IVF (NC-IVF), die „Minimal-Stimulation-IVF“ oder die In-vitro Maturation (IVM) von Eizellen gewinnen zunehmend an Stellenwert. De facto stand die ICSI seit ihrem Durchbruch größtenteils außer Konkurrenz. Keine andere Technik konnte seitdem größere Konzeptionsraten realisieren (vgl. Diedrich et al., 2020, S. 16 ff.).

Ein Wandel erfuhren auch die Patientinnen: In den frühen Jahren seit Einführung der IVF galt es, nach einem Embryonentransfer 14 Tage lang obligat Bettruhe einzuhalten, bis eine Konzeptionsüberprüfung stattgefunden hatte. Diese Einschätzung gilt als obsolet (vgl. Ludwig and Diedrich, 2020, S. 18 f.). Folglich konnte die IVF verstärkt auf den ambulanten Sektor verlagert werden. Ergänzend dazu, werden Zeit- und Personalkosten durch die Anleitung der Patienten zur Selbstmedikation eingespart. In den letzten Jahren wurden die Prozesse der IVF optimiert und beispielsweise die Präimplantationsdiagnostik erforscht (vgl. Montag et al., 2020, S. 269 ff.). Die

erste Präimplantationsdiagnostik wurde in Deutschland 1989 angewandt. Indiziert war die Präimplantationsdiagnostik, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von gonosomalen Krankheiten, die geschlechtsgebunden vererbt werden, zu berechnen (vgl. Handyside et al., 1990). In deutschen Universitäten wurde die Präimplantationsdiagnostik seit 1996 eingesetzt (vgl. Diedrich et al., 2020, S. 279). Anfang des Jahres 2002 wurde in Deutschland das erste Kind nach einer Polkörperbiopsie geboren (vgl. Van der Ven et al., 2002).

#### 3.1.3.13 Timelapse-Inkubatoren

Das Urteil über die Lebensfähigkeit von Embryonen basiert auf subjektiver Einschätzung. Morphologische Parameter wie zum Beispiel die Anzahl der vorhandenen Zellen oder dazugehöriger Zellkerne, die Symmetrie oder Größenverteilung der Zellen und der Fragmentierungsgrad werden regelmäßig als Auswahlkriterien für die Selektion herangezogen (vgl. Scholtes and Zeilmaker, 1996). Die ausschlaggebende Komponente für erfolgreiche assistierte reproduktive Techniken stellt die zuverlässige Auswahlentwicklungsfähiger Embryonen dar und ist bislang die größte Herausforderung (vgl. Basile et al., 2015a).

Die Technik des Timelapse-Verfahrens wurde bereits vor 25 Jahren im Bereich assistierte Reproduktionstechniken entwickelt (vgl. Payne et al., 1997). Es dauerte allerdings dreizehn Jahre, bis dieses Verfahren erstmals den Versuch unternahm, zu prognostizieren, ob ein Embryo das Blastozystenstadium erreicht und damit die idealen Voraussetzungen für eine Konzeption erfüllt (vgl. Wong et al., 2010). Im Jahr 2008 beschrieben Forscher die Kinetik der dokumentierten Ereignisse bis zum Blastozystenstadium (vgl. Mio and Maeda, 2008). 2011 fand das Timelapse-Verfahren seinen routinemäßigen Einsatz in den Laboren von Kinderwunschzentren, da es nun möglich war, die gesamte extrakorporale Entwicklung der Embryonen zu registrieren, ohne Notwendigkeit einer unterbrochenen Kultur. Im Zuge dessen wurde der Begriff der nicht-invasiven Beobachtung der Genese eines Embryos mit Hilfe kontinuierlicher magnetischer Aufzeichnung von Videosignalen durch eine Kamera als Morphokinetik geprägt (vgl. Kiessling, 2010). 1987 postulierten Forscher, dass diese Art der Beobachtung von Embryonen Informationen enthalten könnte, um die Embryoauswahl zu optimieren. Die Limitation ergab sich durch unzureichende technische Gegebenheiten (vgl. Kola et al., 1987). Auf dem internationalen Markt stehen derzeit verschiedene Zeitraffertechnologien wie zum Beispiel Primo Vision (Vitrolife), Embryoscope (Fertilitech) und EEVA (Early Embryonic Viability Assessment, Auxogyn) zur Verfügung. Primo Vision (Vitrolife) und Embryoscope (Fertilitech) nutzen die Hellfeldmikroskopie während EEVA (Early Embryonic Viability Assessment, Auxogyn) die Dunkelfeldtechnologie nutzt (vgl. Vitrolife AB, 2024, vgl. Merck KGaA, 2024). 2014 erwirbt Vitrolife AB Unisense Fertilitech A/S (vgl. Cision, 2014).

### 3.1.4 Aktueller Stand des Timelapse-Verfahrens

Das Timelapse-Verfahren ist in der aktuellen medizinisch unterstützten Reproduktion etabliert und hat sich zusammen mit dem gesamten Fachbereich kontinuierlich weiterentwickelt. Es fand bereits nach kurzer Zeit Einzug in die Kinderwunschzentren, obwohl zu diesem Zeitpunkt bisher wenige randomisiert kontrollierte Studien über die Effizienz veröffentlicht waren. Herausfordernd für Ärzte, Embryologen und medizinisches Personal ist stets die Identifizierung desjenigen Embryos, welcher das größtmögliche Entwicklungspotenzial in sich trägt. Mit Hilfe des Timelapse-Verfahrens ist es mittlerweile möglich, die ersten Tage der Embryonalentwicklung dynamisch und kontinuierlich zu verfolgen. Die Embryonen verbleiben während der gesamten Kultivierungsdauer bei stabilen und kontrollierten Umgebungsverhältnissen. Während der frühen Embryonalentwicklung kommt es zu epigenetischen Veränderungen, die zu Veränderungen der Genexpression und der phänotypischen Merkmale führen. Dieser Prozess ist anfällig für externe Faktoren (vgl. Wilkinson et al., 2023, S. 1569 ff.). Ungestörte Kulturbedingungen können die In-vitro-Entwicklung menschlicher Embryonen so schützen, insbesondere während der frühen Teilungsstadien (vgl. Sciorio et al., 2018, S. 520). Unbestreitbar ist, dass häufiger aufgenommene Fotos der Embryonen im Vergleich zu statischen Beobachtungen wesentlich mehr Informationen über den Zusammenhang zwischen morphologischer Entwicklung und Lebensfähigkeit des Embryos liefern können und eine differenziertere Beurteilung der Entwicklungskinetik ermöglichen. Um die Entwicklungsfähigkeit des Embryos einzuschätzen, werden im Rahmen der Kultur morphokinetische Variablen erhoben, die mit Hilfe von Algorithmen analysiert und ausgewertet werden können. Vorher konnten embryologische Entwicklungsvariablen verhältnismäßig nur ungefähr alle 24 Stunden erhoben werden. Verfahrensbedingt war es obligat, dazu die Kultur zu unterbrechen, damit die Embryonen unter dem Mikroskop morphologisch beobachtet werden konnten (vgl. Alpha Scientists in Reproductive Medicine ESHRE Special Interest Group of Embryology, 2011, S. 1270 ff.). Durch diese zwingende Notwendigkeit der morphologischen Beobachtung unter dem Mikroskop außerhalb des Brutschrankes, wurden Embryonen pH-Wert-, Sauerstoff- und Temperaturschwankungen ausgesetzt (vgl. Sciorio, 2021, S. 93 f.). Ebenso unterliegt die Inter- sowie Intra-Observer-Reliabilität im Verfahren ohne Timelapse-Anwendung größeren Divergenzen, was schlussendlich die Universalität der Algorithmen limitiert (vgl. Sciorio, 2021, S. 93). Bisherige Studien konnten zeigen, dass bestimmte morphokinetische Parameter eine Vorhersagekraft bezüglich des Entwicklungspotenzials des Embryos innehaben. Eine oder mehrere universell gültige Variablen zu bestimmen, ist aktuell jedoch nicht realisierbar (vgl. Wang et al., 2023, S. 1 f.). Durch diverse Algorithmen könnte mit Hilfe der erhobenen morphologischen Beobachtungen das Entwicklungspotenzial des Embryos evaluiert werden (vgl. Campbell and Fishel, 2015, S. 20 ff., vgl. Campbell et al., 2013b, S. 140 ff., vgl. Campbell et al., 2013a, S. 477 ff., vgl. Basile et al., 2014, S. 699 ff., vgl. Chawla et al., 2015, S. 69 ff., vgl. Reignier et al., 2018, S. 380 ff.). Es wird eingeschätzt, inwieweit eine Euploidie, Aneuploidie oder chromosomale Integrität besteht. Die allgemeine Anwendbarkeit früher morphokinetischer Algorithmen für die Vorhersage von Blastozystenentwicklung, Schwangerschaft (Implantation des Embryos) oder Geburt ist derzeit

umstritten. Einige Autoren behaupten, dass Timelapse-Algorithmen eine deutlich höhere Vorhersagekraft haben können als das herkömmliche Embryoscoreing (vgl. Adolfsson et al., 2018, S. 212), während andere Autoren keine signifikante Vorhersagekraft für Schwangerschaft, Implantation oder Lebendgeburt zeigen konnten (vgl. Kieslinger et al., 2016, S. 2455 f.). In mehreren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen der Ploidie des menschlichen Embryos und der Morphokinetik festgestellt. So wurden entsprechende Algorithmen oder Modelle entwickelt, die versuchen, die Ploidie der Embryonen zu prognostizieren (vgl. Campbell et al., 2013a, S. 477 ff., vgl. Campbell et al., 2013b, S. 140 ff.). Eine verlängerte Blastulation, die zeitliche Ausprägung von t3 (zwischen 34,7 bis 40,5 Stunden) oder t5-t2 (> 21,0 Stunden) konnten mit Chromosomenaberrationen in Verbindung gebracht werden (vgl. Del Carmen Nogales et al., 2017, S. 229 ff.). Basile et al. sowie Campbell et al. geben an, dass sich die Parameter t5-t2, cc3, tSB und tBL zur Vorhersage eignen, ob Embryonen mit größerer Wahrscheinlichkeit euploid sind (vgl. Basile et al., 2014, vgl. Campbell et al., 2013b). Zu beachten ist, dass Embryonen mit Trisomien eine ähnliche morphokinetische Entwicklung wie euploide Embryonen aufweisen können (vgl. Del Carmen Nogales et al., 2017, S. 229 ff.) Andere Studien fanden keine signifikanten Unterschiede bei tPN, t2, t3, t4, t5, t8 und cc2 zwischen euploiden und aneuploiden Blastozystenembryonen (vgl. Le et al., 2021). Bei einem hohen Ausprägungsgrad des Mosaikstatus' war eine Verzögerung in t5, t8 und cc3 im Gegensatz zu euploiden Embryonen feststellbar. War der Mosaikstatus' eher geringerer Ausprägung, ließen sich keine signifikanten Unterschiede in der Morphokinetik zwischen euploiden und Mosaik-Embryonen dokumentieren (vgl. Tvrdonova et al., 2021, S. 9). t2, t3 und t4 haben laut Herrero et al. eine gute Vorhersagekraft für die zeitnahe embryonale Entwicklung, während t5 und t8 eine Vorhersagekraft in Bezug auf die Blastozystenentwicklung innehaben (vgl. Herrero et al., 2013, S. 1607). Eine relevante Tatsache ist, dass morphologisch unauffällige Embryonen nicht selten aneuploid sind. Teilweise bis zu 50% der Embryonen mit einem A-Scoring sind aneuploid (vgl. Baltaci et al., 2006, S. 77, vgl. Alfarawati et al., 2011, S. 523, vgl. Serrano-Novillo et al., 2023, S. 8). Diskrepanzen in der Vergleichbarkeit bestehen aufgrund der Tatsache, dass z.B. die demografischen Charakteristika der Studienpatienten, die Stimulationsprotokolle, das verwendete IVF-Protokoll, die Dauer der Embryonenkultivierung, der Startzeitpunkt, je nach Befruchtungsmethode (IVF oder ICSI), das Kulturmedium, die Anzahl der transferierten Embryonen variieren. Bisher kann nur die Präimplantationsdiagnostik chromosomale Aberrationen sicher diagnostizieren. Insbesondere von Interesse wäre es, wenn morphokinetische Parameter als nicht-invasives Messverfahren eine ähnlich gute Auskunft über die chromosomale Integrität von Embryonen geben könnten und damit die Präimplantationsdiagnostik ablösen. Goodman et al. kamen zu dem Ergebnis, dass das klinische Outcome unter Einbeziehung morphokinetischer Daten nicht signifikant verbessert werden konnte. Ein Vorteil bestand darin, dass in dieser Studie alle Embryonen mittels Timelapse-Verfahren kultiviert wurden. Eine dritte Gruppe ohne Anwendung des Timelapse-Verfahrens wurde hierbei nicht untersucht (vgl. Goodman et al., 2016, S. 275 ff.). Eine Studie aus dem Jahr 2024 ergänzte dies durch die Einteilung in drei Gruppen (konventionell, Timelapse mit morphokinetischer Beurteilung, Timelapse mit

morphologischer Beurteilung). Das Timelapse-Verfahren konnte weder in der SET- noch in der DET-Gruppe eine Überlegenheit in Bezug auf die klinische Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate gegenüber dem konventionellen Verfahren aufweisen. Nach retrospektiver Analyse der morphokinetischen Parameter in der Gruppe des Timelapse-Verfahrens mit morphologischer Beurteilung hätte sich lediglich in 5,6 % der Fälle eine Abweichung in Bezug auf die Auswahl der Embryonen ergeben (vgl. Sacks et al., 2024, S. 9 f.). Als wertvolle frühe morphokinetische Parameter hinsichtlich der Vorhersage einer Lebendgeburt bei einem SET stellten sich in einer Studie die Anzahl der Blastomere, das Verhältnis von Blastomeren mit einem Nucleus durch die Gesamtzahl an Blastomeren sowie der Fragmentationsgrad heraus (vgl. Rhenman et al., 2015, S. 28 ff.).

Die ungestörte Kultur führt zu einem optimierten Arbeitsfluss. Es stehen aufgrund des kontinuierlichen Monitorings der Embryonen nicht nur mehr Daten zur Verfügung, die Steigerung der Datenmenge führt auch zu einer zeitintensiveren Analyse der erhobenen Parameter durch die Embryologen. Die mit Timelapse gewonnenen Daten liefern Rohdaten mit vielen Informationen. In Zukunft kann die Technologie der künstlichen Intelligenz die Wahl des Embryonen für den Transfer womöglich unterstützen (vgl. Fruchter-Goldmeier et al., 2023, S. 2). Aktuell wurde bereits ein Deep-Learning-Algorithmus auf der Grundlage eines Artificial Neural Networks, einem Teilbereich der Künstlichen Intelligenz, entwickelt. Solche von Tran et al. sowie Bori et al. entwickelten Algorithmen sind dazu in der Lage, Rohdaten der Timelapse-Aufzeichnungen ohne vorangegangene Sichtung von Embryologen in Bezug auf Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten zu analysieren und zu bewerten. Diese automatisierte Analyse erfolgt beobachterunabhängig (vgl. Tran et al., 2019, S. 1012 ff., vgl. Bori et al., 2020, S. 1232 ff.). Die Automatisierung hat das Ziel, die Konsistenz und Genauigkeit der Messungen zu erhöhen und den Zeitaufwand der Embryologen zu verringern (vgl. Fruchter-Goldmeier et al., 2023, S. 4). Die Ergebnisse aus einer Studie aus dem Jahr 2021 zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Implantationsrate, der Lebendgeburtenrate, der Geburtsgröße und dem Geburtsgewicht zwischen der Timelapse-Inkubation und der Auswahl nach morphologischen und morphokinetischen Parametern. Die Ergebnisse der computergestützten Analyse entsprach den Beobachtungen der Embryologen, was auf eine verlässliche Beurteilung durch die Embryologen schließen lässt (vgl. Guo et al., 2021, S. 7).

Auf dem Markt werden verschiedene Timelapse-Inkubatoren angeboten, bei denen die Kamera mit einem digital inversen Mikroskop ausgestattet ist (vgl. Kovacs, 2014, S. 2). Zu den populärsten Systemen gehören Primo Vision (Vitrolife), Embryoscope (Fertilitech) und Early Embryonic Viability Assessment (Auxogyn). Die beiden erstgenannten Systemtypen setzen die Hellfeld-Mikroskopie ein, wohingegen das letztgenannte Fabrikat mit der Dunkelfeld-Mikroskopie arbeitet (vgl. Kovacs, 2014, S. 2). Die Aussagekraft der Dunkelfeldmikroskopie konzentriert sich auf die Embryokinetik, im Vergleich dazu erlaubt die Hellfeldtechnologie eine zusätzliche Aussage über die Embryomorphologie (vgl. Azzarello et al., 2014, S. e213). Für die Kultur des Embryos wird ein möglichst ideales Kulturumfeld geschaffen, das den physiologischen Bedingungen in der Tuba

uterina und dem Uterus ähnelt. Die in-vivo Befruchtung erfolgt in den meisten Fällen in der Tuba uterina und bis zum Erreichen des Uteruslumens (meistens an Tag 4) wird der Embryo durch die Tubensekrete mit Nährstoffen versorgt (vgl. Schiebler and Korf, 2007, S. 93 f.). Aktuell kann entweder mit einem sequenziellen Medium oder einem Single-Step-Medium gearbeitet werden. Sequenzielle Medien ahmen die unterschiedlichen Sekretzusammensetzungen von Tuba uterina und Uterus sowie den unterschiedlichen Nährstoffanspruch des Embryos in den Intervallen nach, um oxidativen Stress zu vermeiden (vgl. Summers et al., 2013, S. 278 ff.). Dabei ist es obligat, das Medium nach etwa drei Tagen anzupassen, was einer Unterbrechung der Inkubation gleicht. Single-Step-Medien versorgen den Embryo zu jedem Zeitpunkt mit den erforderlichen Aminosäuren und Vitalstoffen. Dieses Prinzip geht davon aus, dass der Embryo die Substanzen verstoffwechselt, die er benötigt, um seinen Bedarf zu decken (vgl. Ghaedrahmati et al., 2023, S. 1). Die Qualität von Langzeitkulturmedien kann sich zudem verschlechtern und infolgedessen den gedeihenden Embryo nicht mehr optimal versorgen (vgl. Cevik et al., 2014, S. 145 ff.). Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich hinsichtlich der morphokinetischen Parameter zwischen sequenziellen und Single-Step-Medien nicht (vgl. Basile et al., 2013, S. 636, vgl. Costa-Borges et al., 2016, S. 710). Ciray et al. konnte bei Embryonen, die in Single-Step Medien kultiviert werden, eine schnellere Entwicklung zwischen tPNf und t5 zeigen (vgl. Ciray et al., 2012, S. 894). Hardarson et al. dagegen zeigten eine verzögerte Entwicklung in t7 und t8 bei Embryonen kultiviert in Single-Step Medien (vgl. Hardarson et al., 2015, S. 1455). Die Erfolge der beiden Kulturmedien sind in ihrer Gesamtheit zu vergleichen (vgl. Ciray et al., 2012, S. 891). Die Studien konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Implantations-, Schwangerschafts- und Geburtenrate feststellen (vgl. Basile et al., 2013, vgl. Ciray et al., 2012, vgl. Costa-Borges et al., 2016, vgl. Hardarson et al., 2015).

Die Information, die zur Ausbildung einer korrekten Embryo-Morphogenese nötig ist, wurde bisher hauptsächlich im Genom vermutet. Dabei betrachtet man den Embryo und seine äußere angrenzende Umgebung als eine in sich abgeschlossene Einheit. Es gibt allerdings Hinweise darauf, dass nicht nur ein vertikaler Informationsaustausch von Mutter und Vater stattfindet, sondern auch auf horizontaler Ebene Signale ausgetauscht werden (vgl. Herreros et al., 2022). Eine Studie konnte zeigen, dass sich die Gruppenkultur von Embryonen förderlich auf deren Entwicklung zur Blastozyste auswirkt (vgl. Ebner et al., 2010, S. 762). Bei einer Gruppenkultur haben die Embryonen über das Kulturmedium Kontakt zueinander. Die Microwell-Petrischalen für eine Gruppenkultur sind in ihrem Aufbau mit einzelnen Vertiefungen und Abstand zur nächstgelegenen Vertiefung charakterisiert. So wird die autokrine Signalübertragung und die parakrine Kommunikation zwischen Geschwisterembryonen erleichtert beziehungsweise ermöglicht (vgl. Ieda et al., 2018, S. 1869 ff.). Es wird angenommen, dass die Embryonen ihre Mikroumgebung durch autokrine Prozesse verändern können, um eine Wirkung auf sich selbst und auf Geschwisterembryonen auszuüben und als eine Art Schwarmintelligenz fungieren. Die benachbarten Embryonen stellen sich gegenseitig korrigierende Komponenten, wie z. B. Wachstumsfaktoren oder Tumornekrosefaktoren, bereit, die potenzielle Ungleichgewichte im

einzelnen Embryo ausgleichen können (vgl. Tao et al., 2013, S. 66 f., vgl. Díaz-Cueto and Gerton, 2001, S. 620 ff.). Allerdings kann sich eine Gruppenkultur auch nachteilig auf die Entwicklung auswirken z.B. durch Konkurrenz um Nährstoffe, Sauerstoffgehalt und durch das Anhäufen von Stoffwechselprodukten. Kultivierte man Embryonen hoher Qualität im Gegensatz zu zufällig ausgewählten Embryonen zusammen, wirkte sich die Kultur von Embryonen hoher Qualität durch Sekretion nützlicher Zytokine positiv auf die Blastozystenentwicklung aus (vgl. Tao et al., 2013, S. 66 f.).

Bei einer in-vitro Kultur sind die Embryonen überwiegend statischen Bedingungen ausgesetzt. Das Kulturmedium wird, überschichtet mit Öl, von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Dazu zählen beispielsweise die Temperatur, Luftfeuchtigkeit und die Konzentrationen der umgebenden Gase. Durch die Überschichtung mit Öl wird einerseits die Verdunstung reduziert und trägt damit zur Aufrechterhaltung der Osmolarität bei, andererseits können anfallende Substrate embryotoxische Wirkungen entfalten. Die Osmolarität orientiert an der physiologisch vorherrschenden Osmolarität in der Tuba uterina. Ohne eine Überschichtung mit Öl käme es zu einer starken Verdunstung (Evaporation). Die entstehende Hyperosmolarität kann zu Zellschrumpfung, oxidativem Stress, Zellzyklus-Arrest bis hin zur Apoptose führen (vgl. Chi et al., 2020, S. 285).

Die auf dem Markt erhältlichen Zeitraffersysteme nutzen zum Teil unterschiedliche Software. Somit erfolgt deren Klassifizierung mit Hilfe verschiedener Algorithmen (vgl. Lundin and Ahlström, 2015). Daher ist zu berücksichtigen, dass ein Timelapse-System kein international genormtes und einheitliches Verfahren darstellt und somit ein direkter Vergleich der Studienergebnisse im Rahmen dieser Arbeit nicht immer gewährleistet werden konnte.

Als Goldstandard gelten randomisierte, kontrollierte Studien und zukünftige Metaanalysen, die diese gemäß etablierten Standards zusammenstellen. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2019 gelangten die Autoren zu der Erkenntnis, dass keine belastbare Evidenz für verbesserte Ergebnisse nach Embryonenkultivierung mittels Timelapse-Verfahren im Gegensatz zum konventionellen Verfahren besteht. Begründet wurde dies seitens der Autoren aufgrund geringer Studienqualität und erheblichen Unterschieden in Bezug auf Fallzahlen, Kulturdauer und Patientenkollektiv (vgl. Armstrong et al., 2018). Eine multizentrische Studie aus dem Jahr 2023 zeigte, dass weder das Timelapse-System noch ungestörte Kulturbedingungen der Embryonen dazu in der Lage sind, die klinischen Ergebnisse zu optimieren (vgl. Kieslinger et al., 2023).

### 3.1.5 Evaluierung der Lichtexposition bei der Nutzung von Timelapse-Inkubatoren

Die Notwendigkeit für Embryonen, Schutzmechanismen gegenüber Licht zu entwickeln, bestand bis dato nicht (vgl. Takenaka et al., 2007). Licht unter Laborbedingungen kann zu DNA-Schäden, Mitochondriopathien und oxidativem Stress führen (vgl. Gil et al., 2012, vgl. Takahashi et al., 1999, vgl. Oh et al., 2007). In-vivo schützen möglicherweise enzymatische Antioxidantien die Embryonen vor der Entstehung von oxidativem Stress. Hinzu kommt, dass in-vitro kultivierte Embryonen höhergradig sensibel auf Umstände reagieren, die oxidativen Stress auslösen (vgl. Fujii et al., 2005). Oxidativer Stress kann zur einer Kompaktierung der Zona pellucida führen, was wiederum das Schöpfen der Blastozyste erschweren und in Folge die Chancen auf eine Schwangerschaft reduzieren kann (vgl. Zhang et al., 2013). Die DNA-schädigende Wirkung von ultraviolettem Licht ist umfassend untersucht worden (vgl. Kciuk et al., 2020). Mittlerweile gibt es auch Hinweise auf eine toxische Wirkung von Licht im sichtbaren Wellenlängenbereich (400 – 800 nm) für Säugetierzellen, die aber weniger scharf konkretisiert wurde (vgl. Hirao and Yanagimachi, 1978, vgl. Lavi et al., 2012). Ausschlaggebend für das Ausmaß der nachteiligen Wirkung ist der Wellenlängenbereich im Gegensatz zur Lichtintensität (vgl. Bogner et al., 2019). Exposition gegenüber rotem Licht im Wellenlängenbereich von 625 nm zeigte bei Säugetierzellen keine Reduktion der Blastozystenentwicklung (vgl. Li et al., 2014). Der Einsatz von UV-Filtern, Infrarotfiltern und Rotlichtfiltern in Timelapse-Systemen gehört heute zum Standard (vgl. Bódis et al., 2020). Der Geri-Inkubator von Merck emittiert orangenes LED-Licht im Wellenlängenbereich von 550 – 650 nm (durchschnittlich 591 nm beim Geri® und durchschnittlich 630 nm beim Geri+®), was einem kleinen Bereich des sichtbaren Lichts entspricht. Der Geri-Timelapse-Inkubator dokumentiert den Zustand der Embryonen alle fünf Minuten. Das entspricht bei einer Kultivierungsdauer von 5-6 Tagen 1.440 bis 1.728 Lichtimpulsen. Die Aufnahmedauer liegt dabei zwischen < 0,005 und < 0,009 Sekunden pro Bild, abhängig von Hell- und Dunkelfeldaufnahme. Zusammenaddiert ergibt das eine Gesamtbeleuchtungszeit, innerhalb des Geri-Inkubator, von 15,552 Sekunden (0,009 multipliziert mit 1.728). Der dabei genutzte Lichtstrom ergibt sich beim Geri-Timelapse-Inkubator aus den nachfolgenden Formeln.

$$\text{Lichtstrom [lm]} = \text{Lichtstärke [cd]} * \text{Raumwinkel } \Omega \text{ [sr]}$$

$$\text{Raumwinkel } \Omega = 2\pi * \left(1 - \cos\left(\frac{\text{Abstrahlwinkel } w}{2}\right)\right)$$

$$\text{Lichtstrom [lm]} = 10\text{cd} * 2\pi * \left(1 - \cos\left(\frac{15^\circ}{2}\right)\right) = 0,54 \text{ lm}$$

Die Beleuchtungszeit außerhalb des Geri-Inkubators (Follikelpunktion, Insemination etc.) ist dabei noch exkludiert. Mikroskoplicht, Laborbeleuchtung und Sonnenlicht, welches durch die Fenster einfällt, sind Lichtquellen, die auf den Embryo einwirken können. Einige Studien beschreiben eine gewisse Lichtexposition der Embryonen in-vivo, die Lichtexposition der Embryonen in-vitro fällt

jedoch höher aus (vgl. Jacques et al., 1987, vgl. Del Giudice, 2011). Vergleicht man das Timelapse-System mit dem konventionellen Verfahren, also einer Kultivierung im Brutschrank ohne Timelapse-Verfahren, kamen Studien zu dem Schluss, dass selbst bei einer verlängerten Kultur bis zum Blastozystenstadium, die Bestrahlungsstärke der Lichtexposition und in Summe auch die Gesamtenergiedosis beim Timelapse-Verfahren geringer ausfällt als beim konventionellen Verfahren (vgl. Armstrong et al., 2018, vgl. Meseguer et al., 2011, vgl. Ottosen et al., 2007, vgl. Li et al., 2014, vgl. Wale and Gardner, 2016). Über 90 % des den Embryo treffenden Lichts stammt vom Mikroskop (vgl. Farrera. Ayestaran et al., 2021). Der Anteil des beeinflussenden Raumlichts erscheint dagegen verschwindend gering. Eine ausreichende Beleuchtung des Arbeitsplatzes ist immerhin auch die Grundvoraussetzung dafür, dass Embryologen und andere Mitarbeiter ihre Tätigkeit ausführen können. Nur mit dieser Tätigkeit ist wissenschaftlicher Fortschritt realisierbar und es besteht die Chance der Paare auf ihr eigenes Kind. Resümierend lässt sich festhalten, dass die zytotoxische Wirkung des Lichts von Wellenlänge, Intensität und Beleuchtungsdauer vor allem des Mikroskops abhängig ist und somit zukünftig im Rahmen des Möglichen weiter reduziert werden sollte.

Das Timelapse-Verfahren eröffnet neue Perspektiven in der Embryoanalyse, indem es kontinuierliche, hochauflösende Beobachtungen des embryonalen Entwicklungsverlaufs ermöglicht, der die Zellteilung und Morphogenese in Echtzeit festhält. Durch die lückenlose Dokumentation der Zellteilungen und morphokinetischen Ereignisse könnten im Idealfall nicht-invasive Parameter ermittelt werden, die Rückschlüsse auf das weitere Entwicklungspotenzial eines Embryos zulassen. Durch das Erfassen kritischer Zeitpunkte und Abstimmungen in der Zellteilung wird eine beobachterunabhängige Identifikation des Embryos mit dem womöglich höchsten Entwicklungspotenzial ermöglicht, die eine erfolgreiche Blastozystenkonfiguration, Implantation bis hin zur Geburt wahrscheinlicher werden lassen. Mit einer präziseren Auswahl sänke die Notwendigkeit, mehrere Embryonen gleichzeitig zu transferieren zu müssen. Dies führte zu einer Verringerung von Komplikationen. Das Timelapse-Verfahren könnte dem Ansatz dienen, nicht-invasive Faktoren zu detektieren und systematisch zu bewerten, ohne dabei die embryonale Integrität zu beeinträchtigen. Zuverlässige Kriterien zur Bestimmung des embryonalen Entwicklungspotenzials würden die Grundlage für eine präzisere und sicherere Auswahl bilden, die langfristig eine Reduktion von Komplikationen, wie etwa dem Mehrlingsrisiko, bewirken könnte. So ließen sich die Erfolgsaussichten von assistierten Reproduktionstechniken möglicherweise nachhaltig verbessern.

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Datenerhebung

In Deutschland fanden im Jahr 2021 über 100.000 Kryokonservierungen, IVF- und ICSI-Behandlungszyklen statt (vgl. Deutsches IVF-Register e.V. (D·I·R), 2022). Ziel einer solchen Behandlung ist das Entstehen einer erfolgreichen Schwangerschaft mit anschließender Geburt eines gesunden Kindes. Im Medizinischen Versorgungszentrum am Welfenhof in Wiesbaden werden Paare mit Kinderwunsch betreut.

Das Medizinische Versorgungszentrum (MVZ) Kinderwunsch am Welfenhof in Wiesbaden verwendet die IT-Software MediTEX IVF der CRITEX GmbH mit Firmensitz in Regensburg zur prospektiven Datenerhebung mit dem Konzept der Therapiedokumentation und Qualitätssicherung. Unter Einsatz von MediTEX IVF werden zentrale Untersuchungsbefunde und Daten der Patienten und Patientinnen aus den Praxissektoren, wie dem Sprechstundenzimmer, dem IVF-Labor, der gynäkologischen Sonografie, der Labordiagnostik und dem Operationsaal koordiniert. Die im Bereich der Reproduktionsmedizin bedeutsamen Parameter können vom gesamten Behandlungsteam systematisch abgerufen werden (vgl. Schindler, 2011).

Das Patientenkollektiv basiert auf retrospektiv pseudonymisierten Daten von IVF- bzw. ICSI-Behandlungszyklen der Jahre 2017 bis 2020.

Für die Datenerfassung der Kinderwunschpaare dienten die Krankenakten und Behandlungsunterlagen des MVZ Kinderwunsch in Wiesbaden. Die vorliegende Arbeit wurde nach denen in §37 des Landeskrankenhausgesetzes Rheinland-Pfalz aufgeführten Richtlinien durchgeführt. Dabei wurde die schriftliche Zustimmung von allen Patienten eingeholt.

Rekrutiert wurden Patientinnen, die im nachfolgend genannten Zeitraum eine reproduktionsmedizinische Behandlung (IVF, ICSI oder Auftauzyklus) mit ergänzender Durchführung des Timelapse-Verfahrens erhielten.

Insgesamt wurden die Daten von 624 Paaren ausgewertet, die im Zeitabschnitt vom 6. Februar 2017 bis zum 27. Januar 2020 im Kinderwunschzentrum in Wiesbaden eine Kinderwunschbehandlung mittels Timelapse-Verfahren erhielten. Ein Paar stellte eine weibliche Patientin und ihren zugehörigen männlichen Partner (Patient) dar. Fünf Fälle stellten weibliche Patientinnen mit zugehörigem männlichen Samenspender dar. Während dieses Zeitraumes fanden 433 Embryonentransfers Einschluss in die Studie. Darunter befinden sich sowohl Single-Embryo-Transfers (SET) als auch Double-Embryo-Transfers (DET). Bei einem DET wird in der Praxis zwar nur ein Transfer durchgeführt, dieser transferiert allerdings zwei Embryonen.

Insgesamt 399 Zyklen mit frisch transferierten Embryonen und 34 Zyklen mit sich aus zuerst kryokonservierten Vorkernstadien (Auftauzyklus) entwickelten Embryonen konnten in die Studie eingeschlossen werden. Frischzyklus bedeutet, dass der Embryonentransfer direkt nach Punktion der Eizellen, Fertilisation und Kultivierung erfolgt.

119 Double- und 4 Triple-Embryonen-Transfers mit vorangegangenem Timelapse-Verfahren im Zeitraum zwischen dem 6. Februar 2017 und dem 27. Januar 2020 konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden, da bei der ersten Untersuchung lediglich eine intrauterine Chorionhöhle sonografisch detektiert werden konnte. Diese Beobachtung ließ keine retrospektive Zuordnung zu, welcher der übertragenen Embryonen sich erfolgreich eingenistet hatte.

Bei den vier oben genannten Triple-Embryonen-Transfers war es zu keiner klinischen Schwangerschaft gekommen oder es ließen sich zwei intrauterine Chorionhöhlen nachweisen. Es musste direkt rekonstruiert werden können, welcher Embryo bzw. welche Embryonen sich eingenistet hatten. Es ist allerdings zutreffend, dass sich beispielsweise bei einem DET ebenfalls nur ein Embryo einnisten kann, dieser sich aber nochmals in zwei gleichwertige Embryonen aufteilen kann und daraus letztendlich eine monozygote Zwillingschwangerschaft resultiert. Es werden zwei intrauterine Chorionhöhlen sonographisch festgestellt. Diese Konstellation relativiert die Ergebnisse der vorliegenden Studie, da davon ausgegangen wurde, dass sich bei sonographisch zwei intrauterinen Chorionhöhlen bei einem DET beide Embryonen eingenistet hatten. Auch könnte ein SET durch die zusätzliche Teilung zu einer monozygoten Zwillingschwangerschaft führen. Diese Fallsituation wurde in der vorliegenden Studie nicht beobachtet. Laut einer Studie wird die Wahrscheinlichkeit für eine monozygote Zwillingschwangerschaft bei einem SET zwischen 2,2 % und 2,6 % angegeben (bei Spontankonzeption 0,4 % (vgl. MacKenna et al., 2020, S. 3). Begründet wurde der Ausschluss der Zyklen mit Double- oder Triple-Embryonen-Transfers (mit sonografischem Nachweis einer intrauterinen Chorionhöhle) damit, dass eine monozygote Zwillingschwangerschaft erstens selten ist. Zweitens stellt der Prozess der Einnistung einen komplexen Vorgang dar, der nicht als eine stochastische 50/50-Auswahl zwischen zwei Embryonen (bzw. 1/3 Chance bei 3 Embryonen) interpretiert werden kann. Eine Randomisierung in diesem Kontext wäre methodisch inadäquat und hätte zu einer extern induzierten Verzerrung der Ergebnisse durch Nichtberücksichtigung zellulärer, molekularer und parakriner Signaltransduktionswege sowie epigenetischer Regulatoren geführt. Zyklen mit unvollständigen Angaben wurden nicht eingeschlossen.

29 Paare mussten aus der Studie ausgeschlossen werden, da aufgrund von fehlenden Daten keine statistische Auswertung möglich war. 39 Paare hatten im entsprechenden Zeitraum eine weitere Kinderwunschbehandlung mittels Timelapse-Verfahren. Nur der jeweils erste Zyklus einer Patientin mit IVF-, ICSI-Behandlung oder Auftauzyklus mit Timelapse-Verfahren während des Erhebungszeitraumes wurde berücksichtigt, um einer potenziellen Ergebnisverzerrung der Fragestellung durch Therapieerfolg nach multiplen Behandlungszyklen einer assistierten Reproduktion (mit Timelapse-Verfahren) auszuschließen.

Zur Pseudonymisierung erhielten die Patientinnen, entsprechend ihrer Aufnahmereihenfolge, eine fortlaufende dreistellige Nummerierung, die mit 1 für die erste Patientin begann.

Für die Auswahl der analysierten Embryonen bei Double-Embryo-Transfers wurde ein Randomisierungsverfahren implementiert. Mittels der Statistiksoftware SPSS wurde für jeden Fall eine zufällige Zahl generiert, basierend auf einer Gleichverteilung im Intervall von 0 bis 1

(Uniformverteilung). Anhand eines Schwellenwertes von 0,5 wurde ein Embryo zufällig ausgewählt und in die Analyse einbezogen (Random-Selection-Methode). Letztlich wurde bei Double-Embryo-Transfers pro Patientin somit ein Embryo mittels Randomisierung ausgewählt und danach in die Analyse eingeschlossen.

Als zu untersuchende Faktoren wurden fertilitätsrelevante personenbezogene Faktoren wie das Alter des werdenden Elternpaares sowie nur auf die Patientin bezogene Faktoren wie die Anzahl intrauteriner Chorionhöhlen, Anzahl gewonnener Eizellen, Anzahl fertilisierter Eizellen, Fertilisierungsrate, BMI, Nikotinabusus und gynäkologisch-endokrinologische Fertilitätsbeeinträchtigungen oder hereditäre Thrombophilien (nachfolgend Vorerkrankungen genannt) ausgewählt. Die jeweils untersuchte Vorerkrankung der Patientin richtete sich nach der erstgenannten Vorerkrankung bei der Datenerhebung. Zweiterkrankungen wurden aufgrund statistischer Möglichkeiten und sporadischen Vorkommens von Zweiterkrankungen nicht untersucht. Ebenso waren die hormonellen Werte der Patientin AMH ( $\eta\text{g/ml}$ ), Östradiol ( $\rho\text{g/ml}$ ),  $\beta$ -hCG (IU/l), TSH (mU/l), Gesamttestosteron ( $\eta\text{mol/l}$ ), SHBG ( $\eta\text{mol/l}$ ) und die Endometriumhöhe am Tag der Ovulationsinduktion (mm) Teil der Untersuchung. Für die Östradiolspiegel im Blut wurden die Laborwerte, die zwischen dem 10. und 12. Zyklustag gemessen worden sind, dokumentiert. Bei den Auftauzyklen erfolgte die Bestimmung des Östradiolspiegels zwischen dem 10. und 12. Zyklustag des initialen Stimulationszyklus. AMH, TSH, Gesamttestosteron und SHBG wurden meist im Rahmen der endokrinologischen Basisdiagnostik zu Beginn einer Konsultation bestimmt. Daneben flossen therapiebezogene Informationen über die Durchführung von IVF, ICSI oder Kryokonservierung in die Analyse ein. Dazu zählen unter anderem das verwendete Stimulationsprotokoll, die Anzahl gewonnener Eizellen, morphokinetische Parameter der embryonalen Entwicklung, das Embryoscoreing, Blastozysten kollaps und eine durchgeführte Polkörperdiagnostik. Die Embryonen konnten zwischen dem 2. bis 5. Kulturtag transferiert werden. Das primäre Outcome war das Entstehen einer Schwangerschaft, gemessen anhand der Anzahl sonografisch nachweisbarer intrauteriner Chorionhöhlen ab dem 14. Tag nach Embryotransfer. In der Studie fanden, wie bereits beschrieben, nur Fälle mit Entstehen einer Schwangerschaft Einschluss, bei denen ein SET in einer intrauterinen Chorionhöhle und ein DET in zwei intrauterinen Chorionhöhlen resultierte (alternative Fallsituation beschrieben siehe Unterpunkt 8 „Erfassung der Embryonen“). Sekundäres Outcome waren die Ausbildung einer Blastozyste und die Geburt eines Kindes. Es wurden die Schwangerschafts-, Geburten- sowie Abortraten der Untergruppen kalkuliert. Hinsichtlich der Aborte erfolgte nur eine deskriptive Auswertung. Es war nicht das Ziel der Arbeit, den prädiktiven Wert der Faktoren (des vorangehenden Absatzes) auf die Aborte hin zu untersuchen. Eine Reihe von nicht erhobenen Confoundern (wie etwa die Verhaltensweise beziehungsweise Lebensweise der Patientin) können den Schwangerschaftsverlauf beeinflussen. Deren Bedeutung kann gegebenenfalls in anderen Studien betrachtet werden.

Die im vorangehenden Absatz genannten Faktoren wurden hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes auf das Eintreten einer klinischen Schwangerschaft (sonografischer Nachweis intrauteriner

Chorionhöhlen), der Geburt eines Kindes und das Erreichen des Blastozystenstadiums untersucht. Die Fertilisierungsrate wurde durch die Anzahl an entstandenen Zygoten/fertilisierten Eizellen geteilt durch die Anzahl an gewonnenen Eizellen berechnet. Die Rate der achtzelligen Embryonen wurde mit der Anzahl an achtzelligen Embryonen geteilt durch die Gesamtanzahl der fertilisierten Embryonen berechnet. Die Morularate wurde kalkuliert, indem die Anzahl der Morulazell-Embryonen durch die Gesamtanzahl der fertilisierten Embryonen geteilt wurde. Die Blastozystenrate wurde berechnet, indem die Anzahl der Blastozysten-Zell-Embryonen durch die Gesamtanzahl der fertilisierten Embryonen geteilt wurde.

Die Auswahl und Dosierung der individuell angewendeten Stimulationsprotokolle der Patientinnen anlässlich der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation geschah durch den behandelnden Arzt. Eine differenzierte Analyse der verschiedenen eingesetzten Pharmaka wurde nicht vorgenommen. Nachfolgend werden die Präparate, die bei den assistierten Reproduktionsbehandlungen zum Einsatz kamen, aufgelistet.

Um die Hypophyse zu supprimieren, werden GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten angewendet. Als GnRH-Agonisten wurden Nafarelin (*Synarela*® des Herstellers Pfizer Pharma GmbH) und Triptorelin (*Decapeptyl*®, Ferring Arzneimittel GmbH) verwendet. Als GnRH-Antagonist kam Ganirelix (*Orgalutran*® des Herstellers MSD Sharp & Dohme GmbH sowie *Fyremadel*® des Herstellers Ferring Arzneimittel GmbH) zum Einsatz.

Damit multiple sprungreife befruchtungsfähige Follikel heranwachsen konnten, wurden follikelstimulierendes Hormon, Follitropin alfa (*GONAL-f*®, Merck Serono GmbH sowie *Ovaleap*®, Theramex Germany GmbH sowie *Pergoveris*®, Merck Serono GmbH), follikelstimulierendes Hormon, Follitropin beta (*Puregon*®, Organon Healthcare GmbH), humanes Menopausengonadotropin, Menotropin (*Menogon HP*®, Ferring Arzneimittel GmbH), rekombinantes humanes luteinisierendes Hormon, Lutropin alfa (*Pergoveris*®, Merck Serono GmbH sowie *Luveris*® Merck Serono GmbH) und Clomifen (*Clomifen*®, ratiopharm GmbH) eingesetzt.

Die Ovulationsinduktion erfolgte unter der Therapie mit rekombinanten humanem Choriongonadotropin (*Ovitrelle*®, Merck Serono GmbH) oder urinär aufbereitetem humanem Choriongonadotropin (*Brevactid*®, Ferring Arzneimittel GmbH).

Zur Unterstützung während der Lutealphase kam Progesteron (*Utrogest*®, DR. KADE Pharmazeutische Fabrik sowie *Prolutex*®, IBSA Pharma GmbH sowie *Progynova*®, Jenapharm GmbH & Co. KG sowie *Crinone*®, Merck Serono GmbH) und Dydrogesteron (*Duphaston*®, Abbott Biologicals B.V.) und urinär aufbereitetes humanes Choriongonadotropin (*Brevactid*®, Ferring Arzneimittel GmbH) zum Einsatz. Die Applikation erfolgte gemäß den Herstellerangaben.

Unter Berücksichtigung des Alters, des AMH-Wertes, des AFC-Wertes, der Vorerkrankungen sowie der Zyklusanamnese der Patientinnen wurde ein individueller Dosierungsalgorithmus entwickelt und abhängig von der Reaktion und dem Ansprechen der Ovarien (Follikelgröße) im Verlauf adaptiert.

## 4.2 Ablauf einer IVF bzw. ICSI

Der Ablauf einer typischen IVF bzw. ICSI wird im Folgenden dargestellt.

### 1. Voruntersuchung und Indikationsstellung

In den Aufnahmegesprächen konnten durch sorgfältige Anamnese therapieentscheidende Faktoren in der Patientengeschichte eruiert werden. Somit wurden gezielt Probleme erörtert, frühzeitig interveniert und qualitativ hochwertige Beratungen durchgeführt. Bei der Voruntersuchung des hilfesuchenden Paares entscheidet der behandelnde Arzt über eine Indikation zur IVF oder ICSI, zum Beispiel aufgrund einer weiblichen Indikation oder männlichen Indikation. Es erfolgte eine vollständige gynäkologische Untersuchung im Hinblick auf die ovarielle Reserve, einschließlich der labordiagnostischen Bestimmung der Hormone wie beispielsweise FSH, LH, E2 und AMH. Im Rahmen der Voruntersuchungen zur Fertilitätsdiagnostik wurde ein serologisches Screening auf Infektionskrankheiten durchgeführt. Dieses umfasste Tests auf Hepatitis-B, Hepatitis-C sowie auf das Vorliegen einer Infektion mit Humanem Immundefizienz-Virus.

Nach Abwägung fertilitätsrelevanter patientenbezogener Faktoren erfolgte die partizipative Entscheidungsfindung für eine individuelle Fertilitätsbehandlung im Rahmen der assistierten Reproduktion.

### 2. Kontrollierte ovarielle Stimulation

Nachdem die Voruntersuchung inklusive Sonografie und Labordiagnostik abgeschlossen ist, beginnt die Phase der kontrollierten ovariellen Stimulation, in der in den Ovarien mehrere Follikel gleichzeitig heranreifen. In einem normalen Zyklus kommt es aufgrund der Selektion des dominanten Follikels zu einer Monoovulation. Das entsprechende Protokoll und die Dosis der Gonadotropine wurden gemäß dem Alter, dem Body-Mass-Index (BMI) der Patientin, der vorhandenen Ovarialreserve, Vorerkrankungen sowie vorheriger IVF-Zyklen ausgewählt und angepasst. Die Dauer, Form der Applikation und Komposition der Arzneimittel unterscheiden sich je nach verwendetem hormonellen Stimulationsprotokoll. Die jeweiligen Stimulationsprotokolle wurden in den vorangegangenen Kapiteln ausführlich erläutert. Zum Einsatz kommende Wirkstoffe sind rekombinantes humanes FSH und LH oder urinäres aufgereinigtes humanes Menopausengonadotropin, welches aus FSH und LH zusammengesetzt ist. Durch die exogene Zufuhr von FSH und LH wurde die reguläre ovarielle Funktion rekonstruiert. Aufgrund der veränderten endokrinen Lage kann über zentralnervöse Rückkopplungsregelkreise ein prämaturer LH-Anstieg stattfinden und damit verbunden zu einem reduzierten Entwicklungspotenzial der Oozyten führen (vgl. Loumaye, 1990). Um dem vorzeitigen Einsprung entgegenzuwirken, wurden entweder GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten eingesetzt.

### 3. Laborchemische und sonographische Verlaufskontrolle

Während der Phase der kontrollierten ovariellen Stimulation erfolgten sonografische und laborchemische Verlaufskontrollen (z.B. Östradiol) zur Überprüfung der Follikelreifung, um den optimalen Zeitpunkt zur Ovulationsinduktion abschätzen zu können. Bei entsprechender Größe der Eizellen (ca. 18-20 mm) und gleichzeitig hohen Östradiolwerten, wurde ein  $\beta$ -hCG haltiges Medikament subkutan injiziert.

### 4. Follikelpunktion

Mit Hilfe sonographisch gesteuerter transvaginaler Punktion wurden die Eizellen nach ungefähr 36 Stunden minimalinvasiv entnommen.

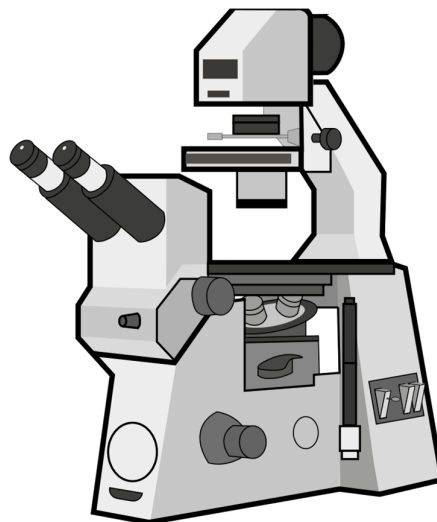
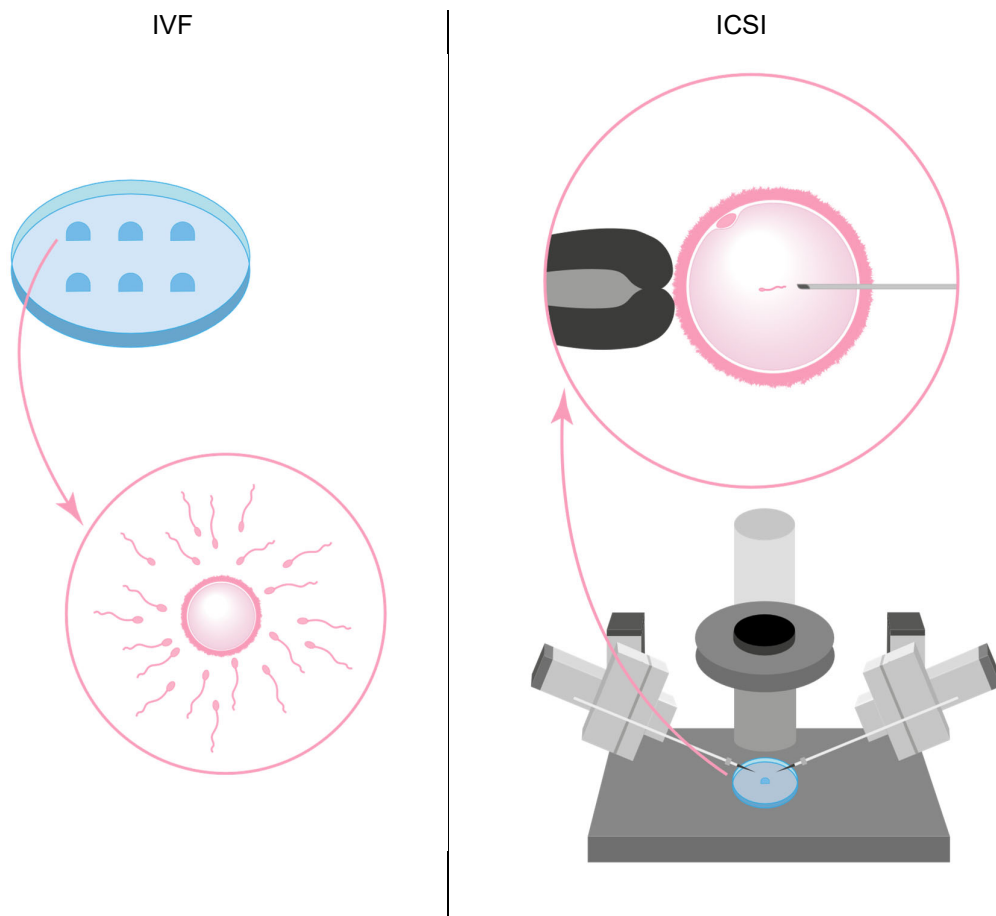
### 5. Spermengewinnung

Das durch frische Ejakulation gewonnene Sperma wurde hinsichtlich Morphologie und Motilität entsprechend den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) untersucht und aufbereitet (vgl. World Health Organisation, 2012). Dafür wurden die gewonnenen Spermien vom Seminalplasma getrennt. Mittels Swim-up Methode wurden nun die beweglichen von den unbeweglichen Samenzellen auf einem pH freundlichen Nährboden getrennt, aufkonzentriert und abpipettiert. Fanden sich beim Mann keine Spermien im Ejakulat, konnte Material aus einer Hodenbiopsie entnommen werden.

### 6. In-vitro-Fertilisation (IVF) und intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Spermien und Eizelle wurden nun in einer Kulturlösung (HEPES- gepuffertes Medium, FertiCult™, Flushing Medium) zur Befruchtung vereint. Mit Hilfe des Integra Ti™ Mikromanipulator unter 400-facher Vergrößerung (Cooper Surgical Company, Trumbull, CT, USA) und nach enzymatischer (Hyaluronidase) oder mechanischer Denudation des Cumulus oophorus und Follikelflüssigkeit von der Eizelle wurde bei der ICSI zur Befruchtung ein Spermatozoon mittels feiner Glaskapillare direkt in das Zytoplasma der Eizelle injiziert.

*Tabelle 3 Schematische Darstellung der Eizellbefruchtung - Gegenüberstellung von IVF und ICSI (Die schematischen Darstellungen wurden von der Autorin selbst erstellt und unterliegen keinem externen Urheberrecht.)*



*Abbildung 2 Schematische Darstellung des Integra TiTM Mikromanipulator (Die schematische Darstellung wurde von der Autorin selbst erstellt und unterliegt keinem externen Urheberrecht.)*

## 7. Embryonenkultivierung und Fertilisationskontrolle

Die Fertilisation war nach Vereinigung des männlichen und weiblichen Vorkerns abgeschlossen. Alle Embryonen wurden mit dem Timelapse-Inkubatorsystem Geri Genea Biomedix von der Firma Merck-Serono (Darmstadt, Deutschland) kultiviert. Es erlaubt die permanente Beurteilung der Embryonen im klinischen Alltag.

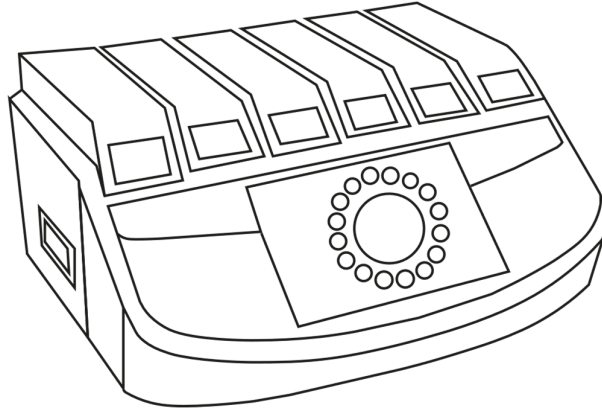


Abbildung 3 Schematische Darstellung des Embryoskops (Die schematische Darstellung wurde von der Autorin selbst erstellt und unterliegt keinem externen Urheberrecht.)

Für die Timelapse-Inkubation wurden die *Geri*® *Dish* (*GERI-DSH-20*) Petrischalen der Firma Genea BIOMEDX auf der bis zu 16 Embryonen gleichzeitig kultiviert werden konnten, verwendet. Das Nährmedium ist *global*® *total*® *LP* von Cooper Surgical Inc. (Trumbull, USA), eine proteinarme Formulierung, die anschließend mit dem *Sage Oil for Tissue Culture* von Cooper Surgical Inc. (Trumbull, USA) überschichtet wurde, um konstante Kulturbedingungen zu gewährleisten. Der Inkubator hielt konstante Kulturbedingungen für optimale Milieuverhältnisse. Es waren sechs einzelne Kammern vorhanden mit 37 °C, 6 % CO<sub>2</sub>, 5 % O<sub>2</sub> 89 % N<sub>2</sub> (0 m über dem Meeresspiegel) und 95 % relativer Luftfeuchte. Die Kammertemperaturpräzision unterlag ± 0,2 °C zum Kalibrierungszeitpunkt. Die Temperatur wurde nach Öffnen des Kammerdeckels in unter einer Minute, der CO<sub>2</sub>-Wert in unter drei Minuten und die Feuchtigkeit nach vier Stunden wiederhergestellt. Den natürlichen in-vivo Umstand galt es dabei so gut wie möglich zu imitieren. Jede Kammer besaß ihr eigenes hochauflösendes Mikroskop mit eigener monochromer komplementärer Metalloxid-Halbleiter-Kamera (CMOS-Kamera), die alle fünf Minuten in bis zu elf unterschiedlichen Ebenen Fotos mit 2.560 x 1.928 Pixeln und einer Auflösung von zwei Pixeln pro µm akquirierte. Die aus diesen Bildern entstandenen Videos erlaubten eine detaillierte Beurteilung der Zellteilung, der Blastomer-Symmetrie, von Teilungsanomalien und der Embryomorphologie. Die Zeitraffer-Videos wurden täglich angesehen, um das embryonale Wachstum auf morphologische und dynamische Ereignisse hin zu überprüfen und zu beurteilen. Die Dokumentation ermöglichte es, Beispiele für typische, auffällige oder abweichende Ereignisse zu sammeln und als zukünftige Lehrmaterialien zu verwenden. Embryonen, die mittels konventionellen Verfahrens kultiviert werden, müssen einmal täglich aus dem Brutschrank

entnommen werden, um die Untersuchung unter dem Mikroskop durchführen zu können. Nach der Untersuchung werden die Embryonen in den Brutschrank zurückgeführt. Bei dem in dieser Studie verwendeten Timelapse-System bestand diese Notwendigkeit nicht. Durch Öffnen des Brutschranks werden zwangsläufig Kulturbedingungen kurzfristig verändert, obwohl der Brutschrankinkubator diese in kurzer Zeit wiederherstellt.

### 8. Erfassung der Embryonen

Befruchtete Eizellen konnten entweder an Tag 3 (in seltenen Fällen an Tag 2) oder im Blastozystenstadium an Tag 4 oder 5 transferiert werden. Waren nur wenige geeignete Embryonen entstanden, erfolgte der Transfer an Tag 3. Waren hingegen viele geeignete Embryonen entstanden, wurde bis zum Blastozystenstadium an Tag 5 kultiviert, um feststellen zu können, welche der Embryonen qualitativ hochwertige Blastozysten ausbilden. Es konnten ein, zwei oder maximal drei Embryonen transferiert werden. Bestimmt wurde der Transfertag nach individueller Abwägung. Für die vorliegende Arbeit wurden nur Transfers mit einem, Single-Embryo-Transfer (SET), oder zwei Embryonen, Double-Embryo-Transfer (DET), eingeschlossen. Wie bereits beschrieben, konnten in der vorliegenden Arbeit Transfers von zwei Embryonen, bei denen sich nur eine intrauterine Fruchthöhle gebildet hatte, nicht eingeschlossen werden, da nicht ersichtlich war, welcher der beiden Embryonen sich letztendlich eingenistet hatte. Diese Gruppe wurde in den Daten als unter der Kategorie „pregnant“ gesammelt, jedoch nicht in der Datenanalyse aufgeführt oder ausgewertet. Diese Rückverfolgbarkeit war jedoch für die Auswertung essenziell, da die morphokinetische Entwicklung des Embryos mit in die Beurteilung einfluss. Um einer Ergebnisverzerrung durch doppelte Daten zu vermeiden, wurde bei den Mehrfachtransfers jeweils ein Embryo durch Randomisierung ausgewählt und entsprechend die Basisparameter wie Alter der Patientin oder des Patienten, BMI, Laborwerte, Endometriumhöhe am Tag der Ovulationsinduktion, Anzahl gewonnener Eizellen, Anzahl fertilisierter Eizellen, Fertilisierungsrate, Blastozystenkollaps, der Embryoscore, Ausgang der Schwangerschaft, Vorerkrankungen, Nikotinkonsum zum Zeitpunkt der Konsultation, ovariell Hyperstimulationssyndrom (OHSS), Stimulationsprotokoll, Stimulationsart (konventionell/Natural Cycle) und Polkörperdiagnostik entsprechend einmal in der Auswertung berücksichtigt. Die Analyse basierte auf der Annahme, dass bei einem erfolgreichen DET sich jeweils beide Embryonen intrauterin einnisten und dementsprechend zwei intrauterine Chorionhöhlen ausbilden. Ebenso besteht die Möglichkeit, dass selbst bei einem DET sich nur ein Embryo einnistet, dieser sich aber nochmals in zwei gleichwertige Embryonen aufteilt und daraus eine Zwillingsschwangerschaft mit ebenfalls zwei sonographisch nachweisbaren intrauterinen Chorionhöhlen entsteht. Diese Fallsituation relativiert die Ergebnisse der vorliegenden Studie, da davon ausgegangen wurde, dass sich bei sonographisch zwei intrauterinen Chorionhöhlen bei einem DET beide Embryonen eingenistet hatten. Fälle bei einem SET mit intrauterin zwei oder mehr nachweisbaren Chorionhöhlen traten in dieser Studie nicht auf.

### 9. Embryoscoring morphokinetischer Parameter

Embryonen durchlaufen genetisch determinierte Teilungsstadien zu festgelegten Zeitpunkten. Bei den morphokinetischen Parametern handelt es sich um morphologische und teilungsspezifische Merkmale, die zu definierten Zeitpunkten während der Embryonalentwicklung dokumentiert werden, wie z. B. das Erscheinen und Verschwinden des Vorkerns, die Zellteilungen und die Blastozystenbildung (vgl. Lundin and Ahlström, 2015). Es ist Gegenstand der Forschung zu untersuchen, zu welchem Zeitpunkt, welches Stadium in Embryonen auftritt und daraus Rückschlüsse auf einen gesunden Embryo zu ziehen. Die European Society of Human Reproduction (ESHRE) hat 2011 einen konsentierten Vorschlag zum zeitlichen Auftreten embryonaler Entwicklungsstadien veröffentlicht, die in Tabelle 4 zur Darstellung kommt (vgl. Alpha Scientists in Reproductive Medicine ESHRE Special Interest Group of Embryology, 2011). Durch Datenanalyse, die die Zeitpunkte bestimmter Entwicklungsereignisse enthält, wurden Algorithmen zur Vorhersage von Implantation und Lebendgeburt entwickelt (vgl. Wong et al., 2010, vgl. Meseguer et al., 2011, vgl. Chavez et al., 2012, vgl. Campbell et al., 2013b, vgl. Kramer et al., 2014, vgl. Petersen et al., 2016, vgl. Basile et al., 2015b, vgl. Conaghan et al., 2013, vgl. Goodman et al., 2016, vgl. Liu et al., 2016, vgl. Milewski and Ajduk, 2017).

Im MVZ Kinderwunsch am Welfenhof wurden die eingesetzten Scoring-Systeme auf Basis der Ergebnisse von Meseguer et al. (2011), Campbell et al. (2013), Basile et al. (2014, 2015) und Goodman et al. (2016) ausgewählt und implementiert (vgl. Meseguer et al., 2011, vgl. Campbell et al., 2013a, vgl. Basile et al., 2014, vgl. Basile et al., 2015b, vgl. Goodman et al., 2016). Die derzeitigen Scoring-Systeme unterscheiden sich vor allem in der Betrachtung der Stadien und Kriterien eines Embryos mit guter Qualität. Beispielsweise fokussieren sich die Ranking Protokolle auf das Zygotenstadium (ca. 16 - 18 h nach Insemination), Teilungsstadium (ca. Tag 3) oder aber auf das Blastozystenstadium (ca. 4 - 5 Tage nach Fertilisation). Anhand des errechneten Embryoscores wurde das individuelle Entwicklungspotenzial der Embryonen abgeschätzt. Das Embryoscoring erfolgte am Tag des Transfers, unter entsprechender Integration der gesamten morphokinetischen Beobachtungen während der Zeit der Inkubation.

Die in dieser Studie erfassten morphokinetischen Parameter sind das Verblassen (tPNf) der Vorkerne (Pronuclei) und die Zellteilung von 2- bis 8-Zellen oder mehr (t2, t3, t4, t5, t6, t7, t8). Auch die Dauer der Zellzyklen wurden berücksichtigt: die Zeiten zwischen 2- und 3-Zell-Stadium (cc2, zweiter Zellzyklus berechnet als t3-t2), zwischen 3- und 5-Zell-Stadium (cc3, dritter Zellzyklus berechnet als t5-t3). Darüber hinaus ermöglichte das Timelapse-System die Bewertung der Synchronität der Zellteilungen, die als s2 (berechnet als t4-t3) und als s3 (berechnet als t8-t5) definiert sind. Schließlich wurden die Zeitpunkte des Beginns der Verdichtung (compaction), Morulabildung (tMor), des Beginns der Blastulation (tSB), des vollen Blastozystenstadiums (tBL), der expandierten Blastozyste (tEBL) angegeben. Der Zeitpunkt der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) wird in der Regel als Startzeitpunkt (t0) betrachtet, und die Werte werden als Stunden nach der Insemination angegeben. Da in dieser Studie sowohl durch ICSI als auch

durch IVF gewonnene Embryonen eingeschlossen werden, wurde der Referenzzeitpunkt tPNf statt t0 festgelegt, um vergleichbare Ergebnisse der Embryonalentwicklung zu erhalten. Dieses Prinzip wurde orientierend anhand der von der ESHRE publizierten Empfehlungen durchgeführt (vgl. Apter et al., 2020).

#### Morphokinetische Beurteilung von Embryonen - Variablen des Timelapse-Monitorings

Wichtige morphokinetisch relevante Parameter werden im Folgenden aufgelistet und ihre Definition beschrieben (vgl. Ciray et al., 2014).

t0: Beschreibt den Zeitpunkt der Insemination bei der In-vitro-Fertilisation bzw. den mittleren Zeitpunkt bei der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (in dieser Studie nicht als Startzeitpunkt gewählt, da dieser nicht regelhaft erhoben wurde und sich deshalb nicht für eine Analyse eignet).

tPNf: Hierbei handelt es sich um den Zeitpunkt, an dem die Vorkerne verschwinden („pronuclei fading“). Es kommt zur Syngamie. Die Zygote hat sich zu diesem Zeitpunkt noch nicht geteilt (in dieser Studie als Startzeitpunkt der morphokinetischen Entwicklung erhoben).

t2: Die erste Zellteilung ist abgeschlossen. Eine Zellmembran muss die zwei Blastomere eindeutig trennen.

t3 bis t8: Abschluss der Zellteilung mit Angabe des jeweiligen Zellstadiums zwischen dem 3- bis zum 8-Zellstadium.

compaction: Zu diesem Zeitpunkt beginnen sich mindestens zwei Blastomere zu verdichten.

tMor: Dieser Zeitpunkt gibt Auskunft darüber, dass die Verdichtung zur Morula abgeschlossen ist.

tSB: Die Blastulation wird initiiert und es kommt zur Bildung einer Blastozystenöhle („start of blastulation“).

tBL: Die Blastulation ist abgeschlossen. Es hat sich eine volle Blastozyste gebildet („full blastocyst“).

tEBL: Die Blastozyste nimmt an Volumen zu und wird größer. Infolgedessen wird die Zona pellucida schmaler („expanded blastocyst“).

hatching blastocyst: Die expandierte Blastozyste beginnt, die Zona pellucida zu durchbrechen.

cc<sub>n</sub> oder ecc<sub>n</sub>: Diese Variable beschreibt die Dauer des ersten/zweiten/dritten/n-ten embryonalen Zellzyklus. Es entstehen aus einer Zelle, zwei Zellen (cc1) oder aus zwei Zellen, vier Zellen (cc2) („embryo cell cycle“). Die Berechnung erfolgt anhand  $t_n - t_{\frac{n}{2}} = cc_n$ . cc1 wurde nicht berechnet, da für die Berechnung t0 erforderlich wäre (t2-t0).

$s_n$ : Dieser Parameter beschreibt die Zeit, nach Auftreten der Teilungsfurche, die eine Zelle für die abgeschlossene Teilung in zwei Zellen benötigt und wird als Synchronität bezeichnet. Im zweiten Zellzyklus teilen sich zwei Zellen in vier Zellen. Jede der zwei Zellen teilt sich in eine neue Zelle. Es sind also erst drei, dann vier Zellen. Entsprechend wird die Synchronität des zweiten Zellzyklus  $s_2$  aus  $t_4-t_3$  berechnet. Der Parameter  $s_1$  entfällt, da seine Berechnung  $t_2-t_2$  immer null ergibt und deshalb keine Aussagekraft enthält.

$t_{4int}$  und  $t_5-t_2$ : Zeitintervalle zwischen dem 4- und 5-Zellstadium ( $t_{4int}$ ) sowie dem 2- und 5-Zellstadium ( $t_5-t_2$ ) zeigten in vorherigen Studien Relevanz und wurden deshalb auch hier als Parameter mit aufgenommen.


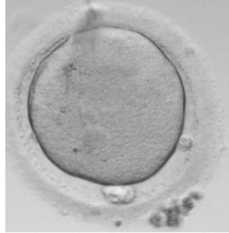




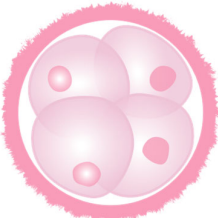



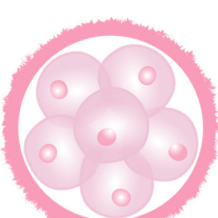

$t_{PNf}$	Verlassen beider Vorkerne (männlich und weiblich)
$t_2-t_8$	Zeit bis zum jeweiligen Zellstadium
compaction	Verdichtung der Zellen
$t_{Mor}$	Morulaformation
$t_{SB}$	Initialisierung der Blastulation
$t_{BL}$	Erreichen des vollen Blastozystenstadiums
$t_{EBL}$	Blastozystenexpansion
cc1	Dauer des ersten Zellzyklus, entfällt siehe oben
cc2	Dauer des zweiten Zellzyklus
cc3	Dauer des dritten Zellzyklus
$s_1$	Synchronität der Teilung vom 1- zum 2-Zellstadium, entfällt siehe oben
$s_2$	Synchronität der Teilung des zweiten Zellzyklus
$s_3$	Synchronität der Teilung des dritten Zellzyklus
$t_{4int}$	Intervall zwischen 4- und 5-Zellstadium
$t_5-t_2$	Intervall zwischen 2- und 5-Zellstadium

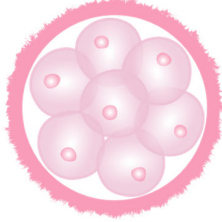

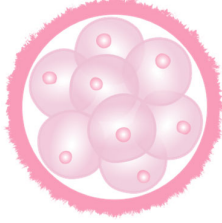


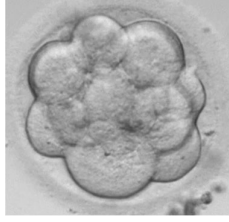
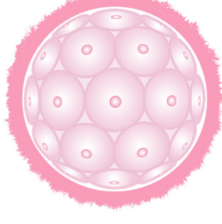





Schlüpfen der Blastozyste (hatching blastocyst), Fragmentation, Mehrkernigkeit (multinucleation), unregelmäßige Teilungen (irregular division), direct und reverse cleavage: In der vorliegenden Studie wurden auffällige Teilungsereignisse wie Fragmentierung, mehrkernige Blastomere sowie direct und reverse cleavage dokumentiert. All diese Ereignisse können bei allen Embryonen während ihrer gesamten Kultivierungsdauer auftreten und sich in Bezug auf die absoluten Fallzahlen somit auch überlagern. Es wurde dokumentiert, ob ein solches Ergebnis stattgefunden hat und zu welchem Zeitpunkt der embryonalen Entwicklung dieses Ereignis stattgefunden hat. Bei der Fragmentierung wurde die prozentuale Ausprägung nicht berücksichtigt. Diese Ereignisse waren keine Einschlusskriterien der Studie, sondern sie stellen Beobachtungen außerhalb der Studienkriterien dar.

*Tabelle 4 Vorschlag zur vergangenen Zeit in Stunden nach Insemination oder Injektion der Eizellen bis zum Erscheinen eines spezifischen Stadiums bei der Mehrheit der Fälle (vgl. Alpha Scientists in Reproductive Medicine ESHRE Special Interest Group of Embryology)*

Entwicklungsstadium	Zeitskala in Stunden
Fertilisation	17 ± 1
ca. 50 % Syngamie, ca. 20 % 2 Zeller	23 ± 1
Zweizeller	26 ± 1 (ICSI) 28 ± 1 (IVF)
Vierzeller	44 ± 1
Achtzeller	68 ± 1
Morula	92 ± 2
Blastozyste	116 ± 2

*Tabelle 5 Schematische und reale Darstellung embryonaler Entwicklungsstadien (Die schematischen Darstellungen wurden von der Autorin selbst erstellt und unterliegen keinem externen Urheberrecht. Die realen Fotos wurden mit freundlicher Genehmigung des MVZ Kinderwunsch am Welfenhof in Wiesbaden abgebildet.)*

embryonales Entwicklungsstadium	schematische Darstellung	Foto der Geri®-Kamera
1-Zellstadium		
2-Zellstadium		
3-Zellstadium		
4-Zellstadium		
5-Zellstadium		
6-Zellstadium		

embryonales Entwicklungsstadium	schematische Darstellung	Foto der Geri®-Kamera
7-Zellstadium		
8-Zellstadium		
Kompaktierung/Verdichtung		
Morula		
Initialisierung der Blastulation		
volle Blastozyste		

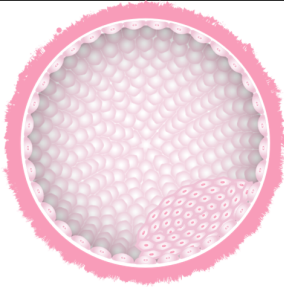

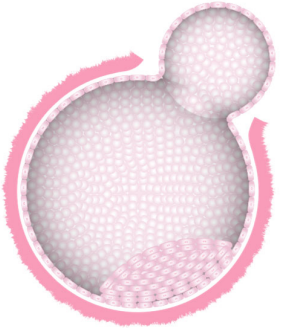
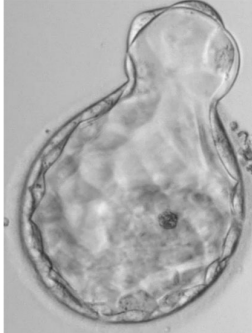
embryonales Entwicklungsstadium	schematische Darstellung	Foto der Geri®-Kamera
expandierte Blastozyste	 A schematic diagram of an expanded blastocyst, showing a spherical structure with a dense layer of cells (trophoblast) and a cluster of cells (inner cell mass) on one side.	 A grayscale micrograph of an expanded blastocyst, showing a spherical structure with a dense layer of cells and a cluster of cells on one side.
schlüpfende Blastozyste	 A schematic diagram of a hatching blastocyst, showing a spherical structure with a dense layer of cells and a cluster of cells on one side, with the outer layer beginning to break apart.	 A grayscale micrograph of a hatching blastocyst, showing a spherical structure with a dense layer of cells and a cluster of cells on one side, with the outer layer beginning to break apart.

Tabelle 6 Schematische Darstellung von auffälligen Teilungsereignissen (Die schematischen Darstellungen wurden von der Autorin selbst erstellt und unterliegen keinem externen Urheberrecht.)

---

Fragmentation

---



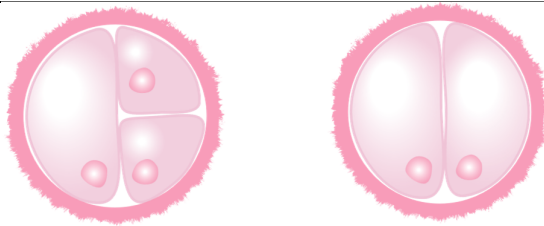
Mehrkernigkeit

---



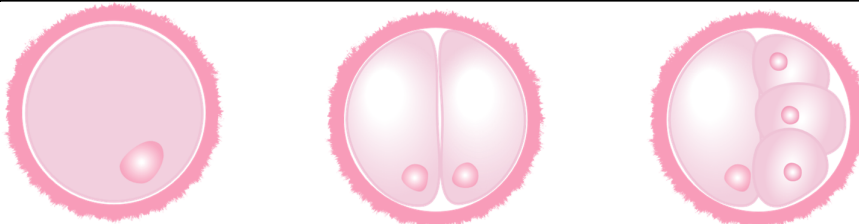
reverse cleavage

---



direct cleavage

---



10. Schwangerschaftsnachweis

Der laborchemische Nachweis im Serum von  $\beta$ -hCG kombiniert mit einer sonographischen Verlaufskontrolle erfolgte zwischen dem 14. und 15. Tag nach dem Embryotransfer im MVZ Kinderwunsch am Welfenhof in Wiesbaden. Um die klinischen Ergebnisse der Patienten zu evaluieren, wurden telefonische Nachverfolgungen durch das Kinderwunschzentrum durchgeführt. Dabei wurde erhoben, ob es zu einer Lebendgeburt oder einem Schwangerschaftsabbruch gekommen war. Im Rahmen dieser Arbeit wurde im Schwangerschaftsverlauf nicht danach differenziert, wie viele Kinder geboren wurden. Es wurde nur danach differenziert, ob es zu einer Geburt kam oder zu einem Abort.

### 4.3 Datenauswertung

Die Datenanalyse erfolgte mit Hilfe des Statistiksoftwareprogramms SPSS Version 29 des Herstellers IBM ® Statistics for Windows (Statistical Package for Social Science).

Sämtliche Datenaufbereitungen sowie die angefertigten Analysen wurden mit dem Programm SPSS durchgeführt. Die „Marginal Plots“ wurden mit dem Programm R erstellt, welches speziell für statistische Berechnungen und Grafiken entwickelt wurde. Zuerst erfolgte die deskriptive Darstellung der Daten des Patientenkollektivs. Später wurden Korrelationen und logistische Regressionen berechnet. Für die deskriptive Analyse wurden die Faktoren nach metrischen und kategorialen Variablen unterteilt. Zu den metrischen Variablen gehörten: BMI, AMH-Wert, E2-Wert, TSH, Gesamttestosteron, SHBG,  $\beta$ -hCG, Anzahl gewonnener Eizellen, Anzahl fertilisierter Eizellen, die Fertisierungsrate, Endometriumhöhe am Tag der Ovulationsinduktion, Alter von Mutter und Vater, Menarchenalter und die Anzahl reproduktionsmedizinischer Vorbehandlungen.

Das Stattfinden oder Fehlen des Blastozystenkollaps, Raucher oder Nichtraucher (Nikotinkonsum) zum Zeitpunkt der Konsultation, Stimulationsprotokoll und Stimulationsart (Natural Cycle oder konventionell) sowie der Embryoscore (A; B; C) waren kategoriale Variablen.

Soweit es möglich war, wurden die nominalen Variablen dichotom codiert (0;1). Das Stimulationsprotokoll wurde mit 1; 2; 3; 4 (1 = GnRH-Antagonist, 2 = GnRH-Agonist (lang), 3 = GnRH-Agonist (kurz), 4 = Natural Cycle) codiert. Die Stimulationsart wurde dichotom codiert (Natural Cycle = 0, konventionell = 1). Die Daten für den Embryoscore umfassten Werte von A, B und C. D ist zwar ein empirisch möglicher Embryoscore, konnte in der vorliegenden Studie nicht als Wert erhoben werden. Entsprechend war die Codierung A = 1, B = 2, C = 3. Für eine bessere statistische Auswertbarkeit wurde der Embryoscore nochmals dichotom umcodiert. Die Variable beschreibt nun einerseits den Abstand bzw. Betrag der Ausprägung eines Embryoscores mit A zu allen Anderen. Der andere Fall beschreibt den Abstand bzw. Betrag der Ausprägung eines Embryoscores mit C zu allen Anderen. Die auffälligen Teilungsereignisse wie das Schlüpfen der Blastozyste, Fragmentation, Mehrkernigkeit, unregelmäßige Teilungen, direct und reverse cleavage wurden für eine bessere statistische Analysierbarkeit (aufgrund sporadischen Vorkommens bzw. einem großen Teil fehlender Werte) dichotom codiert (nicht während des Kultivierungszeitraums aufgetreten = 0, während des Kultivierungszeitraums aufgetreten = 1). In dieser Studie war nicht der Zeitpunkt des Auftretens von den oben genannten Ereignissen von Interesse, sondern ob ein solches Ereignis während der Kultivierungsdauer aufgetreten war. Rauchen wurde dichotom codiert (Nichtraucher = 0, Raucher = 1). Das Auftreten des Blastozystenkollapses wurde dichotom codiert (nicht stattgefunden = 0, stattgefunden = 1). Das Auftreten eines OHSS wurde codiert (nicht stattgefunden = 0, Grad I = 1, Grad II = 2, Grad III = 3). Ob eine Polkörperdiagnostik durchgeführt wurde, wurde dichotom codiert (nicht durchgeführt = 0, durchgeführt = 1). Der Schwangerschaftsverlauf wurde dichotom codiert (Abort = 0, Geburt = 1). Die sich ergebenden vier Gruppen aus SET oder DET sowie implanted/Embryo

eingenet/sonografischer Nachweis von intrauterinen Chorionhöhlen oder not implanted/Embryo nicht eingenet/kein sonografischer Nachweis von intrauterinen Chorionhöhlen wurden codiert (SET implanted = 1, SET not implanted = 2, DET implanted = 3, DET not implanted = 4). Der sonografische Nachweis intrauteriner Chorionhöhlen wurde dichotom codiert (nicht erfolgreich = 0, erfolgreich = 1). Die Embryonen, die bis zum 4. oder 5. Tag kultiviert worden sind, wurden dichotom nach Blastozystenstadium erreicht (erreicht = 1) oder nicht erreicht (0 = nicht erreicht) codiert.

### T-Test, Prüfung auf Normalverteilung, Varianzhomogenität sowie einfaktorielles Varianzanalyse (ANOVA, Post-Hoc-Tests und Effektstärke)

Die Überprüfung der Normalverteilung der Daten erfolgte mittels Shapiro-Wilk-Test, Kolmogorov-Smirnov-Test und der visuellen Beurteilung anhand eines Histogramms. In Zusammenschau der Ergebnisse dieser Prüfmethode wurde über die Normalverteilung entschieden.

Zur Prüfung der Varianzhomogenität (Streuung der Werte um den Mittelwert) wurde der Levene-Test durchgeführt. Ergab sich hierbei für den jeweils untersuchten Faktor eine statistische Auffälligkeit, konnte keine Varianzhomogenität angenommen werden ( $p < 0,05$ ). Zur Prüfung der statistisch auffälligen Unterschiede der Ergebnisse einer einfaktorielles Varianzanalyse (ANOVA) zwischen den Gruppen im Post-Hoc Test wurde der Dunnett-T3-Test verwendet. Ergab sich im Levene-Test keine statistische Auffälligkeit ( $p > 0,05$ ), konnte Varianzhomogenität angenommen werden und zur Prüfung der signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen im Post-Hoc Test wurde dann der Bonferroni-Test verwendet. Dieser Ansatz berücksichtigt den Einfluss multipler Testungen.

Der T-Test wurde gewählt, um Mittelwertsunterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen zu untersuchen. Seine Anwendung setzte voraus, dass die Daten der abhängigen Variable eine mindestens intervallskalierte Messung aufweisen, eine Normalverteilung innerhalb der Gruppen gegeben ist und die Varianzen der Gruppen homogen sind. In der vorliegenden Analyse wurden diese Voraussetzungen mittels explorativer Datenanalyse überprüft. Für den T-Test wurde bei signifikanten Varianzunterschieden (basierend auf dem Levene-Test) das Ergebnis unter der Annahme ungleicher Varianzen (Welch-Test) herangezogen. Um die Wahrscheinlichkeit fälschlicherweise statistisch signifikanter Ergebnisse durch das multiple Testen (Fehler 1. Art) zu minimieren, wurde eine Bonferroni-Korrektur angewendet. Das ursprüngliche Signifikanzniveau wurde durch die Gesamtzahl der Tests geteilt, um das korrigierte Signifikanzniveau zu erhalten.

### Korrelationsanalyse

Die Pearson-Korrelation wurde verwendet, um einen möglichen linearen Zusammenhang zwischen zwei metrischen Variablen X und Y zu beschreiben. Per se beinhaltet die durchgeführte Pearson-Korrelation keinerlei kausale Information. Die Pearson-Korrelation eignete sich (ohne kausale

Annahmen) sehr gut, um einen Zusammenhang zu beschreiben und besitzt einen theoretischen Wertebereich von -1 über 0 bis 1 (vorausgesetzt, dass der Zusammenhang linear und nicht bspw. quadratisch ist). Je größer der absolute Wert (Betrag) für die Pearson-Korrelation war, desto mehr Informationen teilten zwei Variablen miteinander. Der p-Wert beurteilte, ob die berechneten Korrelationen auch auf andere Implantationen verallgemeinert werden durften. Es wurde dabei die folgende Konvention verwendet. Ein p-Wert  $> 0,05$  ist ein statistisch nicht auffälliges Ergebnis und eine Verallgemeinerung auf andere Daten war nicht plausibel. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  stellte ein statistisch auffälliges Ergebnis dar und eine Verallgemeinerung auf andere Daten war plausibel. Der Wert 0,05 ergibt sich daraus, dass man den Fehler bei der Entscheidung (Alpha-Fehler) üblicherweise auf 5 %, also 0,05, setzt. Die Analyse mittels Pearson-Korrelation wurde mit den zwei Komponenten, dem Korrelationswert zur Beurteilung der Größe des Zusammenhangs und dem p-Wert, zur Beurteilung, ob der Zusammenhang auch über die Daten hinaus Gültigkeit hat und verallgemeinert werden darf, durchgeführt.

Hohe Korrelationen in der Analyse konnten inhaltlich sinnvoll sein, jedoch wurde statistisch darauf geachtet, dass sie nicht zu verzerrten Schätzungen der Standardfehler und der Regressionskoeffizienten bei der logistischen Regression führten. Multikollinearität wurde in der linearen Regression ausgeschlossen (Kollinearitätsdiagnose). Die Toleranz sollte möglichst nicht unter 0,1 und idealerweise nahe 1 und der Varianzinflationsfaktor möglichst nicht über 10 liegen und idealerweise möglichst klein sein. Wurden diese Kriterien verletzt, waren die Daten kritisch zu hinterfragen. Bei Multikollinearität wurden sie von der Analyse mittels logistischer Regression ausgeschlossen (siehe t4int und t5t2).

Um den Zusammenhang zwischen einer metrischen und einer nominal- oder ordinalskalierten Variable zu beschreiben, wurde der Eta-Korrelationskoeffizient verwendet.

### Regressionsanalyse

Insgesamt wurden acht logistische Regressionen berechnet:

1. Vorhersage des Implantationserfolgs/sonografischer Nachweis intrauteriner Chorionhöhlen (klinische Schwangerschaft) mittels demografischer und klinischer Variablen zum Beispiel Alter der Mutter und des Vaters (siehe Erklärung erste logistische Regression)
2. Vorhersage des Implantationserfolgs/ sonografischer Nachweis intrauteriner Chorionhöhlen (klinische Schwangerschaft) mittels der demografischen und klinischen Variablen sowie der Transferart (SET oder DET), den morphokinetischen Variablen und der Interaktion zwischen der Implantationsart und den morphokinetischen Parametern (cc2, cc3, s2, s3), (siehe Erklärung zweite logistische Regression)
3. Vorhersage des Implantationserfolgs/ sonografischer Nachweis intrauteriner Chorionhöhlen (klinische Schwangerschaft) mittels der demografischen und klinischen Variablen sowie der

Implantationsart (SET oder DET), den morphokinetischen Variablen und der Interaktion zwischen der Implantationsart und den morphokinetischen Variablen (t2-t8, compaction und tMor), (siehe Erklärung dritte logistische Regression)

4. Vorhersage des Geburtserfolges mittels der demografischen und klinischen Variablen zum Beispiel Alter der Mutter und des Vaters (siehe Erklärung vierte logistische Regression)

5. Vorhersage des Geburtserfolges mittels der demografischen und klinischen Variablen sowie der Transferart (SET oder DET), den morphokinetischen Variablen und der Interaktion zwischen der Implantationsart und den morphokinetischen Parametern (cc2, cc3, s2, s3), (siehe Erklärung fünfte logistische Regression)

6. Vorhersage des Geburtserfolges mittels der demografischen und klinischen Variablen sowie der Implantationsart (SET oder DET), den morphokinetischen Variablen und der Interaktion zwischen der Implantationsart und den morphokinetischen Variablen (t2-t8, compaction und tMor), (siehe Erklärung sechste logistische Regression)

7. Vorhersage der Blastozystenentwicklung mittels demografischer, klinischer und morphokinetischer Variablen (t2-t8, compaction und tMor), (siehe Erklärung siebte logistische Regression)

8. Vorhersage der Blastozystenentwicklung mittels demografischer, klinischer und morphokinetischer Variablen (cc2, cc3, s2, s3), (siehe Erklärung achte logistische Regression)

Bevor die Ergebnisse der Regressionsanalyse analysiert und interpretiert wurden, mussten alle Modellgütekriterien erfüllt worden sein. Das binomial logistische Regressionsmodell (Chi-Quadrat,  $X^2$ ) war statistisch auffällig und mit einer guten Varianzaufklärung von Nagelkerkes ( $R^2$ ), gemäß den Empfehlungen von Backhaus et al. (vgl. Backhaus et al., 2006, S. 426 ff.). Die Anpassungsgüte wurde mit dem Hosmer-Lemeshow-Test überprüft und sollte eine hohe Anpassungsgüte ( $p > 0,05$ ) zeigen. Der Prozentsatz der Richtigen in der Klassifizierungstabelle sollte im besten Fall über 50 % liegen. Sobald alle Modellgütekriterien erfüllt waren, durfte die Koeffiziententabelle interpretiert werden.

Es wurde auf statistische Auffälligkeit mittels p-Wert geprüft. Der p-Wert orientierte sich, wie bei der Berechnung der Pearson-Korrelationen, am wissenschaftlich anerkannten Signifikanzniveau von 0,05. Lag die Signifikanz mit  $p > 0,05$ , war der Regressionskoeffizient nicht signifikant von 0 verschieden. Somit war eine Verallgemeinerung des prädiktiven Werts der Variable auf andere Fallsituationen basierend auf den Daten nicht plausibel. Lag die Signifikanz mit  $p \leq 0,05$ , war der Regressionskoeffizient signifikant von 0 verschieden. Eine Verallgemeinerung des prädiktiven Werts der Variable auf andere Fallsituationen basierend auf den Daten war plausibel. Anhand des Vorzeichens ließ sich die Richtung des Zusammenhangs ablesen.

### erste logistische Regression

Für diese Regression wurden die demografischen und klinischen Variablen (metrisch und kategoriale Variablen) als unabhängige Variablen aufgenommen und auf die abhängige Variable sonografischer Nachweis intrauteriner Chorionhöhlen (klinische Schwangerschaft) analysiert.

### zweite logistische Regression

Für diese Regression wurden abgesehen von demografischen und klinischen Variablen auch die Transferart und die morphokinetischen Parameter (cc2, cc3, s2, s3) mit aufgenommen und auf die abhängige Variable sonografischer Nachweis intrauteriner Chorionhöhlen (klinische Schwangerschaft) analysiert. Es kann somit erstens der prädiktive Wert der Transferart (SET oder DET), der ausgewählten morphokinetischen Parameter und deren Interaktion zueinander beurteilt werden. Außerdem kann zweitens der prädiktive Wert der demografischen und klinischen Variablen (wie Alter der Mutter und Kollabierung der Blastozyste) erneut beurteilt werden, wenn sie mit den anderen Variablen bei der Vorhersage konkurrieren müssen. Dies ist vorteilhaft, da so eindeutiger wird, welche Vorhersagekraft eine Variable allein hat.

### dritte logistische Regression

Für diese Regression wurden neben demografischen und klinischen Variablen die Transferart (als Interaktion) und die morphokinetischen Parameter (tPNf, t2-t8, compaction, tMor) mit aufgenommen und auf die abhängige Variable sonografischer Nachweis intrauteriner Chorionhöhlen (klinische Schwangerschaft) untersucht. Es kann der prädiktive Wert der Transferart (SET oder DET), der ausgewählten morphokinetischen Parameter und deren Interaktion zueinander beurteilt werden.

### vierte logistische Regression

Für diese Regression wurden die demografischen und klinischen Variablen (metrische und kategoriale Variablen) als unabhängige Variablen aufgenommen und auf die abhängige Variable der Geburt analysiert. Die Stichprobengröße musste im Vorfeld auf die Paare bzw. Patientinnen eingegrenzt werden, bei denen sonografisch intrauterine Chorionhöhlen dokumentiert werden konnten.

### fünfte logistische Regression

Für diese Regression wurden neben demografischen und klinischen Variablen auch die Transferart und die morphokinetischen Parameter (cc1, cc2, cc3, s1, s2, s3, t5t2, t4int) mit aufgenommen und auf die abhängige Variable der Geburt analysiert. Es konnte äquivalent zur zweiten logistischen Regression erstens der prädiktive Wert der Transferart (SET oder DET) der ausgewählten morphokinetischen Parameter und deren Interaktion zueinander und der prädiktive Wert der demografischen und klinischen Variablen (wie Alter der Mutter und Kollabierung der Blastozyste) beurteilt werden, wenn sie mit den anderen Variablen bei der Vorhersage konkurrieren mussten.

Die Stichprobengröße musste im Vorfeld auf die Paare bzw. Patientinnen eingegrenzt werden, bei denen sonografisch intrauterine Chorionhöhlen dokumentiert werden konnten.

#### sechste logistische Regression

Für diese Regression wurden die demografischen und klinischen Variablen, die Transferart (als Interaktion) und die morphokinetischen Parameter (t2-t8, compaction, tMor) als unabhängige Variablen aufgenommen und auf die abhängige Variable der Geburt untersucht. Es konnte der prädiktive Wert der Transferart (SET oder DET), der ausgewählten morphokinetischen Parameter und deren Interaktion zueinander beurteilt werden. Die Stichprobengröße musste im Vorfeld auf die Paare bzw. Patientinnen eingegrenzt werden, bei denen sonografisch intrauterine Chorionhöhlen dokumentiert werden konnten.

#### siebte logistische Regression

Für diese Regression wurden die demografischen und klinischen Variablen (metrische und kategoriale Variablen) sowie morphokinetische Variablen (t2-t8, compaction, tMor) als unabhängige Variablen aufgenommen und auf die abhängige Variable erfolgreiche Ausbildung einer Blastozyste analysiert. Limitiert wurde die Stichprobengröße im Vorfeld auf die Embryonen, die bis zum 4. oder 5. Tag kultiviert wurden, da zu früheren Zeitpunkten physiologisch noch kein Blastozystenstadium erreicht werden konnte.

#### achte logistische Regression

Für diese Regression wurden die demografischen und klinischen Variablen (metrische und kategoriale Variablen) sowie morphokinetische Variablen (cc2, cc3, s2, s3) als unabhängige Variablen aufgenommen und auf die abhängige Variable erfolgreiche Ausbildung einer Blastozyste analysiert. Limitiert wurde die Stichprobengröße im Vorfeld auf die Embryonen, die bis zum 4. oder 5. Tag kultiviert wurden, da vorher physiologisch noch kein Blastozystenstadium erreicht werden kann.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Deskriptive Analyse

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der retrospektiven Datenerhebung analysiert und präsentiert. Alle Daten mussten vorab aufbereitet werden. Zur besseren Verständlichkeit wird bei den Datenanalysen von Mutter und Vater gesprochen. Alternativ können die Begriffe mit Patientin oder Patient ersetzt werden.

In die SET implanted Gruppe fanden 55 Patientinnen und in die SET not implanted Gruppe 131 Patientinnen Einschluss. In die DET implanted Gruppe wurden 55 Patientinnen und in die DET not implanted Gruppe 192 Patientinnen eingeschlossen. Der jeweilige Partner wurde entsprechend zur jeweiligen Patientin berücksichtigt (siehe Tabelle 7).

*Tabelle 7 Anzahl der durchgeführten Behandlungen (ICSI, IVF und Auftauzyklen) getrennt nach Gruppen*

	SET implanted	SET not implanted	DET implanted	DET not implanted
Auftauzyklus	6	8	8	12
ICSI	35	102	35	134
IVF	13	17	11	43
IVF/ICSI kombiniert	1	4	1	3

*Tabelle 8 Gesamtanzahl der Embryonentransfers, Schwangerschaften, Geburten und Aborte*

	Anzahl (absolut)
Embryonentransfers	433
klinische Schwangerschaften	110
Geburten	85
Aborte	25

*Tabelle 9 Anzahl Transfers, Schwangerschaften, Geburten und Aborte von Frisch- und Auftauzyklen*

	Auftauzyklen	Frischzyklen
Embryonentransfers	34	399
klinische Schwangerschaften	14	96
Geburten	11	74
Aborte	3	22

Tabelle 10 Anzahl Geburten und Aborte getrennt nach Gruppe

	Auftauzyklen		Frischzyklen	
	SET	DET	SET	DET
Geburten	4	7	31	43
Aborte	2	1	18	4

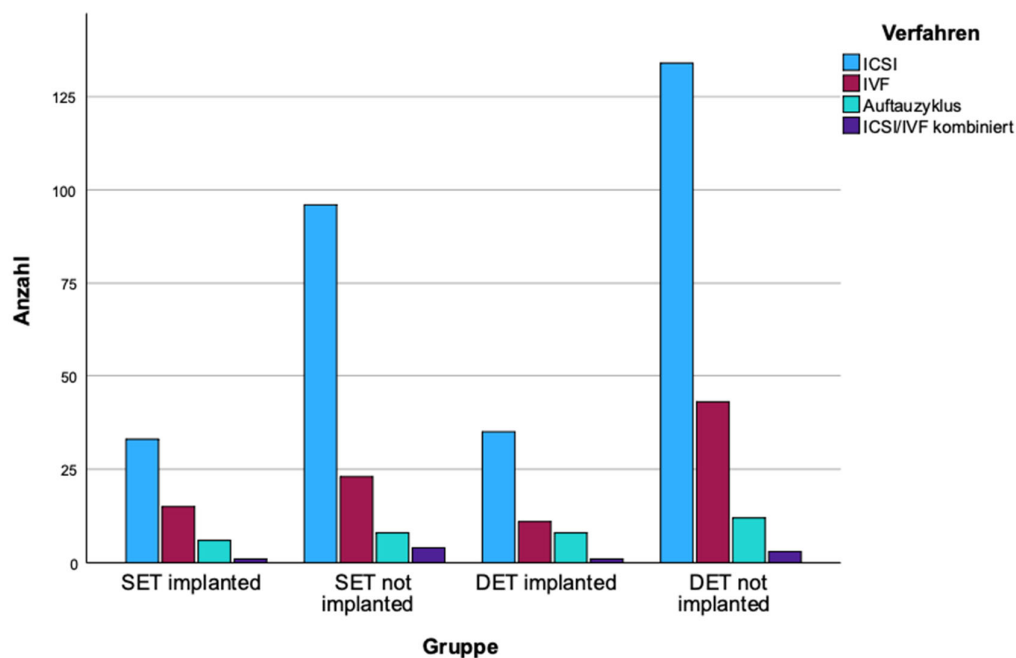


Abbildung 4 Balkendiagramm ICSI, IVF und Auftauzyklen differenziert nach Gruppe

Insgesamt wurden 34 Auftauzyklen, 306 ICSI, 84 IVF und 9 kombiniert IVF und ICSI durchgeführt.

Damit ergibt sich eine Gesamtschwangerschaftsrate von 25,40 % (klinische Schwangerschaften/Transfers in Prozent). Die Schwangerschaftsrate innerhalb der SET-Gruppe lag bei 29,57 % und innerhalb der DET-Gruppe bei 22,27 %. Die Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer im Frischzyklus beträgt 24,06 %. Die Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer im Kryozyklus beträgt 41,18 % (siehe Tabelle 11).

Die Schwangerschaftsrate bei Patientinnen, die jünger als 33 Jahre (25-32 Jahre) sind, liegt bei 34,52 %. Die die Schwangerschaftsrate für Patientinnen ab 33 Jahren (33-46 Jahre) ist bei 23,21 % lokalisiert.

Tabelle 11 Berechnung Schwangerschaftsraten

	Anzahl (absolut)	Schwangerschaftsrate (Anzahl klinische Schwangerschaften/ Anzahl der Transfers)
gesamte klinische Schwangerschaften	110	
Gesamt-Transfers	433	110 : 433 = 0,2540
klinische Schwangerschaften SET-Gruppe	55	
SET-Transfers	186	55 : 186 = 0,2957
klinische Schwangerschaften DET-Gruppe	55	
DET-Transfers	247	55 : 247 = 0,2227
klinische Schwangerschaften Frischzyklus	96	
Frischzyklus-Transfers	399	96 : 399 = 0,2406
klinische Schwangerschaften Kryozyklus	14	
Kryozyklus-Transfers	34	14 : 34 = 0,4118
klinische Schwangerschaften Patientinnen < 33 Jahre	29	
Patientinnen < 33 Jahre	84	29 : 84 = 0,3452
klinische Schwangerschaften Patientinnen ≥ 33 Jahre	81	
Patientinnen ≥ 33 Jahre	349	81 : 349 = 0,2321

Die Gesamtgeburtenrate („Baby-Take-Home-Rate“) beträgt 19,63 % (Geburten/Transfers in Prozent). Die Geburtenrate innerhalb der SET-Gruppe beträgt 18,82 % und in der DET-Gruppe 20,24 %. Die Geburtenrate pro Embryotransfer im Frischzyklus beträgt 18,55 %. Die Geburtenrate pro Embryotransfer im Kryozyklus beträgt 32,35 %. Die Ergebnisse sind in Tabelle 33 im Anhang dargestellt.

Die Gesamtabortrate beträgt 22,73 % (Aborte/klinische Schwangerschaften in Prozent). Die Abortrate in der SET-Gruppe beträgt 36,36 % und in der DET-Gruppe 9,09 %. Die Abortrate pro klinischer Schwangerschaft im Frischzyklus beträgt 22,92 %. Die Abortrate pro klinischer Schwangerschaft im Kryozyklus beträgt 21,43 % (siehe Tabelle 34 im Anhang).

Tabelle 12 Absolute Anzahl der Eizellen/Embryonen getrennt nach Entwicklungsstadium

	Anzahl (absolut)
gewonnene Eizellen	4230
fertilisierte Eizellen	2931
transferierte Embryonen	433
8-Zell-Embryonen	416
Morula-Embryonen	381
Blastozysten-Embryonen	272

Die Fertisierungsrate beträgt 69,29 %. Die 8-Zell-Embryonenrate beträgt 14,19 %. Die Morularate beträgt 13,00 %. Die Blastozystenrate beträgt 9,28 % (siehe Tabelle 12).

### Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs

#### Body-Mass-Index (BMI) der Patientinnen

Der durchschnittliche BMI der Patientinnen liegt bei 23,58 mit einer Standardabweichung von 4,33 und einem Median von 22,80. Die Patientinnen sind damit durchschnittlich normgewichtig trotz Ausreißerwerte im übergewichtigen Bereich. Im Anhang ist der Boxplot unterteilt nach SET/DET und implanted/not implanted illustriert (siehe Abbildung 48).

#### Alter der Mutter

Das Durchschnittsalter der Patientinnen zum Zeitpunkt der assistierten Reproduktionstechnik lag bei 36,47 Jahren mit einer Standardabweichung von 4,30 Jahren. Der Median liegt bei 37 Jahren, sodass eine symmetrische Verteilung vorliegt.

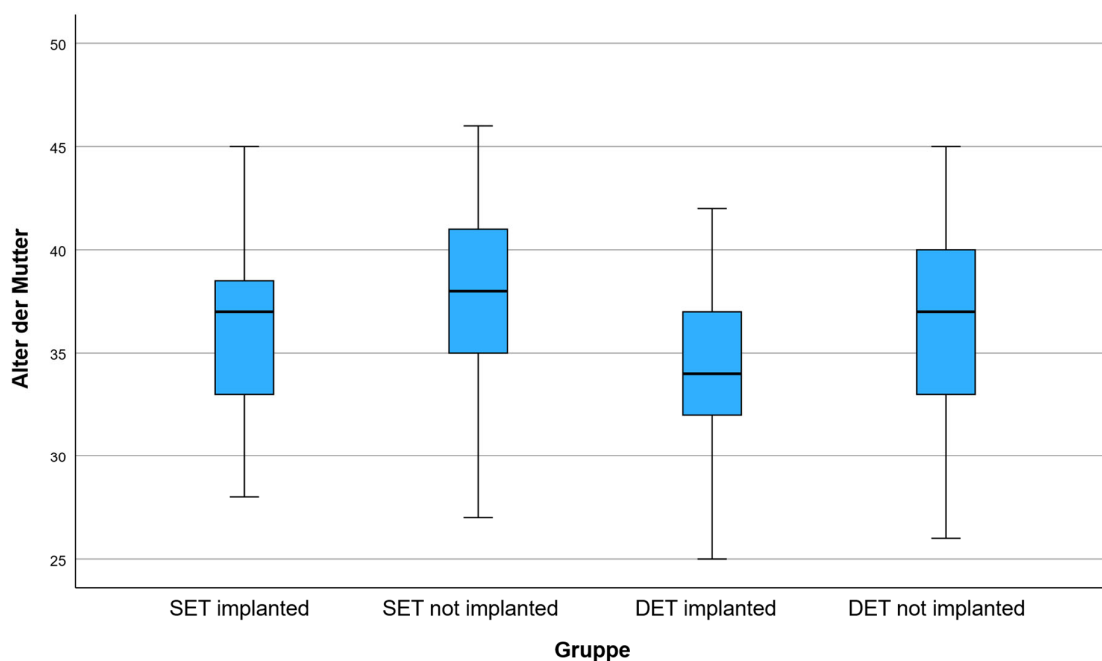


Abbildung 5 Boxplots Alter der Mutter getrennt nach Gruppe

### Alter des Vaters

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der Spermengewinnung mittels orthograder Ejakulation oder Hodenbiopsie lag bei 41,35 Jahren mit einer Standardabweichung von 6,36 Jahren. Der Median liegt bei 41 Jahren, sodass eine symmetrische Verteilung vorliegt. Im Gegensatz zu den Patientinnen waren die Patienten somit etwas älter zum Zeitpunkt der Intervention. In der folgenden grafischen Darstellung fällt auf, dass SPSS milde Ausreißerwerte als Kreis (mehr als 1,5-mal Abweichung vom Interquartilsabstand des nächstgelegenen Quartils) und extreme Ausreißerwerte als Stern (mehr als 2,5-mal Abweichung vom Interquartilsabstand des nächstgelegenen Quartils) markiert.

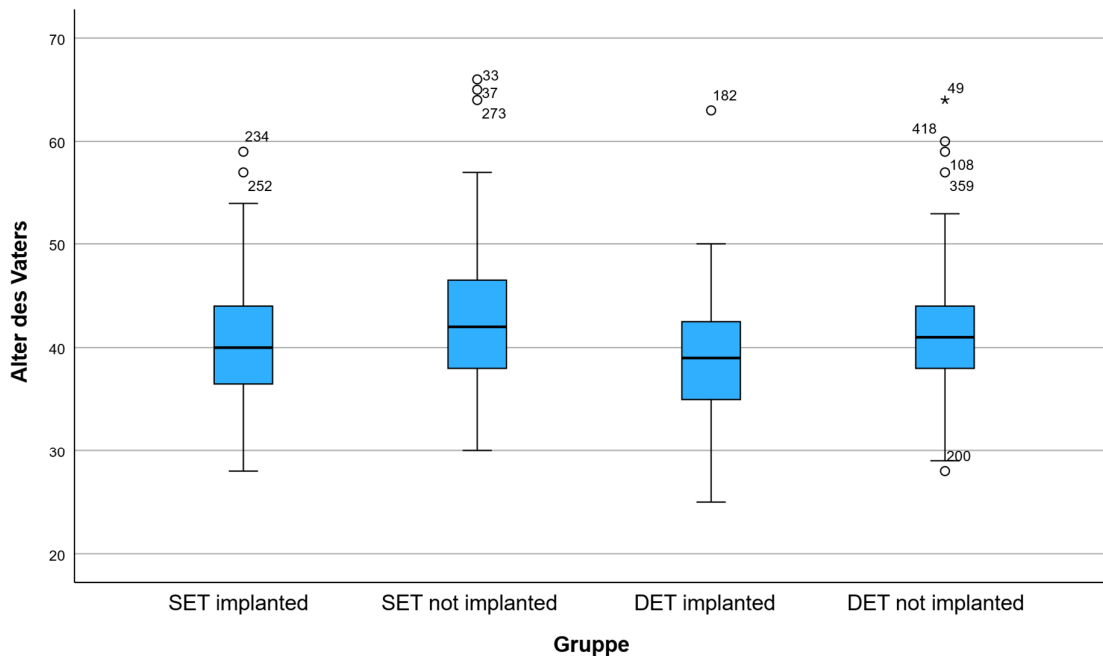


Abbildung 6 Boxplots Alter des Vaters getrennt nach Gruppe

### AMH-Wert

Der durchschnittliche AMH-Wert liegt bei 2,58  $\eta\text{g/ml}$  mit einer Standardabweichung von 2,17  $\eta\text{g/ml}$  und einem Median von 1,93  $\eta\text{g/ml}$ . Da die Standardabweichung sich in dem Patientenkollektiv dem arithmetischen Mittel stark annähert, kann von einer hohen Streuung ausgegangen werden. Aufgeteilt nach Altersgruppen (25-29, 30-34, 35-39, 40-46) (siehe Abbildung 8) zeigt sich mit zunehmendem Alter eine leicht fallende Tendenz. In Abbildung 49 bis Abbildung 52 im Anhang wurden die AMH-Werte weiter nach den Gruppen unterteilt. Die Streuung ist in den Gruppen SET not implanted und DET not implanted jeweils etwas geringer, was durch die größeren Datenmengen erklärt werden kann.

Ergebnisse

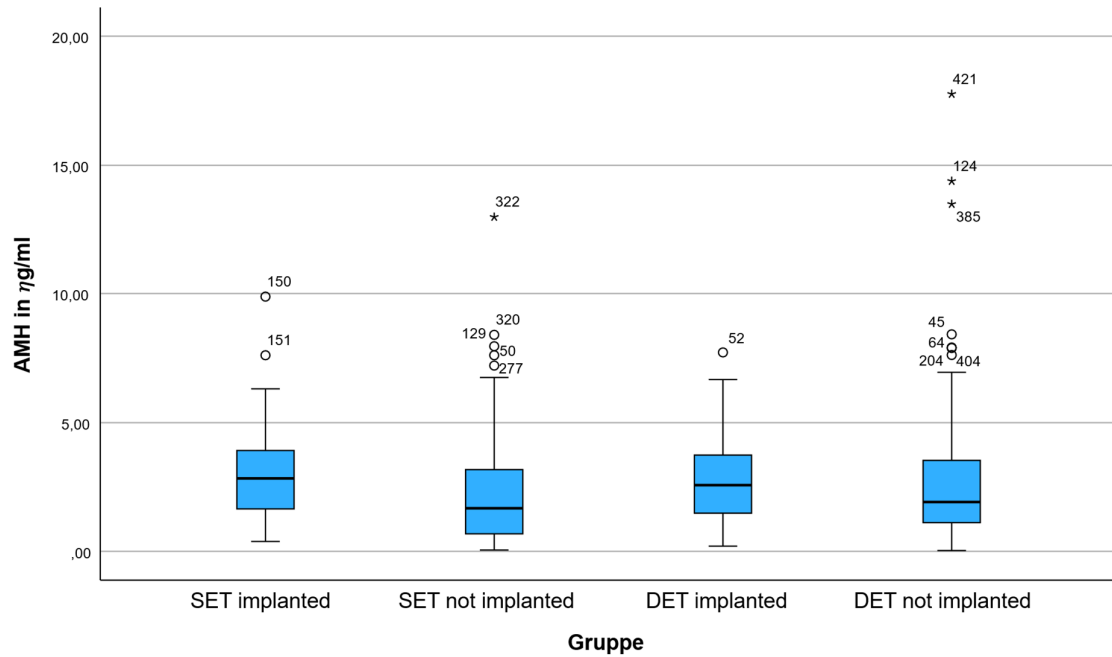


Abbildung 7 Boxplots AMH getrennt nach Gruppe

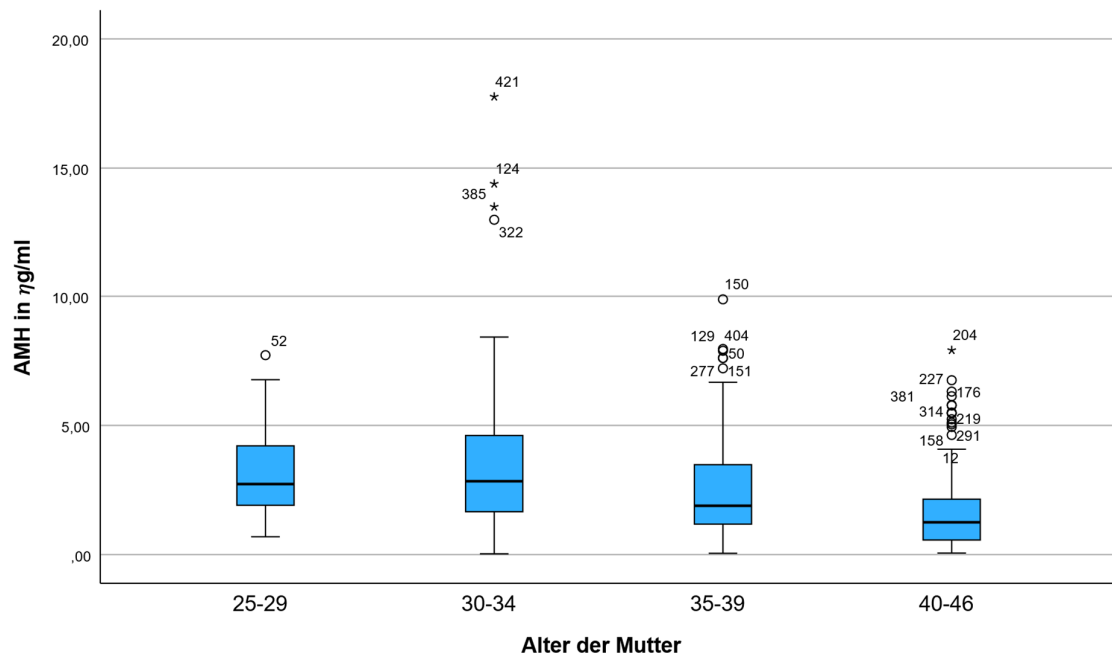


Abbildung 8 Boxplots AMH getrennt nach Altersgruppen der Mutter

E2-Wert (Östradiol) zwischen 10.-12. Zyklustag (bei Auftauzyklen im initialen Stimulationszyklus)

Der durchschnittliche Östradiol-Wert (E2-Wert) liegt bei 978,33  $\mu\text{g/ml}$  mit einer Standardabweichung von 794,89  $\mu\text{g/ml}$  und einem Median von 763  $\mu\text{g/ml}$ . Die Standardabweichung ist ähnlich hoch wie das arithmetische Mittel, es liegt eine hohe Streuung vor. Arithmetisches Mittel und Median liegen etwas weiter auseinander, was durch einen hohen Wert von 5000  $\mu\text{g/ml}$  in den Daten erklärt werden kann, die den Mittelwert nach oben zieht. Der Wert erscheint zwar extrem, wurde jedoch nicht aus der Berechnung ausgeschlossen, da auch einige Östradiol-Werte über 1000 oder 2000  $\mu\text{g/ml}$  vertreten sind.

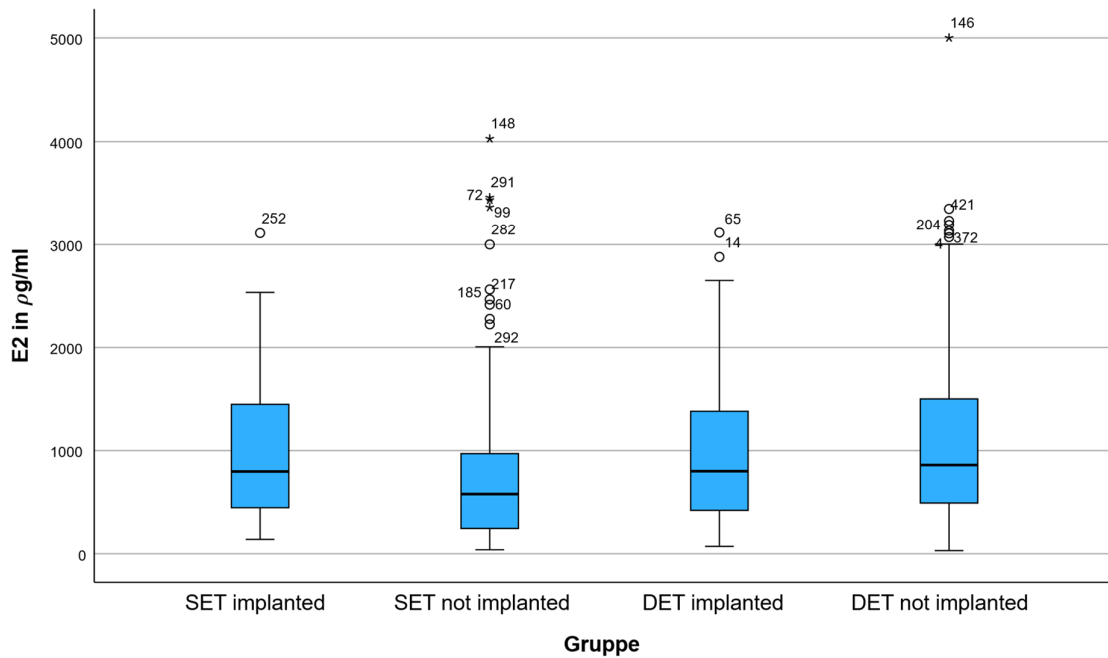


Abbildung 9 Boxplots E2 getrennt nach Gruppe

TSH-Wert (Thyroidea-stimulierendes Hormon)

Der durchschnittliche TSH-Wert liegt bei 1,39 mU/l mit einer Standardabweichung von 0,79 mU/l und einem Median von 1,26 mU/l. In allen Gruppen war die Streuung recht ähnlich (siehe Abbildung 53 im Anhang).

### Gesamttestosteron im Ausgangslabor vor Stimulation

Der durchschnittliche Gesamttestosteronwert liegt bei 0,30  $\eta\text{mol/l}$  und einem Median von 0,27  $\eta\text{mol/l}$ . Die Standardabweichung liegt bei 0,14  $\eta\text{mol/l}$  und ist damit mittelhoch, es liegt eine mittlere Streuung vor. Der Mittelwert von Patientinnen ohne PCOS liegt bei 0,29  $\eta\text{mol/l}$  ( $n = 411$ ,  $SD = 0,14$   $\eta\text{mol/l}$ ). Der Mittelwert von Patientinnen mit PCOS liegt bei 0,32  $\eta\text{mol/l}$  ( $n = 22$ ,  $SD = 0,17$   $\eta\text{mol/l}$ ).

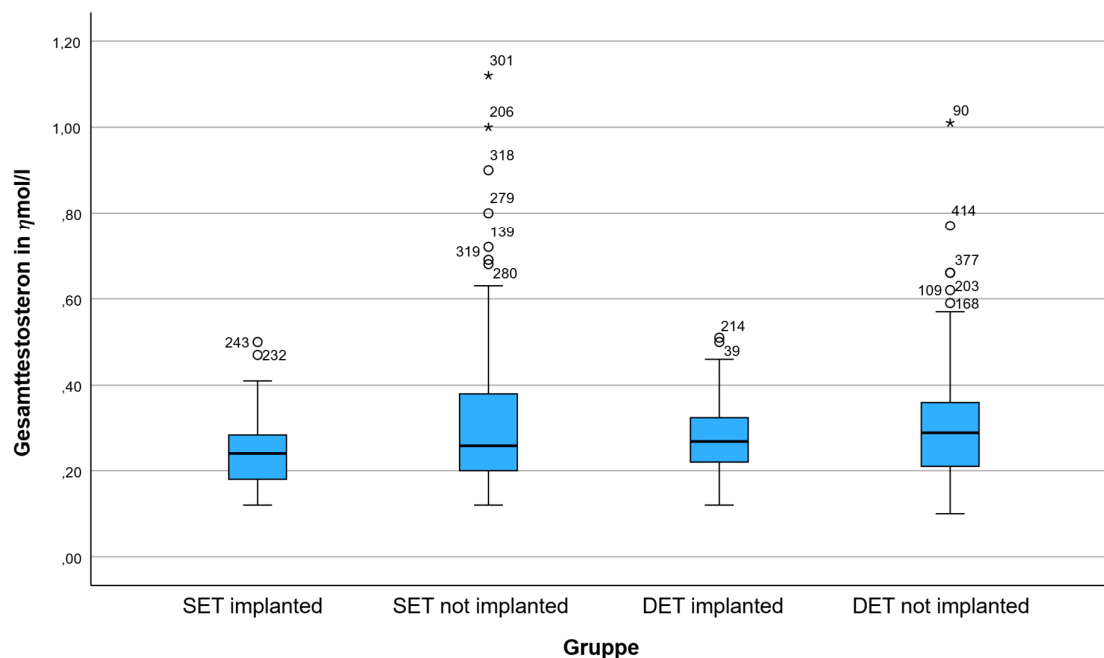


Abbildung 10 Boxplots Gesamttestosteron getrennt nach Gruppe

### Endometriumhöhe am Tag der Ovulationsinduktion

Die durchschnittliche Endometriumhöhe liegt bei 9,31 mm und einem Median von 9 mm. Die Standardabweichung liegt bei 2,43 mm. 48 Patientinnen hatten eine Endometriumhöhe kleiner als 7 mm und bei 385 Patientinnen war das Endometrium höher oder gleich 7 mm aufgebaut. Bei Patientinnen mit einer Endometriumhöhe  $\geq 7$  mm, kam es bei 27,27 % zu einer Schwangerschaft. Bei Patientinnen mit einer Endometriumhöhe  $< 7$  mm, kam es im Gegensatz dazu bei 10,42 % zu einer Schwangerschaft (siehe Abbildung 11 und Abbildung 12).

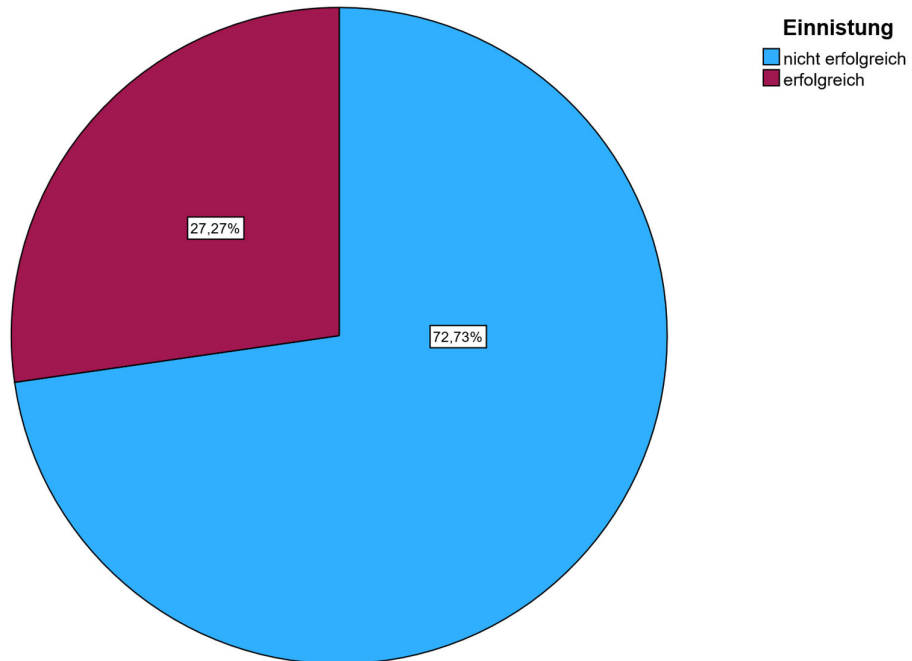


Abbildung 11 Kreisdiagramm Implantationserfolg bei einer Endometriumhöhe  $\geq 7$  mm

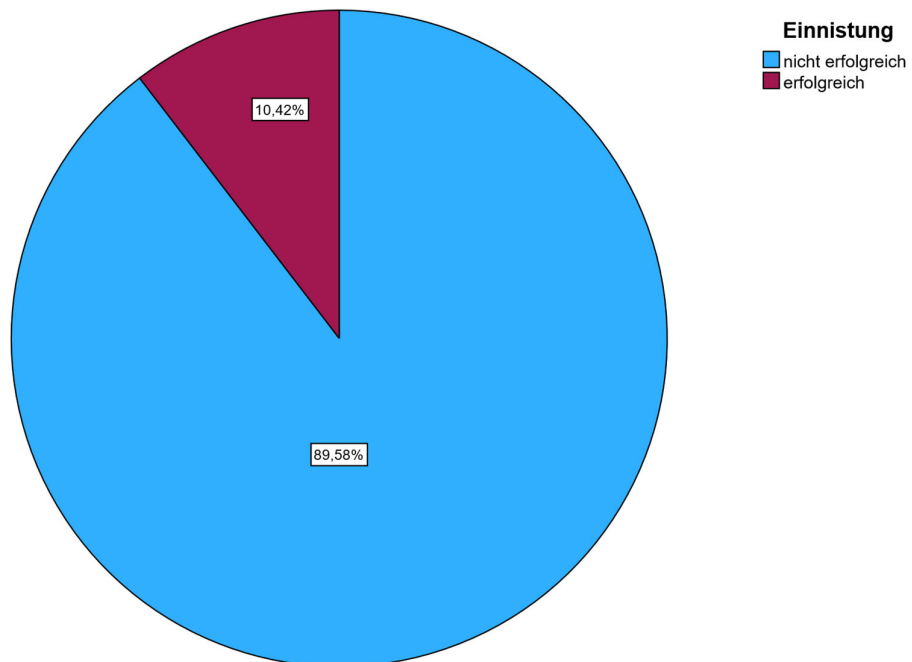


Abbildung 12 Kreisdiagramm Implantationserfolg bei einer Endometriumhöhe  $< 7$  mm

Anzahl gewonnener Eizellen

Die Anzahl gewonnener Eizellen liegt durchschnittlich bei 9,77 Eizellen mit einer Standardabweichung von 6,17 Eizellen und einem Median von neun Eizellen. Es liegt eine mäßig hohe Streuung vor, was sich auch in der Spannweite von einer Eizelle bis 35 Eizellen erkennen lässt. Die Verteilung ist symmetrisch.

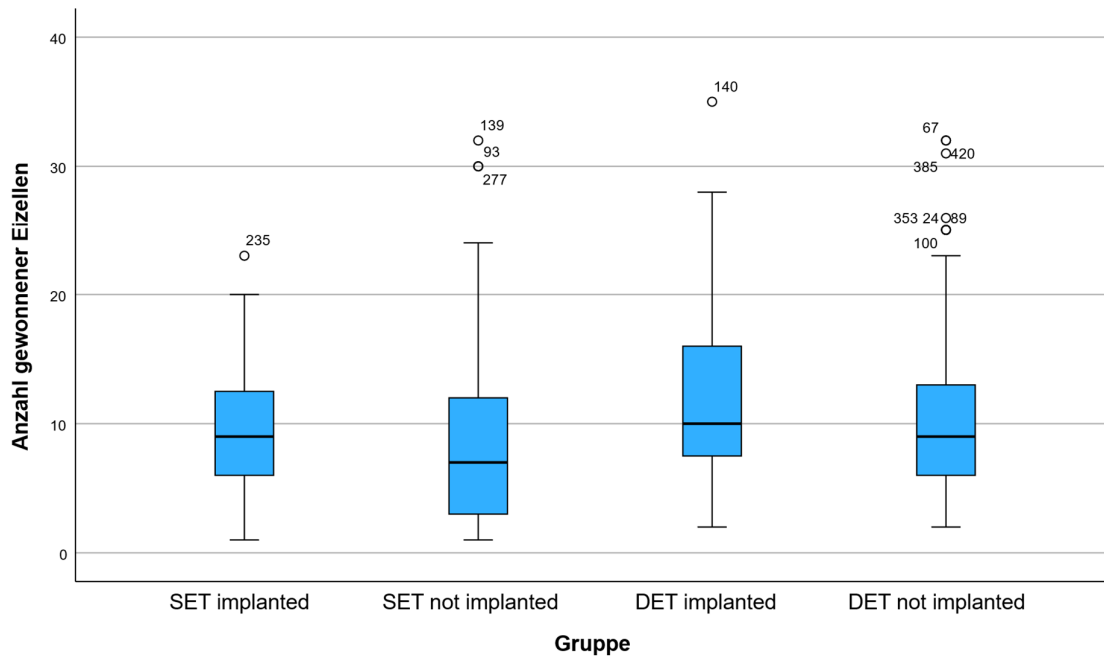


Abbildung 13 Anzahl gewonnener Eizellen getrennt nach Gruppe

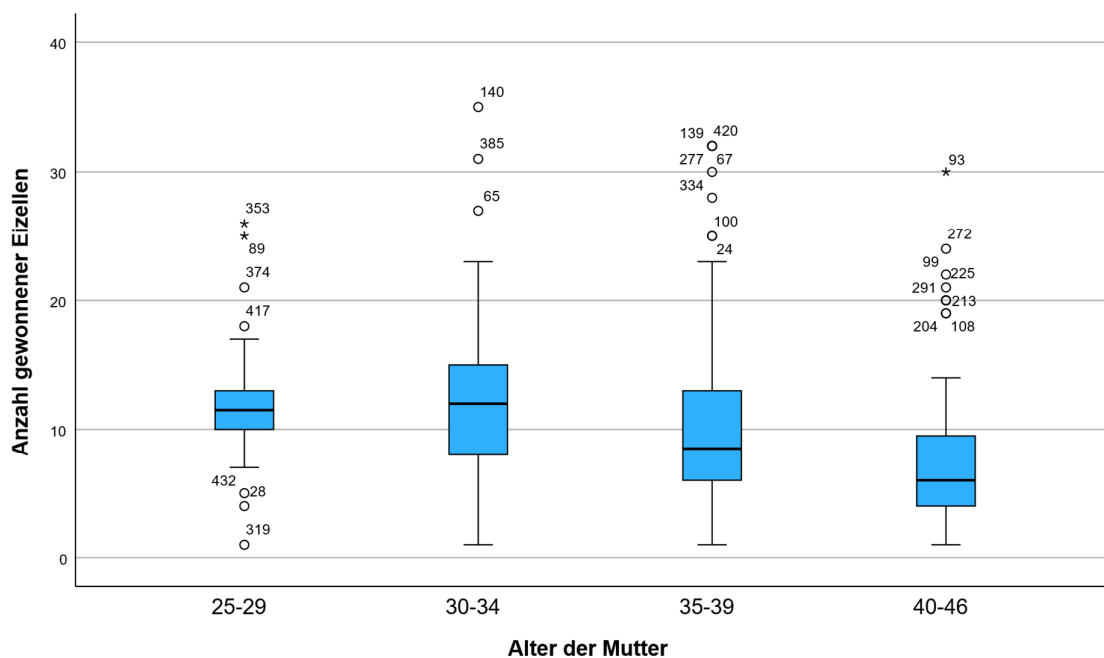


Abbildung 14 Anzahl gewonnener Eizellen getrennt nach Altersgruppen der Mutter

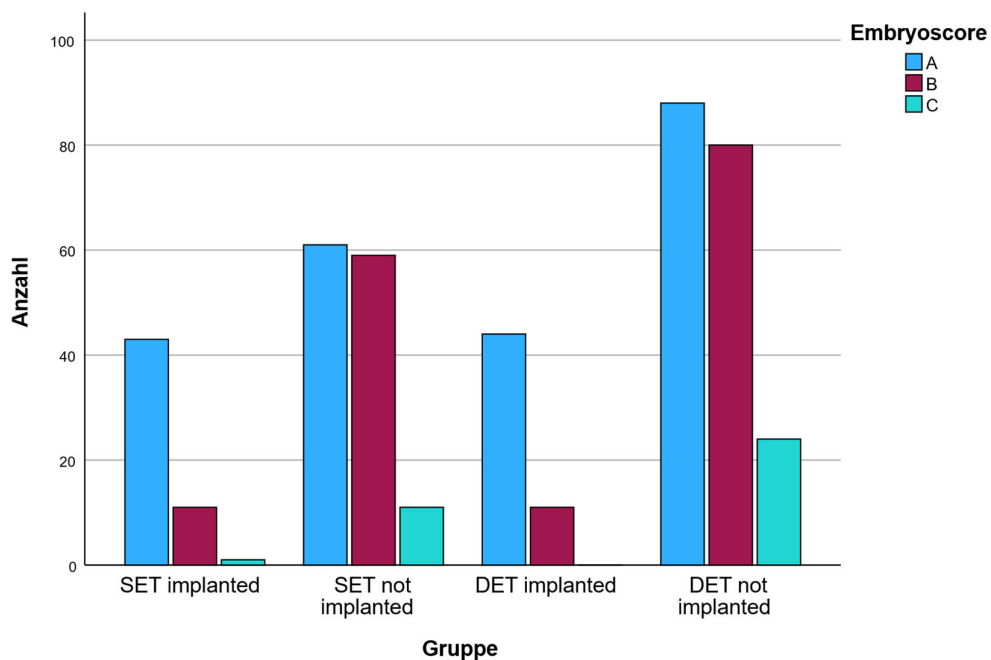


Abbildung 15 Balkendiagramm Embryoscore getrennt nach Gruppe

Tabelle 13 Deskriptive Analyse der metrischen Variablen

Variable	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,58	4,33	22,80	17,00	46,80
AMH (ηg/ml)	2,58	2,17	1,93	0,03	17,76
E2 (ρg/ml)	978,33	794,89	763	30	5000
TSH (mU/l)	1,39	0,79	1,26	0,02	5,12
Testosteron (ηmol/l)	0,30	0,14	0,27	0,10	1,12
SHBG (ηmol/l)	73,79	32,65	68,90	14,80	199,90
β-hCG (IU/l)	576,63	1254,73	3,00	0,10	8223,80
Endometriumhöhe (mm)	9,31	2,43	9	1,0	17,0
Anzahl gewonnener Eizellen	9,77	6,17	9	1	35
Anzahl fertilisierter Eizellen	6,77	4,049	6	1	21
Alter Mutter (Jahre)	36,47	4,30	37	25	46
Alter Vater (Jahre)	41,35	6,38	41	25	66
Menarchenalter (Jahre)	13,03	1,37	13	8	17
Anzahl Vorbehandlungen	0,81	1,72	0	0	10

Anmerkungen. n = 433 für alle Variablen. SD = Standardabweichung.

Blastozysten kollaps

Aus der Tabelle 14 wird ersichtlich, dass bei fast zwei Drittel der Implantationen der Kollaps nicht stattgefunden hat. Wie aus Abbildung 16 und Abbildung 17 ersichtlich wird, ist das Verhältnis vom stattgefundenen Kollaps bei erfolgreicher Einnistung sowohl insgesamt als auch bei SET und DET relativ ähnlich. Gleichzeitig hat die Kollabierung der Blastozyste wesentlich häufiger nicht stattgefunden, wenn die Einnistung der Eizelle nicht erfolgreich war.

Tabelle 14 Deskriptive Analyse Kollabierung der Blastozyste

Kategorie	Häufigkeit (Prozent)
nicht stattgefunden	280 (64,7)
stattgefunden	153 (35,3)

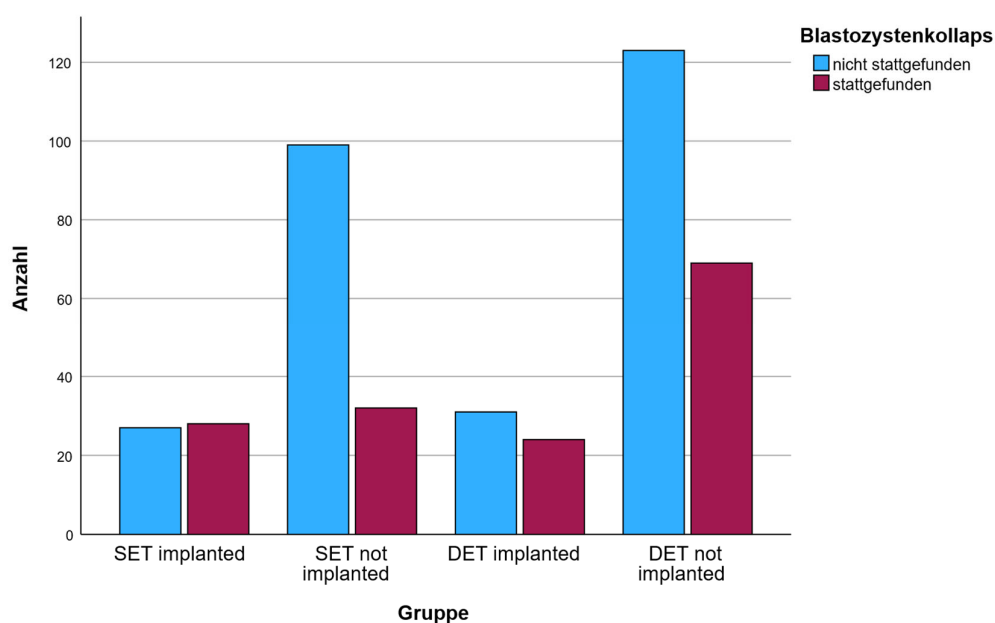


Abbildung 16 Balkendiagramm Kollabierung der Blastozyste getrennt nach Gruppe

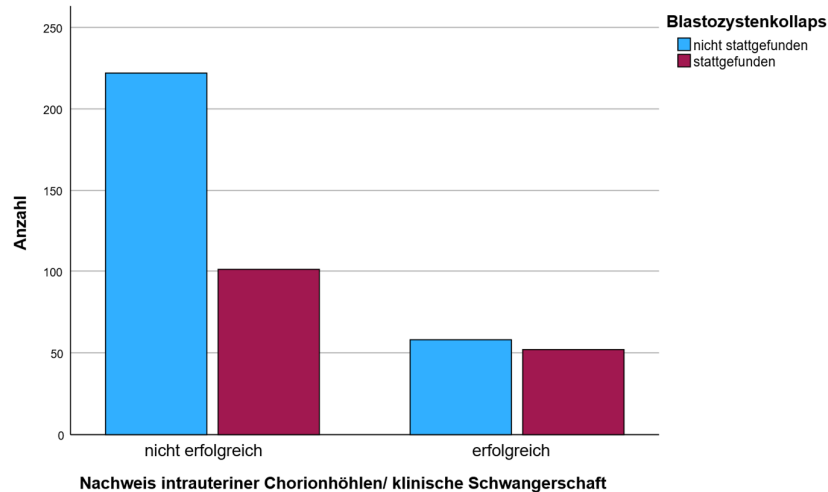


Abbildung 17 Balkendiagramm Kollabierung der Blastozyste und Schwangerschaft

Polkörperdiagnostik

Von den 433 untersuchten Patientinnen und zugehörigen Patienten erhielten 87,5 % (n = 379) eine Polkörperdiagnostik und 12,5 % (n = 54) erhielten keine Polkörperdiagnostik.

Nebenzielgröße tPNf (Verblassen beider Vorkerne (männlich und weiblich))

Für tPNf wurde in der SET implanted Gruppe ein Mittelwert von 24,34 h mit einer Standardabweichung von 2,37 h, in der SET not implanted Gruppe ein Mittelwert von 36,00 h mit einer Standardabweichung von 3,80 h berechnet. In der DET implanted Gruppe ergab sich für tPNf ein Mittelwert von 23,80 h mit einer Standardabweichung von 3,03 h und in der DET not implanted Gruppe ein Mittelwert von 25,91 h mit einer Standardabweichung von 3,07 h.

Schlüpfen der Blastozyste, Fragmentierung, Mehrkernigkeit, unregelmäßige Teilungen, direct und reverse cleavage

Das Auftreten der Teilungsereignisse ist in den verschiedenen Gruppen nach ihrer Häufigkeit dargestellt. Das häufigste auffällige Teilungsereignis ist in allen Gruppen die Fragmentierung zellulärer Bestandteile (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15 Deskriptive Analyse Anzahl auffälliger Teilungsereignisse während der Embryonalentwicklung

	Schlüpfen	Fragmentierung	Mehrkernigkeit	direct cleavage	reverse cleavage	unregelmäßige Teilung	n
SET implanted	8	12	3	1	0	0	55
SET not implanted	8	53	5	7	1	2	131
DET implanted	7	17	3	3	0	1	55
DET not implanted	9	79	19	10	1	9	192

T-Test, einfaktorielle Varianzanalyse, Post-Hoc-TestsMaternales Alter

Es gab im T-Test einen statistisch auffälligen Unterschied zwischen dem Alter der Mutter in der Gruppe, in der es zu einer Schwangerschaft kam und der Gruppe, in der keine Schwangerschaft eintrat, wobei das Alter der Mutter, die schwanger wurden, durchschnittlich 1,57 Jahre niedriger war (95 %-CI[0,65, 2,49],  $t(431) = 3,36$ ,  $p < 0,001$ ).

Es wurde eine einfaktorielle ANOVA berechnet, um zu untersuchen, ob es einen Unterschied in dem Alter der Mutter abhängig vom Eintritt einer Schwangerschaft gab. Die Varianzhomogenität war gemäß dem Levene-Test gegeben ( $p = 0,669$ ). Das Alter der Mutter unterschied sich statistisch auffällig zwischen den Gruppen (Schwangerschaft/keine Schwangerschaft),  $F(1,431) = 11,26$ ,  $p < 0,001$ ,  $\eta^2 = 0,061$ .

Stimulationsprotokoll, Stimulationsart und Anzahl gewonnener Eizellen

Da bei der Anzahl gewonnener Eizellen keine Varianzhomogenität angenommen werden konnte, wurde der Dunnett-T3-Test zur Interpretation der einfaktoriellen Varianzanalyse verwendet. Die Dunnett-T3-korrigierte Post-hoc-Analyse ergab einen signifikanten Unterschied zwischen der Menge der gewonnenen Eizellen der Gruppen mit Natural Cycle Stimulation und GnRH-Antagonisten ( $p < 0,001$ ,  $M_{Diff} = -5,61$ , 95 %-CI[-7,02, -4,20]) und der Gruppe mit Natural Cycle Stimulation und GnRH-Agonisten (lang) ( $p = 0,038$ ,  $M_{Diff} = -5,31$ , 95 %-CI[-10,40, -0,22]).

Es gab im T-Test einen statistisch auffälligen Unterschied zwischen der Anzahl gewonnener Eizellen der Gruppe, die nach konventionellem Schema und der Gruppe, die nach Natural Cycle Stimulation behandelt wurden, wobei die Anzahl gewonnener Eizellen, die nach Natural Cycle Stimulation behandelt wurden, durchschnittlich 5,60 Eizellen niedriger war (95 %-CI[-7,31, -3,88],  $t(431) = -6,41$ ,  $p < 0,001$ ).

Es gab im T-Test keinen statistisch auffälligen Unterschied zwischen der Anzahl gewonnener Eizellen in der Gruppe, in der das Blastozystenstadium erreicht wurde und der Kontrollgruppe, in der das Blastozystenstadium nicht erreicht wurde ( $t(341) = -0,847$ ,  $p = 0,397$ ).

*Tabelle 16 Anzahl gewonnener Eizellen in Abhängigkeit vom Stimulationsprotokoll*

Stimulationsprotokoll	n	Mittelwert (Anzahl gewonnener Eizellen)
GnRH-Antagonist	359	10,46
GnRH-Agonist (lang)	19	10,16
GnRH-Agonist (kurz)	3	10,33
Natural Cycle	52	4,85

Tabelle 17 Anzahl gewonnener Eizellen in Abhängigkeit von milder oder konventioneller Stimulation

Stimulationsart	n	Mittelwert (Anzahl gewonnener Eizellen)
Natural Cycle	52	4,85
konventionell	381	10,44

### PCOS, AMH, Testosteron und Anzahl gewonnener Eizellen

Der Gesamttestosteron-Mittelwert von Patientinnen ohne PCOS liegt bei 0,29  $\eta\text{mol/l}$  ( $n = 411$ ,  $SD = 0,14 \eta\text{mol/l}$ ). Der Gesamttestosteron-Mittelwert von Patientinnen mit PCOS liegt bei 0,32  $\eta\text{mol/l}$  ( $n = 22$ ,  $SD = 0,17 \eta\text{mol/l}$ ). Es gab im T-Test keinen statistisch auffälligen Unterschied zwischen dem Testosteronserumspiegel in der Gruppe mit PCOS und ohne PCOS, wobei Testosteron in der Gruppe ohne PCOS, durchschnittlich 0,02  $\eta\text{mol/l}$  niedriger war (95 %-CI[-0,08, 0,04],  $t(391) = -0,669$ ,  $p = 0,504$ ). Es wurde zusätzlich eine einfaktorische ANOVA berechnet, um zu untersuchen, ob es in diesem Testverfahren einen Unterschied in der Höhe der Testosteronwerte abhängig vom Vorliegen von PCOS gab. Nach dem Levene-Test konnte Varianzhomogenität angenommen werden ( $p = 0,786$ ). Es gab keinen statistisch auffälligen Unterschied zwischen den Testosteronserumleveln in Abhängigkeit vom Vorliegen eines PCO-Syndroms ( $F(1,431) = 0,47$ ,  $p = 0,493$ ).

Die mittlere Anzahl gewonnener Eizellen von Patientinnen ohne PCOS liegt bei 9,79 Eizellen. Die mittlere Anzahl gewonnener Eizellen von Patientinnen mit PCOS liegt bei 11,68 Eizellen. Es gab im T-Test keinen statistisch auffälligen Unterschied zwischen der Anzahl gewonnener Eizellen in der Gruppe, in der Gruppe mit PCOS und ohne PCOS, wobei die Eizellanzahl in der Gruppe ohne PCOS, durchschnittlich 1,89 Eizellen geringer war (95 %-CI[-4,62, 0,84],  $t(391) = -1,36$ ,  $p = 0,174$ ).

Der AMH-Wert von Patientinnen ohne PCOS liegt bei 2,61  $\eta\text{g/ml}$ . Der AMH-Wert von Patientinnen mit PCOS liegt bei 2,70  $\eta\text{g/ml}$ . Es gab im T-Test keinen statistisch auffälligen Unterschied zwischen dem AMH-Wert in der Gruppe mit PCOS und ohne PCOS, wobei der AMH-Wert in der Gruppe ohne PCOS, durchschnittlich 0,09  $\eta\text{g/ml}$  geringer war (95 %-CI[-0,99, 0,82],  $t(391) = -0,191$ ,  $p = 0,849$ ).

Vorerkrankungen

Es wurde eine einfaktorielle ANOVA berechnet, um zu untersuchen, ob es einen Unterschied in Bezug auf die Anzahl gewonnener Eizellen abhängig von den verschiedenen Vorerkrankungen gab. Die Gruppe der sonstigen Vorerkrankungen wurde ausgeschlossen. Es konnte Varianzhomogenität angenommen werden (Levene-Test,  $p > 0,05$ ). Gemäß dem Shapiro-Wilk-Test waren die Daten nicht normalverteilt ( $p < 0,001$ ). Die einfaktorielle ANOVA ist relativ widerstandsfähig gegenüber dieser Verletzung (vgl. Blanca et al., 2017). Die Anzahl gewonnener Eizellen unterschied sich statistisch nicht auffällig für die verschiedenen Vorerkrankungen,  $F(8,385) = 1,578$ ,  $p = 0,131$ ,  $\eta^2 = 0,32$ . Die deskriptive Statistik zeigt die jeweiligen Mittelwerte der gewonnenen Eizellen in Bezug auf die Vorerkrankungen (siehe Tabelle 18).

*Tabelle 18 Anzahl gewonnener Eizellen abhängig von der Vorerkrankung*

	N	Mittelwert	Std.- Abweichung
keine	195	9,59	6,323
Tubenpathologie	40	8,50	4,249
PCOS	22	11,68	6,011
Hypothyreose	71	10,21	6,199
Ovarialinsuffizienz	4	15,00	8,485
Myome	9	8,11	6,679
Hashimoto-Thyreoiditis	14	11,93	9,194
Endometriose	29	8,17	4,141
Faktor-5-Leiden	10	7,90	5,547
Gesamt	394	9,66	6,138

morphokinetische Parameter t2, t3, t5, t6, t7, cc2, cc3

Zunächst wird in Tabelle 19, Tabelle 21 und Tabelle 23 der Median der Daten dargestellt, um die zentrale Tendenz der Werte zu verdeutlichen.

Im Anschluss folgen Tabelle 20, Tabelle 22 und Tabelle 24, die die Ergebnisse der durchgeführten T-Tests zeigen. Dieser wurde angewendet, um statistisch auffällige Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Gruppen zu überprüfen. Die Einteilung der Gruppen erfolgte anhand folgender Kriterien: Eintritt einer Schwangerschaft versus Schwangerschaft nicht eingetreten, Geburt versus Abort sowie Erreichen versus Nicht-Erreichen des Blastozystenstadiums.

Schwangerschaft

*Tabelle 19 Vergleich des Medians und der Spannweite ausgewählter morphokinetischer Parameter zwischen Schwangerschaft eingetreten/ nicht eingetreten*

Parameter	Schwangerschaft eingetreten n = 110		keine Schwangerschaft eingetreten n = 323	
	Median in h	Spannweite in h	Median in h	Spannweite in h
t2	26,58	21,25 - 37,75	28,50	19,08 - 44,75
t3	36,92	26,75 - 49,33	39,58	25,50 - 55,75
t5	50,67	35,92 - 73,50	53,58	30,42 - 79,08
t6	52,00	38,17 - 73,75	55,42	33,17 - 83,17
cc2	10,79	0,67 - 15,50	11,58	0,00 - 19,08
cc3	12,92	0,58 - 26,92	13,88	0,25 - 32,42

*Tabelle 20 Ergebnisse des T-Tests ausgewählter morphokinetischer Parameter in Bezug auf Schwangerschaft eingetreten/ nicht eingetreten ( $\alpha_{korrigiert} = 0,05/18 = 0,0028$ )*

Parameter	Schwangerschaft eingetreten	keine Schwangerschaft eingetreten	p-Wert
	n = 110, Mittelwert in h $\pm$ SD in h	n = 323, Mittelwert in h $\pm$ SD in h	
t2	26,77 $\pm$ 3,00	28,74 $\pm$ 3,47	p < 0,001
t3	37,35 $\pm$ 3,85	39,75 $\pm$ 4,75	p < 0,001
t5	50,59 $\pm$ 5,58	53,37 $\pm$ 7,26	p < 0,001
t6	52,15 $\pm$ 5,50	55,98 $\pm$ 7,31	p < 0,001
cc2	10,58 $\pm$ 2,44	11,06 $\pm$ 3,08	p = 0,138
cc3	13,24 $\pm$ 3,10	13,67 $\pm$ 4,36	p = 0,272

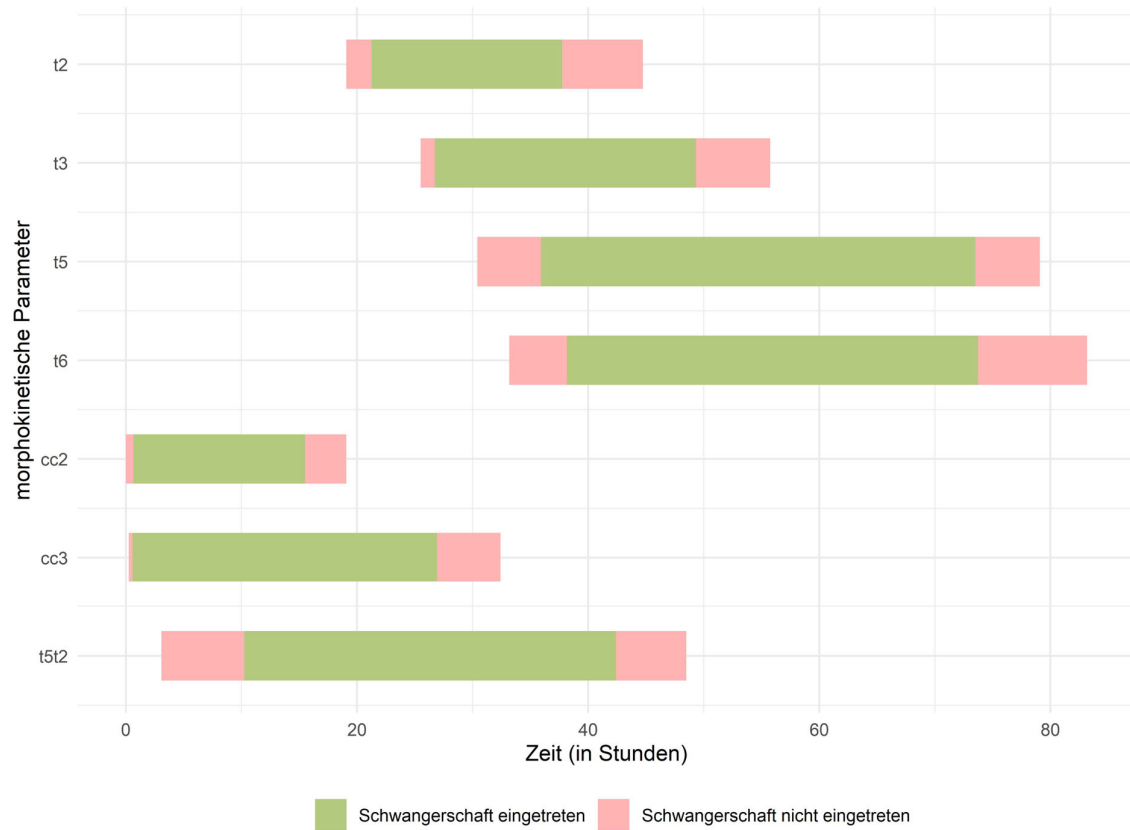


Abbildung 18 Balkendiagramm Wertebereich ausgewählter morphokinetischer Parameter unterschieden nach Schwangerschaft eingetreten/ nicht eingetreten

Geburt

Tabelle 21 Vergleich des Medians und der Spannweite ausgewählter morphokinetischer Parameter zwischen Geburt und Abort

Parameter	Geburt n = 85		Abort n = 25	
	Median in h	Spannweite in h	Median in h	Spannweite in h
t2	26,33	21,25 - 37,75	26,67	22,33 - 31,92
t3	36,83	26,75 - 49,33	37,25	31,75 - 46,58
t5	50,17	35,92 - 65,25	51,25	37,00 - 73,50
t6	52,00	39,67 - 67,92	52,00	38,17 - 73,75
cc2	10,75	1,00 - 14,58	11,00	0,67 - 15,50
cc3	12,92	0,58 - 24,00	12,58	1,42 - 26,92

Tabelle 22 Ergebnisse des T-Tests ausgewählter morphokinetischer Parameter in Bezug auf Geburt und Abort ( $\alpha_{korrigiert} = 0,05/18 = 0,0028$ )

Parameter	Geburt	Abort	p-Wert
	n = 85, Mittelwert in h $\pm$ SD in h	n = 25, Mittelwert in h $\pm$ SD in h	
t2	26,80 $\pm$ 3,18	26,64 $\pm$ 2,30	p = 0,818
t3	37,35 $\pm$ 4,08	37,34 $\pm$ 2,99	p = 0,995
t5	50,62 $\pm$ 5,40	50,49 $\pm$ 6,25	p = 0,916
t6	52,13 $\pm$ 5,26	52,22 $\pm$ 6,39	p = 0,946
cc2	10,55 $\pm$ 2,46	10,70 $\pm$ 2,43	p = 0,785
cc3	13,27 $\pm$ 2,81	13,14 $\pm$ 4,02	p = 0,856



Abbildung 19 Balkendiagramm Wertebereich ausgewählter morphokineticischer Parameter unterschieden nach Geburt/ Abort

Blastozystenstadium

Tabelle 23 Vergleich des Medians und der Spannweite ausgewählter morphokinetischer Parameter zwischen Blastozystenstadium erreicht/ nicht erreicht

Parameter	Blastozystenstadium erreicht n = 271		kein Blastozystenstadium erreicht n = 72	
	Median in h	Spannweite in h	Median in h	Spannweite in h
t2	26,92	19,08 - 44,75	29,34	24,75 - 40,25
t3	37,88	26,08 - 48,75	40,71	30,08 - 53,17
t5	51,42	35,50 - 73,50	54,67	40,17 - 69,50
t6	52,83	36,42 - 73,75	57,50	42,42 - 74,75
cc2	11,08	0,17 - 15,83	11,67	0,00 - 18,50
cc3	13,33	0,58 - 26,92	14,21	0,25 - 24,42

Tabelle 24 Ergebnisse des T-Tests ausgewählter morphokinetischer Parameter in Bezug auf Blastozystenstadium erreicht/ nicht erreicht ( $\alpha_{korrigiert} = 0,05/18 = 0,0028$ )

Parameter	Blastozystenstadium erreicht	kein Blastozystenstadium erreicht	p-Wert
	n = 271, Mittelwert in h $\pm$ SD in h	n = 72, Mittelwert in h $\pm$ SD in h	
t2	27,39 $\pm$ 3,12	29,49 $\pm$ 3,31	p < 0,001
t3	38,18 $\pm$ 4,99	40,49 $\pm$ 4,43	p < 0,001
t5	51,50 $\pm$ 5,85	54,60 $\pm$ 6,68	p < 0,001
t6	53,34 $\pm$ 5,64	57,87 $\pm$ 7,10	p < 0,001
cc2	10,86 $\pm$ 2,25	11,00 $\pm$ 3,70	p = 0,751
cc3	13,32 $\pm$ 3,05	14,10 $\pm$ 4,30	p = 0,148



Abbildung 20 Balkendiagramm Wertebereich ausgewählter morphokinetischer Parameter unterschieden nach Blastozystenstadium erreicht/ nicht erreicht

beobachtbare Teilungsereignisse

Ein Chi-Quadrat-Test wurde zwischen dem Auftreten von Fragmentation während der Mitose und dem sonografischen Nachweis von intrauterinen Chorionhöhlen (klinische Schwangerschaft) durchgeführt. Keine erwarteten Zelhäufigkeiten waren kleiner als 5. Es gab eine statistisch auffällige Wechselbeziehung zwischen dem Auftreten von Fragmentation während der Mitose und dem erfolgreichen Nachweisen von intrauterinen Chorionhöhlen (klinische Schwangerschaft),  $\chi^2(1) = 7,390$ ,  $p = 0,007$ . Die Stichprobengröße umfasst 433 Werte bei der Untersuchung auf den sonografischen Nachweis von intrauterinen Chorionhöhlen (klinische Schwangerschaft). Die Analyse zeigte, dass der Eintritt einer klinischen Schwangerschaft häufiger in Abwesenheit von Fragmentation auftrat, während das Ausbleiben einer klinischen Schwangerschaft verstärkt mit dem Auftreten von Fragmentation assoziiert war.

Der Chi-Quadrat-Test zeigte keine Relation zwischen dem Auftreten von Mehrkernigkeit einzelner Zellen und dem sonografischen Nachweis von intrauterinen Chorionhöhlen (klinische Schwangerschaft),  $\chi^2(1) = 0,497$ ,  $p = 0,481$ .

Ein Chi-Quadrat-Test wurde zwischen dem Auftreten vom Schlüpfen der Blastozyste und dem sonografischen Nachweis von intrauterinen Chorionhöhlen (klinische Schwangerschaft) durchgeführt. Keine erwarteten Zelhäufigkeiten waren kleiner als 5. Es bestand ein statistisch

signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten vom Schlüpfen der Blastozyste und dem sonografischen Nachweisen von intrauterinen Chorionhöhlen (klinische Schwangerschaft),  $\chi^2(1) = 8,406$ ,  $p = 0,004$ . Die beobachteten Häufigkeiten wichen systematisch von den erwarteten Häufigkeiten ab, was darauf hinweist, dass das Auftreten vom Schlüpfen der Blastozyste positiv mit der Wahrscheinlichkeit einer klinischen Schwangerschaft assoziiert ist. Insbesondere zeigte sich, dass klinische Schwangerschaften häufiger mit dem Auftreten vom Schlüpfen der Blastozyste verbunden waren, während das Ausbleiben einer klinischen Schwangerschaft überwiegend mit der Abwesenheit vom Schlüpfen der Blastozyste einherging.

Der Chi-Quadrat-Test zeigte keine Relation zwischen dem Auftreten von direct cleavage und dem sonografischen Nachweis von intrauterinen Chorionhöhlen (klinische Schwangerschaft),  $\chi^2(1) = 0,471$ ,  $p = 0,493$ .

Bei unregelmäßiger Teilung und reverse cleavage durfte der Chi-Quadrat-Test nicht interpretiert werden, da die Testvoraussetzung, dass jede Zelle in der Kontingenztabelle eine erwartete Häufigkeit von mindestens fünf, verletzt wurde. Bei unregelmäßiger Teilung hat eine Zelle (25,0%) eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,05. Bei reverse cleavage haben zwei Zellen (50,0%) eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 0,51.

Die Balkendiagramme für die beobachtbaren Teilungsereignisse sind im Anhang dargestellt (siehe Abbildung 75 bis Abbildung 80).

Der Chi-Quadrat-Test zeigte keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Fragmentation und der Geburt eines Kindes  $\chi^2(1) = 0,045$ ,  $p = 0,833$ . Die Stichprobengröße umfasst jeweils 110 Werte in Bezug auf die Geburt oder den Abort. Der Chi-Quadrat-Test zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Mehrkernigkeit einzelner Zellen und der Geburt eines Kindes  $\chi^2(1) = 0,133$ ,  $p = 0,716$ . Bei Mehrkernigkeit einzelner Zellen hatten zwei Zellen (50,0%) eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit war 1,36. Der Chi-Quadrat-Test zeigte keinen quantifizierbaren Zusammenhang zwischen dem Auftreten vom Schlüpfen der Blastozyste und der Geburt eines Kindes  $\chi^2(1) = 0,153$ ,  $p = 0,695$ . Beim Auftreten vom Schlüpfen der Blastozyste hatte eine Zelle (25,0%) eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit war 3,41. Der Chi-Quadrat-Test zeigte keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von direct cleavage und der Geburt eines Kindes  $\chi^2(1) = 0,012$ ,  $p = 0,912$ . Beim Auftreten von direct cleavage hatten zwei Zellen (50,0%) eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit war 0,91. Der Chi-Quadrat-Test zeigte keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von unregelmäßiger Teilung einzelner Zellen und der Geburt eines Kindes  $\chi^2(1) = 0,297$ ,  $p = 0,586$ . Beim Auftreten von unregelmäßiger Teilung einzelner Zellen hatten zwei Zellen (50,0%) eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit war 0,23. Für das Auftreten von reverse cleavage und der Geburt eines Kindes konnte kein Chi-Quadrat-Test berechnet werden, da die Variable in dem vorliegenden Datensatz eine Konstante war. Das heißt, alle Werte dieser Variable sind gleich und es gibt keine Variation. Auf die Erstellung von Balkendiagrammen

für die beobachtbaren Teilungsereignisse in Bezug auf die Geburt oder den Abort eines Kindes wurde aufgrund der nicht auffälligen Ergebnisse und teilweise Verletzung der Testvoraussetzungen verzichtet.

Der Chi-Quadrat-Test zeigte keine Verknüpfung zwischen dem Auftreten von Fragmentation und dem Erreichen des Blastozystenstadiums  $\chi^2(1) = 0,028$ ,  $p = 0,866$ . Die Stichprobengröße umfasste jeweils 343 Werte in Bezug auf das Erreichen oder Nicht-Erreichen des Blastozystenstadiums. Der Chi-Quadrat-Test zeigte keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Mehrkernigkeit einzelner Zellen und dem Erreichen des Blastozystenstadiums  $\chi^2(1) = 1,970$ ,  $p = 0,160$ . Der Chi-Quadrat-Test zeigte keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von direct cleavage einzelner Zellen und dem Erreichen des Blastozystenstadiums  $\chi^2(1) = 0,079$ ,  $p = 0,778$ . Beim Auftreten von direct cleavage hatte eine Zelle (25,0%) eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit war 1,68. Der Chi-Quadrat-Test zeigte keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von unregelmäßiger Teilung einzelner Zellen und dem Erreichen des Blastozystenstadiums  $\chi^2(1) = 3,099$ ,  $p = 0,078$ . Beim Auftreten von unregelmäßiger Teilung einzelner Zellen hatten zwei Zellen (50,0%) eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit war 1,26. Der Chi-Quadrat-Test zeigte keine Relation zwischen dem Auftreten von reverse cleavage einzelner Zellen und dem Erreichen des Blastozystenstadiums  $\chi^2(1) = 0,266$ ,  $p = 0,606$ . Beim Auftreten von reverse cleavage einzelner Zellen hatten zwei Zellen (50,0%) eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit war 0,21.

Die Erstellung von Balkendiagrammen für die beobachtbaren Teilungsereignisse in Bezug auf das Erreichen oder Nicht-Erreichen des Blastozystenstadiums eines Embryos wurde aufgrund der nicht auffälligen Ergebnisse und der teilweise verletzten Testvoraussetzungen unterlassen.

#### ovarielles Hyperstimulationssyndrom

Der Chi-Quadrat-Test zeigte keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms und den Gruppen SET bzw. DET (implanted/not implanted)  $\chi^2(1) = 16,818$ ,  $p = 0,052$ . Beim Auftreten eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms und den Gruppen SET bzw. DET (implanted/not implanted) hatten zwölf Zellen (75,0%) eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit war 0,13.

Der Chi-Quadrat-Test zeigte keinen belegbaren Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms und dem sonografischen Nachweis intrauteriner Chorionhöhlen  $\chi^2(1) = 4,160$ ,  $p = 0,245$ . Beim Auftreten eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms und dem sonografischen Nachweis intrauteriner Chorionhöhlen hatten sechs Zellen (75,0%) eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit war 0,25.

Der Chi-Quadrat-Test zeigte keinen evaluierbaren Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms und dem Vorhandensein oder dem Fehlen eines PCO-Syndroms  $\chi^2(1) = 0,608$ ,  $p = 0,894$ . Beim Auftreten eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms und dem Vorhandensein oder dem Fehlen eines PCO-Syndroms hatten fünf Zellen (62,5 %) eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit war 0,06.

## 5.2 Korrelationsanalyse

Alle Korrelationsergebnisse können aus Tabelle 47, Tabelle 48 und Tabelle 49 im Anhang entnommen werden. Es werden ausgewählte Ergebnisse nachfolgend präsentiert.

### Alter der Mutter

Die Pearson-Korrelation zwischen dem Alter der Mutter und dem AMH-Wert ist mit -0,273 auf dem Niveau von 0,01 signifikant. Die Pearson-Korrelation zwischen dem Alter der Mutter und der Anzahl gewonnener Eizellen ist mit -0,282 auf dem Niveau von 0,01 signifikant. Entsprechend daraus ergibt sich auch ein signifikanter Zusammenhang bei der Anzahl fertilisierter Eizellen. Die Pearson-Korrelation zwischen dem Alter der Mutter und dem Östradiol-Wert ist mit -0,104 auf dem Niveau von 0,05 signifikant und der p-Wert beträgt 0,031. Es gibt einen negativen Zusammenhang zwischen dem Alter der Mutter und des  $\beta$ -hCG-Wertes mit  $-0,154$  ( $p < 0,01$ ).

### Alter des Vaters

Die Pearson-Korrelation zwischen dem Alter des Vaters und dem Alter der Mutter ist mit 0,559 mittelhoch und auf dem Niveau von 0,01 signifikant. Statistisch auffällige Ergebnisse auf dem Niveau von 0,05 in der Pearson-Korrelation ergeben sich formal zwischen dem Alter des Vaters und dem AMH-Wert -0,123 ( $p$ -Wert = 0,10) sowie der Anzahl gewonnener Eizellen -0,100 ( $p$ -Wert = 0,037). Entsprechend daraus ergibt sich auch ein belegbarer Zusammenhang bei der Anzahl fertilisierter Eizellen und der Fertilisierungsrate. Es gibt einen negativen Zusammenhang zwischen dem Alter des Vaters und des  $\beta$ -hCG-Wertes mit  $-0,105$  ( $p = 0,029$ ).

### Menarchenalter

Es gibt einen schwachen Zusammenhang zwischen dem Menarchenalter und des  $\beta$ -hCG-Wertes mit 0,152 ( $p < 0,01$ ). Es zeigt sich ein schwach negativer Zusammenhang mit  $-0,098$  ( $p = 0,041$ ) zwischen dem Menarchenalter und der Anzahl reproduktionsmedizinischer Vorbehandlungen.

### AMH-Wert

Es kann eine Signifikanz auf dem Niveau von 0,01 zwischen dem AMH-Wert und dem Östradiol-Wert von 0,269 nachgewiesen werden.

### Anzahl gewonnener und fertilisierter Eizellen

Die Anzahl gewonnener Eizellen korreliert (Pearson-Korrelationskoeffizient) stark positiv mit dem AMH-Wert ( $r = 0,501$ ,  $p < 0,01$ ) und dem Östradiol-Wert ( $r = 0,300$ ,  $p < 0,01$ ).

### t2 und t3

Die Korrelation zwischen t2 und t4 beträgt 0,814 und ist sehr hoch ( $p < 0,01$ ). Die Pearson-Korrelation zwischen t3 und t4 ist mit 0,856 sehr hoch und auf dem Niveau von 0,01 signifikant.

### tPNf, t4 bis t8, Kompaktierung bis expandierte Blastozyste, Fragmentation, Mehrkernigkeit und Schlüpfen der Blastozyste

Insgesamt gab es zwischen den Zeitpunkten große bis sehr große Zusammenhänge. Die Pearson-Korrelation ist positiv und durchgehend zwischen t4 bis t8 auf dem Niveau von 0,01 signifikant. Die hohen Korrelationen führten nicht zu verzerrten Schätzungen der Standardfehler und der Regressionskoeffizienten bei der logistischen Regression, sodass alle Zeitpunkte in der Regression berücksichtigt und ihr prädiktiver Wert beurteilt werden konnte (siehe Tabelle 27). Die Nebenzielgröße tBL korreliert stark positiv mit der Nebenzielgröße tEBL ( $r = 0,860$ ,  $p < 0,01$ ). Eine weiterführende Untersuchung dieses Zusammenhangs war nicht möglich, da die hohe Anzahl fehlender Werte ein Ausschlusskriterium für die Anwendung der logistischen Regression darstellte.

### cc2

Der cc2-Wert korreliert schwach positiv mit dem Alter der Mutter ( $r = 0,096$ ,  $p = 0,046$ ).

### cc3

Die Pearson-Korrelation zwischen dem cc3-Wert und dem cc2-Wert ist mit 0,234 gering positiv auf dem Niveau von 0,01 signifikant. Die Korrelation zwischen cc3 und t4int ist mit 0,862 ( $p < 0,01$ ) und zwischen cc3 und t5t2 mit 0,860 ( $p < 0,01$ ) sehr hoch. Diese drei Variablen teilen daher viele Informationen miteinander, was in der gemeinsamen logistischen Regression zu stark verzerrten Schätzungen der Standardfehler und der Regressionskoeffizienten geführt hat. Aus diesem Grund wurden t4int und t5t2 in den finalen Regressionen nicht berücksichtigt.

Positive Korrelationen, die auf dem Niveau von 0,01 signifikant sind, finden sich zwischen cc3 und s3, tPNf, t2-t8, compaction-Stadium, Morulastadium sowie früher Blastozyste bis hin zur expandierten Blastozyste. Mäßig hohe Korrelation finden sich zwischen cc3 und t7 ( $r = 0,483$ ,  $p < 0,01$ ) sowie t8 ( $r = 0,439$ ,  $p < 0,01$ ). Recht hohe Korrelationen finden sich zwischen cc3 und t5 ( $r = 0,773$ ,  $p < 0,01$ ) sowie t6 ( $r = 0,699$ ,  $p < 0,01$ ). Die hohe Pearson-Korrelation zwischen cc3 und t5

sollte mit Vorsicht betrachtet werden, da sich die Parameter aufgrund der Berechnung erwartungsgemäß viele Informationen miteinander teilen.

### t5t2

Es lässt sich eine hohe Korrelation zwischen t5 und t5t2 von 0,884 ( $p < 0,01$ ) beobachten, ist aufgrund der Berechnung allerdings inhaltlich sinnvoll. Die Pearson-Korrelation zwischen t5t2 und t6 und t5t2 und t7 ist mit 0,717 und 0,572 sehr hoch und auf dem Niveau von 0,01 signifikant.

### tBL und tEBL

Zusätzlich gibt es auch zwischen Zeitpunkten, die inhaltlich zusammenhängen, teilweise sehr hohe Korrelationen. Beispielsweise ist die Korrelation zwischen tBL und tEBL mit 0,860 sehr hoch. Bei tBL und tEBL konnte der prädiktive Wert nicht tiefergehend untersucht werden, da die Anzahl fehlender Werte sehr groß war, was bereits ein Ausschlusskriterium für die logistische Regression ist.

### 5.3 Regressionsanalyse

Die signifikanten Ergebnisse sind in den Tabellen mit einem Stern markiert.

#### erste logistische Regression

Die Ergebnisse der ersten logistischen Regression, in welcher die demografischen und klinischen Kohortencharakteristika und keine morphokinetischen Variablen verwendet wurden, sind in Tabelle 25 dokumentiert. Basierend auf dem Grenzwert von 0,05, ergibt sich eine statistische Auffälligkeit für das Gesamttestosteron, das  $\beta$ -hCG, dem Embryoscore A im Vergleich zu den anderen Scores (B und C) sowie dem Embryoscore C im Vergleich zu den anderen Scores (A und B). Zur besseren Interpretationsmöglichkeit des prädiktiven Werts und des Regressionskoeffizienten wurden Marginal Plots erstellt (Abbildung 21 bis Abbildung 23).

Tabelle 25: Ergebnisse erste logistische Regression mit der abhängigen Variable Schwangerschaft

Prädiktoren	Regressionskoeffizient	p-Wert	Odds Ratio
BMI	0,041	0,277	1,041
AMH	0,008	0,935	1,008
E2	0,000	0,652	1,000
TSH	-0,171	0,532	0,843
Gesamttestosteron	-6,244	0,008*	0,002
SHBG	0,003	0,594	1,003
$\beta$ -hCG	0,003	< 0,001*	1,003
Endometriumhöhe	0,050	0,559	1,051
Anzahl gewonnener Eizellen	0,046	0,198	1,047
Alter der Mutter	-0,020	0,736	0,981
Alter des Vaters	-0,046	0,208	0,955
Menarchenalter	-0,099	0,506	0,906
Kollabierung Blastozyste	0,185	0,662	1,203
Nikotinkonsum	1,416	0,076	4,119
Anzahl reproduktionsmedizinischer Vorbehandlungen	-0,155	0,265	0,857
Stimulationsart (Natural Cycle/konventionell)	-0,515	0,395	0,597
Polkörperdiagnostik	0,823	0,177	2,278
Embryoscore A zu anderen	1,056	0,020*	2,876
Embryoscore C zu anderen	-12,006	< 0,001*	0,000
Konstante	0,461	0,887	-

## Ergebnisse

Anmerkungen. Anzahl vorhandener Werte für Berechnung der Regression: 433.  
 $\chi^2$ -Wert (Vergleich mit Modell nur mit Konstante): 304,51; p-Wert < 0,001. Nagelkerkes  $R^2$ : 0,745.

Die logistische Regressionsanalyse zeigt, dass die Modellgütekriterien Chi-Quadrat, Nagelkerkes  $R^2$  sowie die Klassifizierungstabelle eine gute Modellgüte symbolisieren. Der Hosmer-Lemeshow-Test ist signifikant. Gesamttestosteron,  $\beta$ -hCG sowie die beiden Embryoscores sind statistisch auffällig. Steigt  $\beta$ -hCG um eine Messeinheit (IU/l), so nehmen die Odds einer Schwangerschaft um 0,3 % zu (das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit, dass eine Schwangerschaft eintritt, zur Wahrscheinlichkeit, dass keine Schwangerschaft eintritt). Pro Erhöhung des Testosteronspiegels um eine Maßeinheit ( $\eta$ mol/l) sinken die Odds für eine Schwangerschaft um den Faktor 0,002. Das bedeutet, dass sich das Verhältnis von Schwangerschaft zu Nicht-Schwangerschaft deutlich reduziert und sich damit zugunsten der Nicht-Schwangerschaft verschiebt.

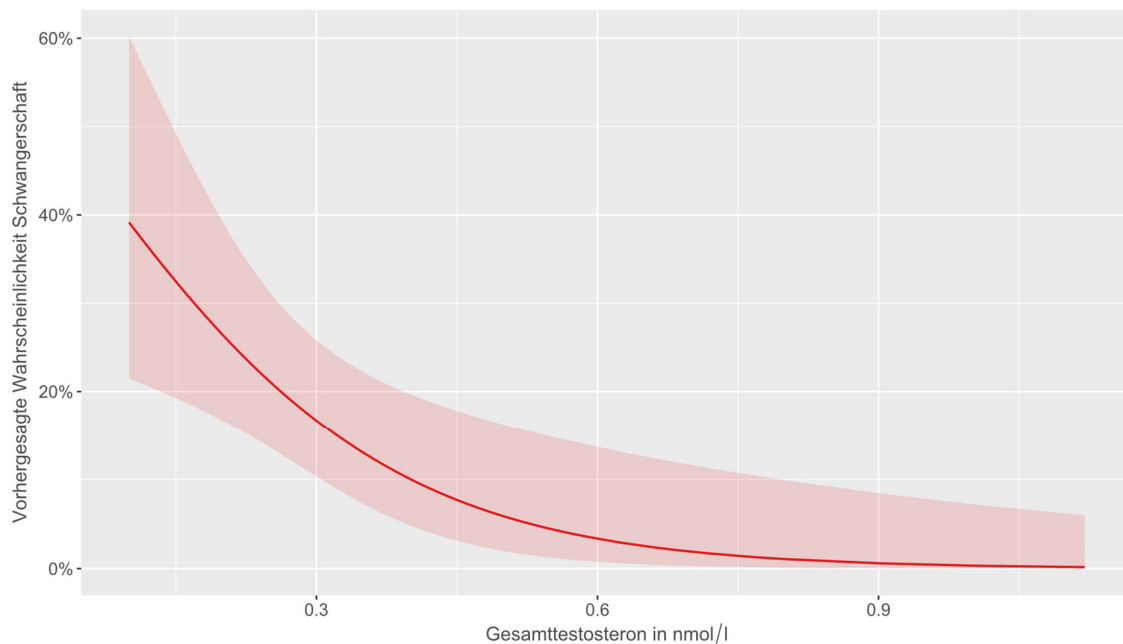


Abbildung 21 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Gesamttestosteron - erste logistische Regression

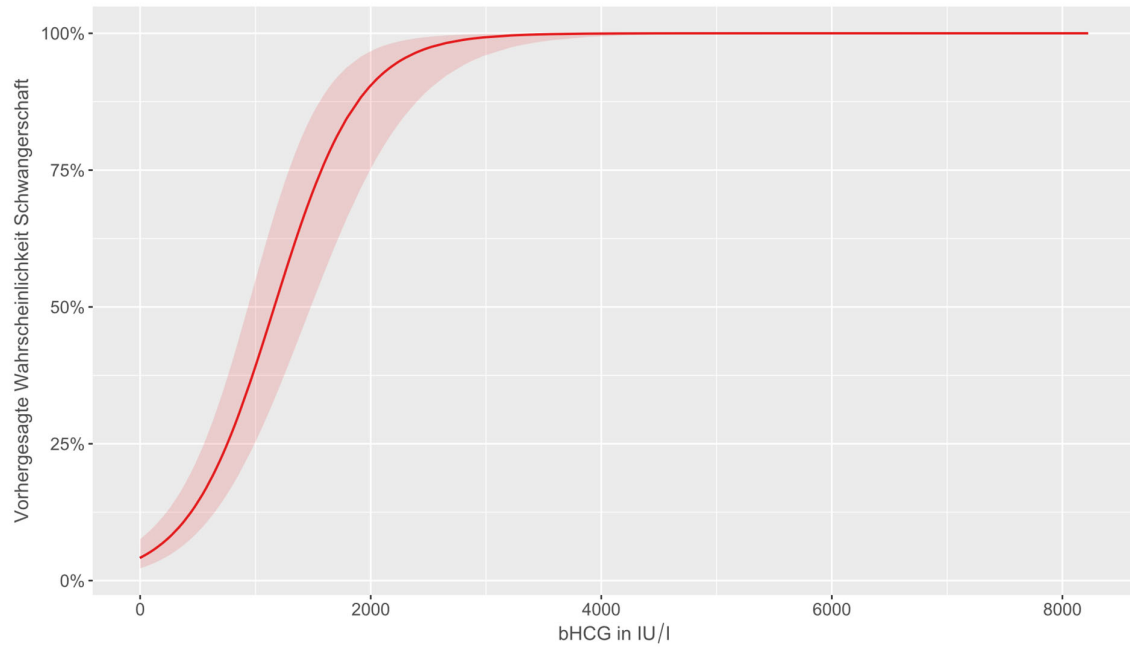


Abbildung 22 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit  $\beta$ -hCG - erste logistische Regression

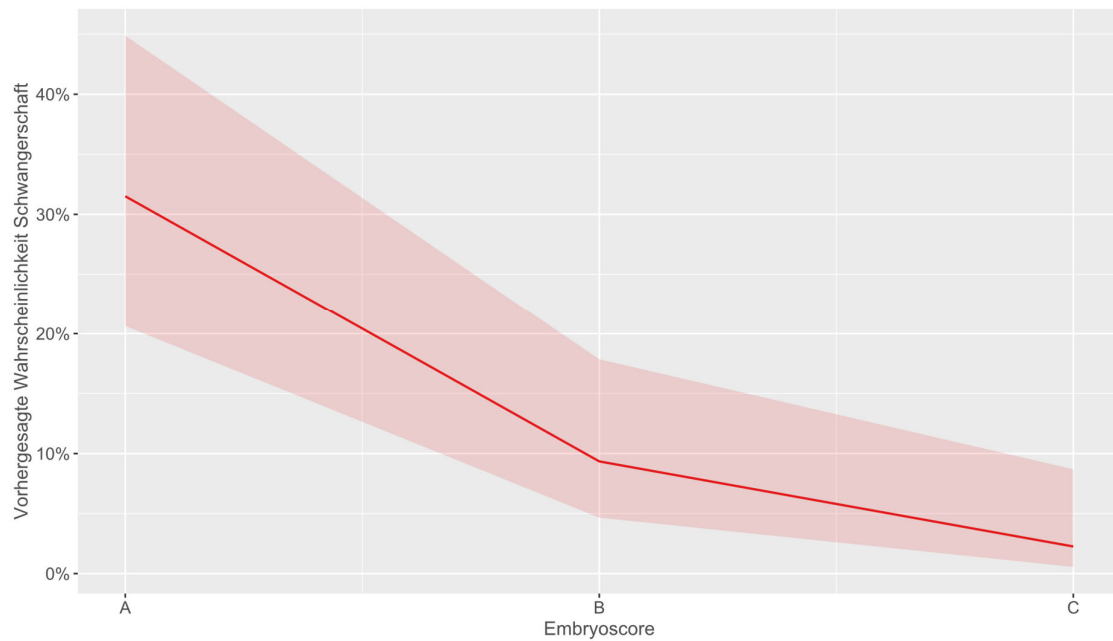


Abbildung 23 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Embryoscore - erste logistische Regression

### zweite logistische Regression

Die Ergebnisse der zweiten logistischen Regression finden sich in Tabelle 26.

Bei einem Blick in Tabelle 26 wird deutlich, dass der p-Wert für das Alter der Mutter und für den Blastozysten kollaps signifikant sind. Da es sich bei der Kollabierung der Blastozyste um eine Variable mit zwei Ausprägungen handelt, wurde „nicht stattgefunden“ mit 0 und „stattgefunden“ mit 1 kodiert. Anhand der Abbildung 25 lässt sich erkennen, dass die geschätzte Erfolgswahrscheinlichkeit bei nicht stattgefundenem Kollaps bei ca. 26 % und bei stattgefundenem Kollaps bei ca. 38 % liegt. Die Schätzgenauigkeit liegt bei  $\pm 7-10$  % und entspricht somit einer genauen Schätzung. Entsprechend ergeben sich die Marginal Plots beider Variablen (siehe Abbildung 24 und Abbildung 25). Es lässt sich ableiten, dass wenn eine Kollabierung der Blastozyste stattgefunden hat, die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Einnistung höher ist, als wenn diese nicht stattgefunden hat. Diese Interpretation ergibt sich aufgrund der Kodierung dieser Variable und dadurch, dass der Regressionskoeffizient positiv ist. Zusätzlich dazu sind die Regressionskoeffizienten der anderen Variablen sehr gering und somit auch die p-Wert jeweils recht groß (immer größer als 0,05). Der p-Wert für cc3 wurde als Marginal Plot in Abbildung 26 und Abbildung 27 (Unterscheidung nach SET und DET) dargestellt. Das Ergebnis ist statistisch nicht auffällig, nähert sich mit 0,132 jedoch dem Signifikanzniveau an. Zusätzlich zeigt es, unterschieden nach SET und DET, eine ungleiche Dynamik. Ebenso ist das Ergebnis der Endometriumhöhe ohne ausreichende statistische Evidenz ( $p = 0,060$ ), jedoch nähert es sich der Signifikanzgrenze an. Der Regressionskoeffizient ist positiv (0,096). Zur besseren Übersicht wurde trotz des statistisch nicht auffälligen Ergebnisses ein Marginal Plot erstellt (Abbildung 28).

Tabelle 26: Ergebnisse zweite logistische Regression abhängige Variable Schwangerschaft

Prädiktorvariablen	Regressionskoeffizient	p-Wert	Odds Ratio
BMI	0,009	0,744	1,009
AMH	0,010	0,852	1,010
TSH	-0,120	0,428	0,887
Endometriumhöhe	0,096	0,060	1,101
Alter der Mutter	-0,069	0,045*	0,934
Alter des Vaters	-0,025	0,279	0,975
Nikotinkonsum	0,429	0,361	1,536
Kollabierung Blastozyste	0,523	0,033*	1,686
Transferart (SET oder DET)	1,614	0,250	5,023
cc2	-0,014	0,874	0,986
cc3	0,022	0,705	1,023
s2	0,031	0,797	1,031
s3	-0,025	0,545	0,975
Interaktion Transferart und cc2	-0,052	0,646	0,949
Interaktion Transferart und cc3	-0,112	0,132	0,894
Interaktion Transferart und s2	-0,042	0,782	0,959
Interaktion Transferart und s3	-0,005	0,918	0,995
Konstante	1,571	0,353	-

Anmerkungen. Anzahl vorhandener Werte für Berechnung der Regression: 415.  
 $\chi^2$ -Wert: 35,85; p-Wert = 0,005. Nagelkerkes  $R^2 = 0,121$ .

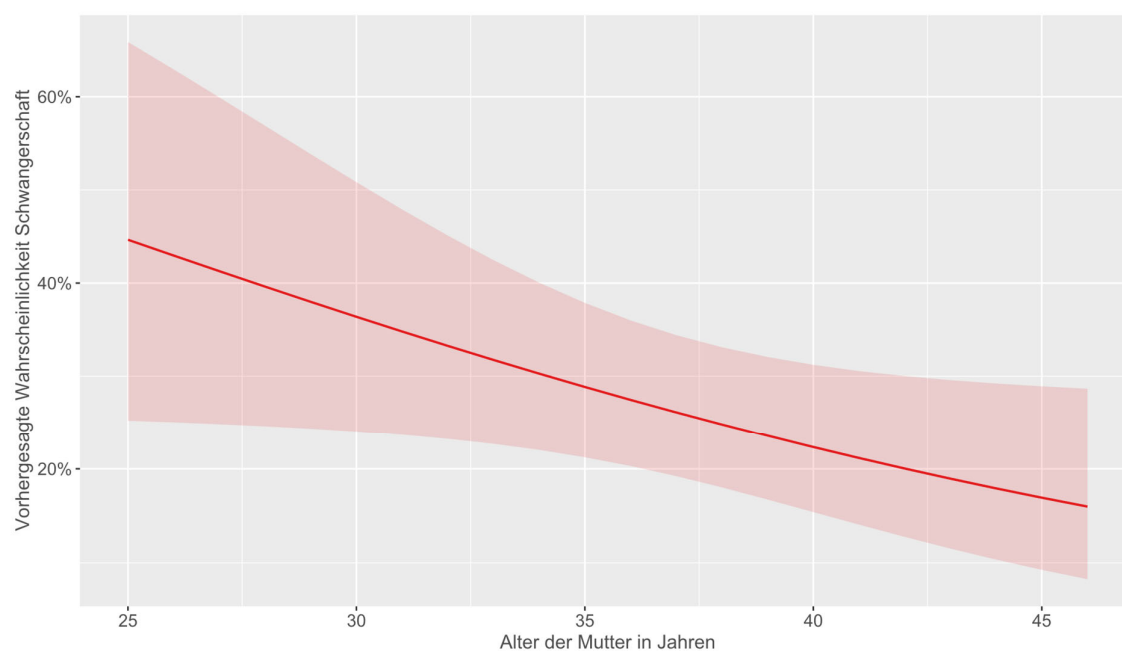


Abbildung 24 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Alter der Mutter - zweite logistische Regression

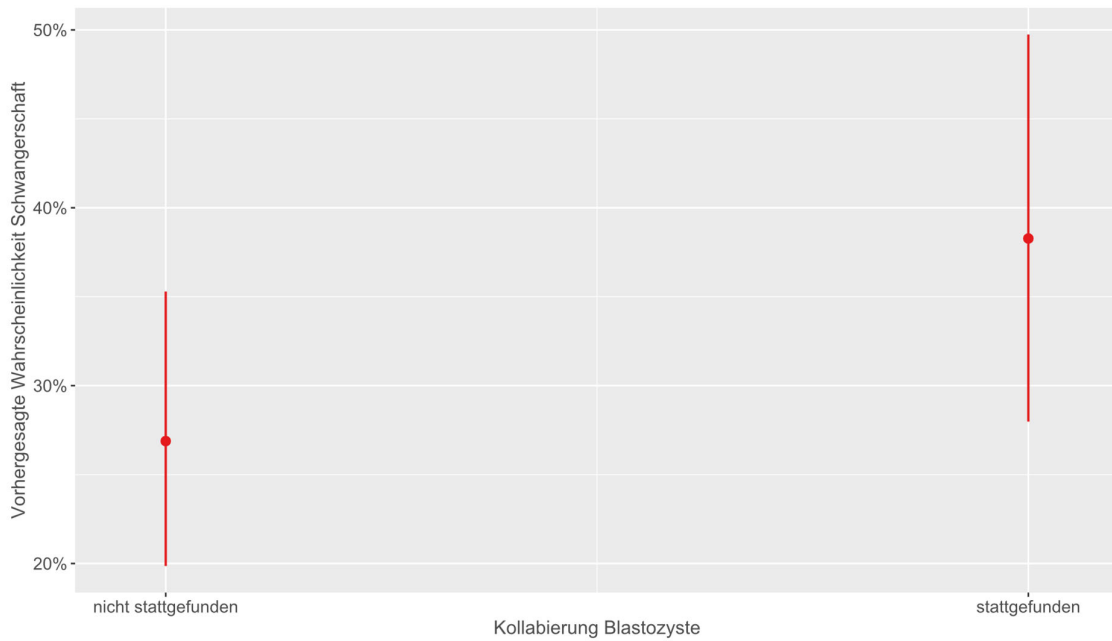


Abbildung 25 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Kollabierung Blastozyste - zweite logistische Regression

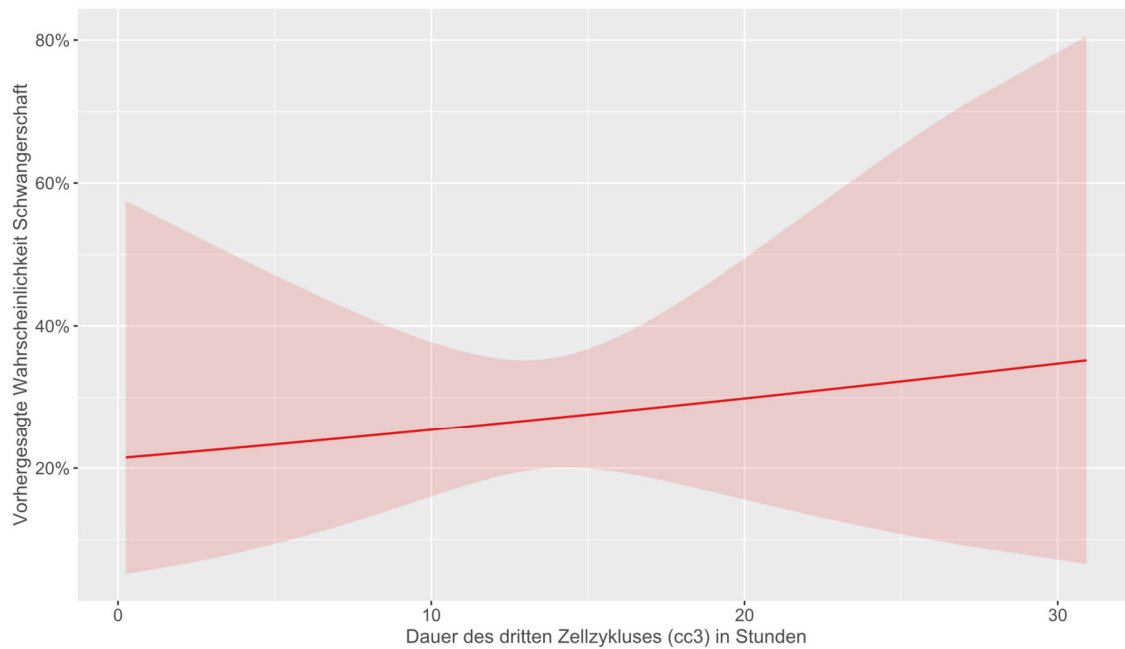


Abbildung 26 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Dauer des dritten Zellzyklus (cc3) - zweite logistische Regression

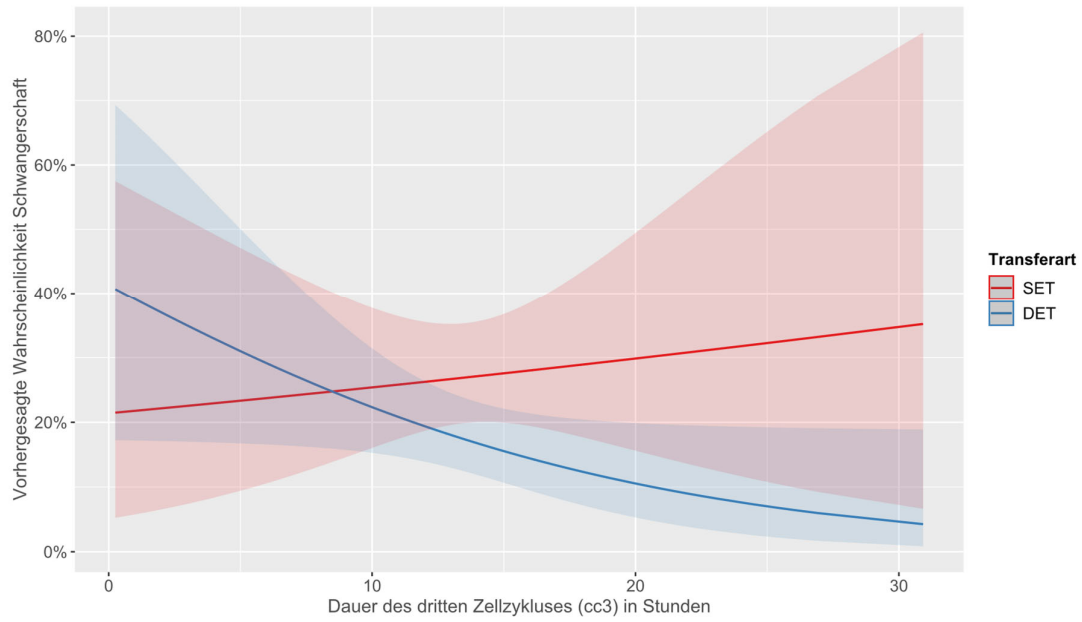


Abbildung 27 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Dauer des dritten Zellzyklus (cc3) differenziert nach SET und DET - zweite logistische Regression

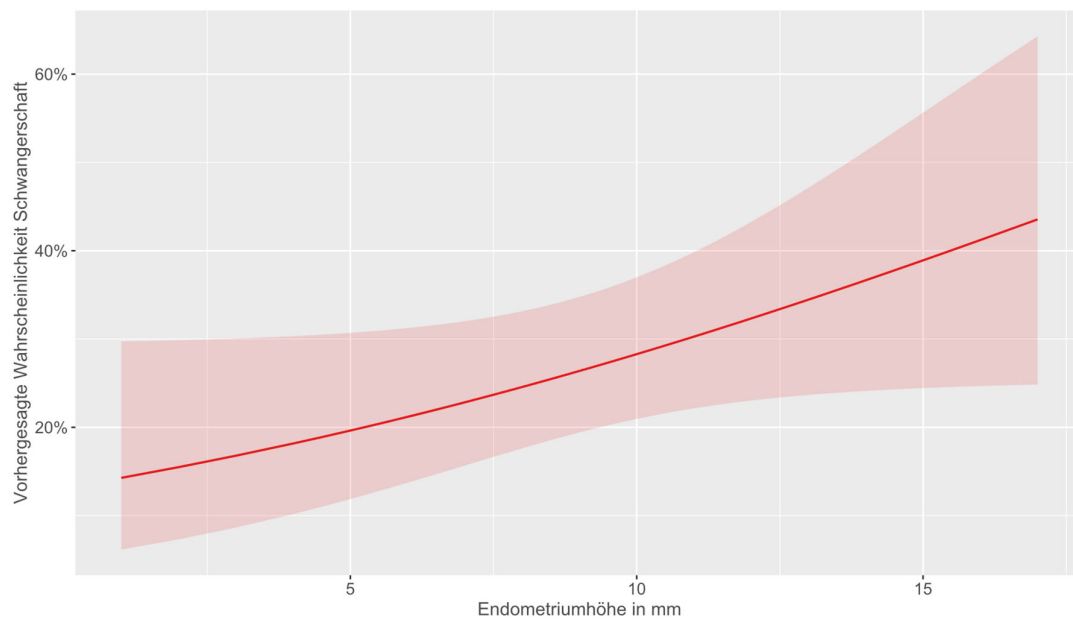


Abbildung 28 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Endometriumhöhe - zweite logistische Regression

dritte logistische Regression

Die Ergebnisse der dritten logistischen Regression finden sich in Tabelle 27.

Es ergaben sich folgende Auffälligkeiten. Das Alter der Mutter und der Blastozystenkolllaps sind nicht mehr signifikant ( $p = 0,116$  und  $p = 0,440$ ).

Für  $t_2$  (siehe Abbildung 30) und  $t_3$  (siehe Abbildung 31) gibt es jeweils einen negativen Zusammenhang mit der Erfolgswahrscheinlichkeit der Implantation. Die Schätzgenauigkeit ist gering. Es gibt eine Interaktion zwischen  $t_3$  und der Transferart (SET oder DET) ( $p = 0,087$ ), welche in Abbildung 32 grafisch dargestellt ist. Bei einem DET steigt die Erfolgswahrscheinlichkeit mit zunehmender  $t_3$ -Zeit, während sie bei einem SET sinkt. Die Schätzgenauigkeit ist gering. Das Marginal Plot in Abbildung 29 zeigt einen negativen Zusammenhang in Bezug auf die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit bei zunehmendem Alter des Vaters.

Ergebnisse

Tabelle 27: Ergebnisse dritte logistische Regression abhängige Variable Schwangerschaft

Prädiktive Variablen	Regressionskoeffizient	p-Wert	Odds Ratio
BMI	-0,003	0,922	0,997
AMH	0,000	0,995	1,000
TSH	-0,169	0,300	0,844
Endometriumhöhe	0,090	0,115	1,094
Alter der Mutter	-0,060	0,116	0,942
Alter des Vaters	-0,045	0,083	0,956
Nikotinkonsum	0,619	0,264	1,856
Kollabierung Blastozyste	0,211	0,440	1,234
Transferart (SET oder DET)	0,405	0,895	1,499
t2	-0,203	0,111	0,816
t3	-0,187	0,175	0,829
t4	0,168	0,300	1,183
t5	0,130	0,254	1,139
t6	-0,081	0,526	0,922
t7	-0,043	0,649	0,958
t8	0,048	0,475	1,049
compaction	0,026	0,505	1,026
tMor	-0,060	0,183	0,942
Interaktion Transferart und t2	0,037	0,836	1,038
Interaktion Transferart und t3	0,322	0,087	1,380
Interaktion Transferart und t4	-0,083	0,668	0,920
Interaktion Transferart und t5	-0,057	0,703	0,945
Interaktion Transferart und t6	-0,230	0,183	0,795
Interaktion Transferart und t7	0,035	0,762	1,036
Interaktion Transferart und t8	0,043	0,601	1,044
Interaktion Transferart und compaction	-0,004	0,943	0,996
Interaktion Transferart und tMor	-0,001	0,986	0,999
Konstante	9,256	0,001	-

Anmerkungen. Anzahl vorhandener Werte für Berechnung der Regression: 380.  
 $\chi^2$ -Wert: 70,54; p-Wert < 0,001. Nagelkerkes  $R^2 = 0,244$ .

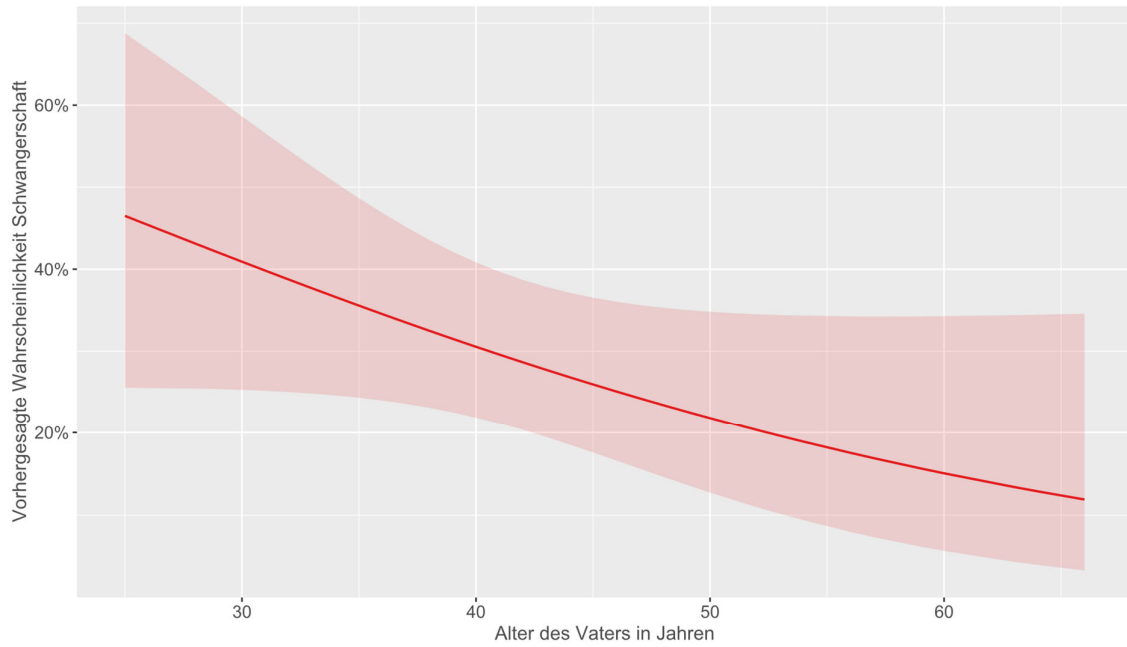


Abbildung 29 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Alter des Vaters - dritte logistische Regression

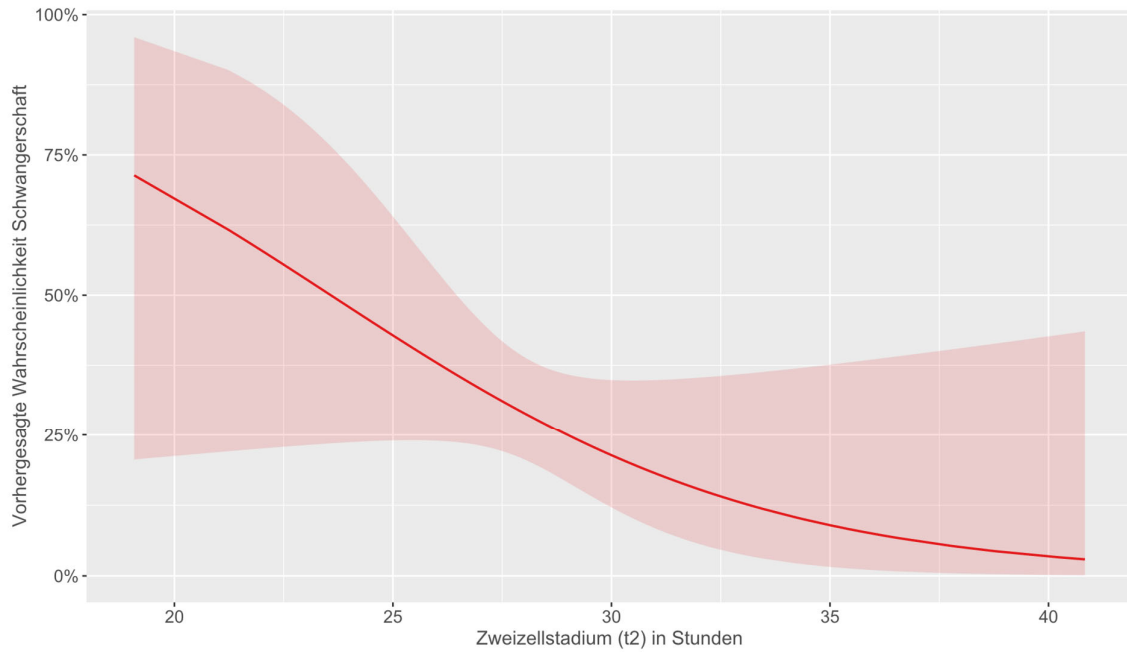


Abbildung 30 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Zweizellstadium (t2) - dritte logistische Regression

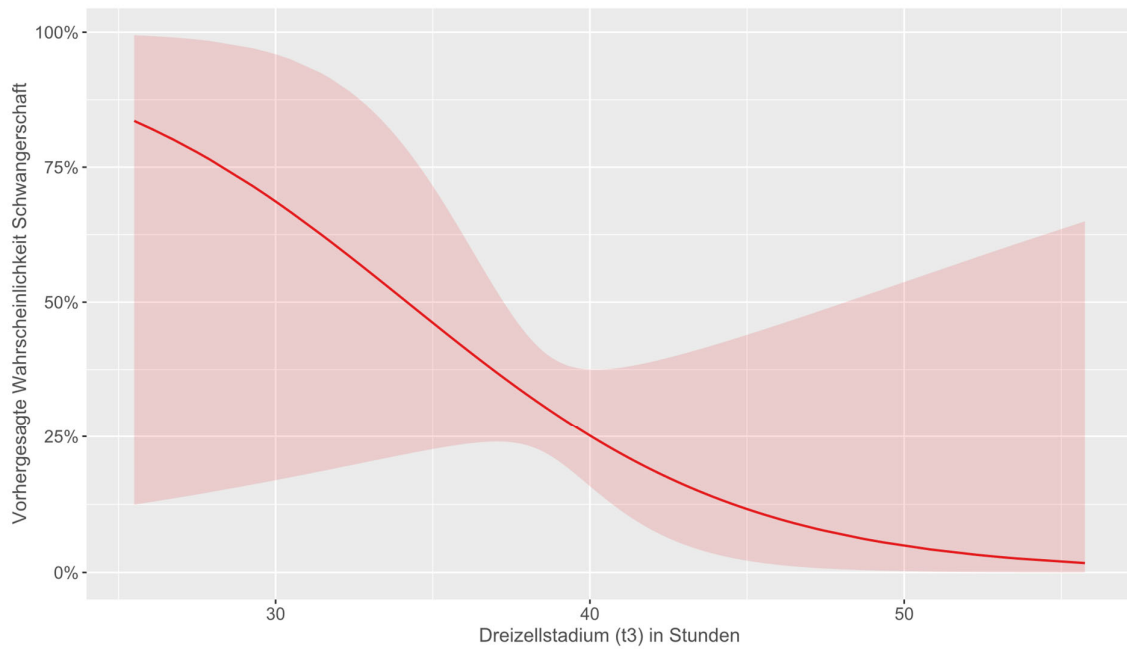


Abbildung 31 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Dreizellstadium (t3) - dritte logistische Regression

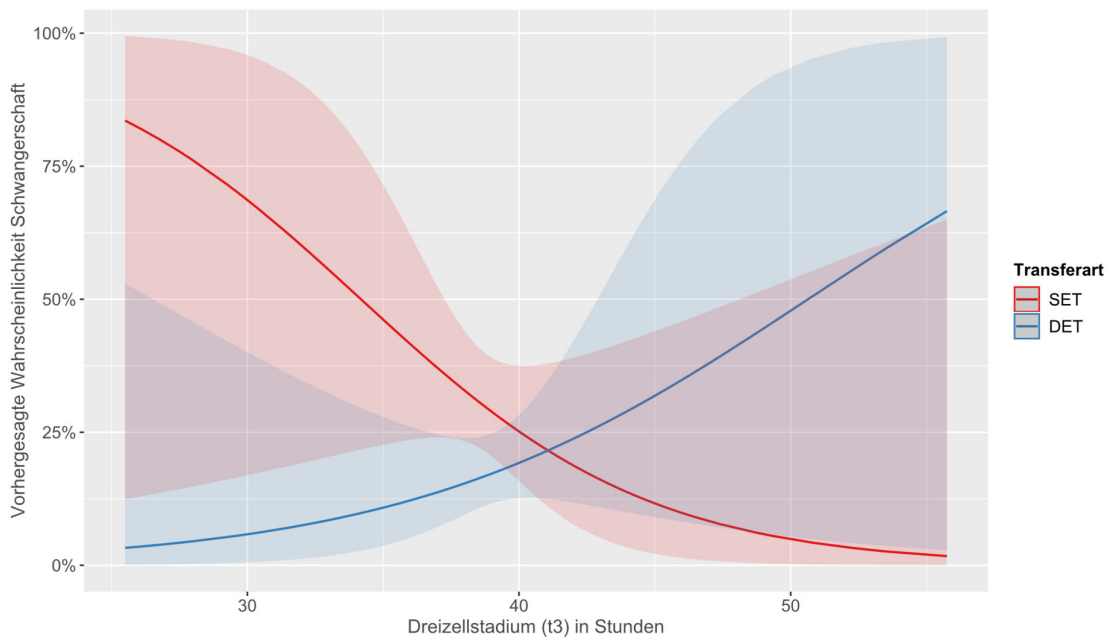


Abbildung 32 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Dreizellstadium (t3) differenziert nach SET und DET - dritte logistische Regression

vierte logistische Regression

Die Ergebnisse der vierten logistischen Regression finden sich in Tabelle 28.

Bei einem Blick in Tabelle 28 wird deutlich, dass der p-Wert für den AMH-Wert, für den E2-Wert und dem Embryoscore A zu den anderen statistisch bedeutsam ist. Zur anschaulicheren Darstellung der Daten wurden Marginal Plots angefertigt (Abbildung 33, Abbildung 34 und Abbildung 35). Der p-Wert für den Blastozysten kollaps ist statistisch nicht auffällig, nähert sich mit 0,102 jedoch der Signifikanzgrenze an. Es lässt sich eine Tendenz ableiten, dass wenn kein Blastozysten kollaps stattgefunden hat, die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Geburt höher ist, als wenn dieser stattgefunden hat. Diese Interpretation ergibt sich aufgrund der Kodierung dieser Variable und dadurch, dass der Regressionskoeffizient negativ ist (Abbildung 36).

*Tabelle 28 Ergebnisse vierte logistische Regression abhängige Variable Geburt*

Prädiktoren	Regressionskoeffizient	p-Wert	Odds Ratio
BMI	-0,053	0,384	0,949
AMH	-0,350	0,049*	0,705
E2	-0,001	0,009*	0,999
TSH	0,851	0,115	2,343
Gesamttestosteron	-0,479	0,894	0,619
SHBG	0,004	0,685	1,004
$\beta$ -hCG	0,000	0,825	1,000
Endometriumhöhe	-0,020	0,900	0,981
Anzahl gewonnener Eizellen	0,079	0,228	1,082
Alter der Mutter	-0,096	0,294	0,908
Alter des Vaters	0,004	0,949	1,004
Menarchenalter	0,137	0,577	1,147
Kollabierung Blastozyste	-1,093	0,102	0,335
Nikotinkonsum	1,092	0,377	2,981
Anzahl reproduktionsmedizinischer Vorbehandlungen	0,031	0,913	1,031
Stimulationsart (Natural Cycle/konventionell)	-1,518	0,239	0,219
Polkörperdiagnostik	-1,345	0,111	0,261
Embryoscore A zu anderen	1,678	0,024*	5,353
Embryoscore C zu anderen	-19,671	1,000	0,000
Konstante	5,118	0,309	-

*Anmerkungen.* Anzahl vorhandener Werte für Berechnung der Regression: 110.  
 $\chi^2$ -Wert: 32,12; p-Wert = 0,030. Nagelkerkes  $R^2$  = 0,385.

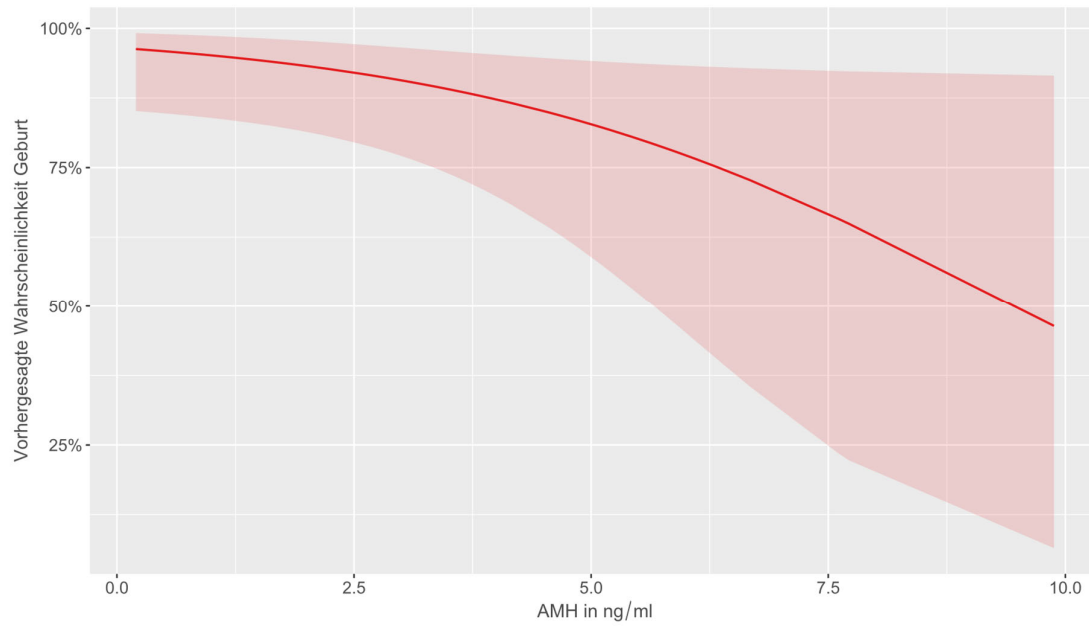


Abbildung 33 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Geburt mit AMH - vierte logistische Regression

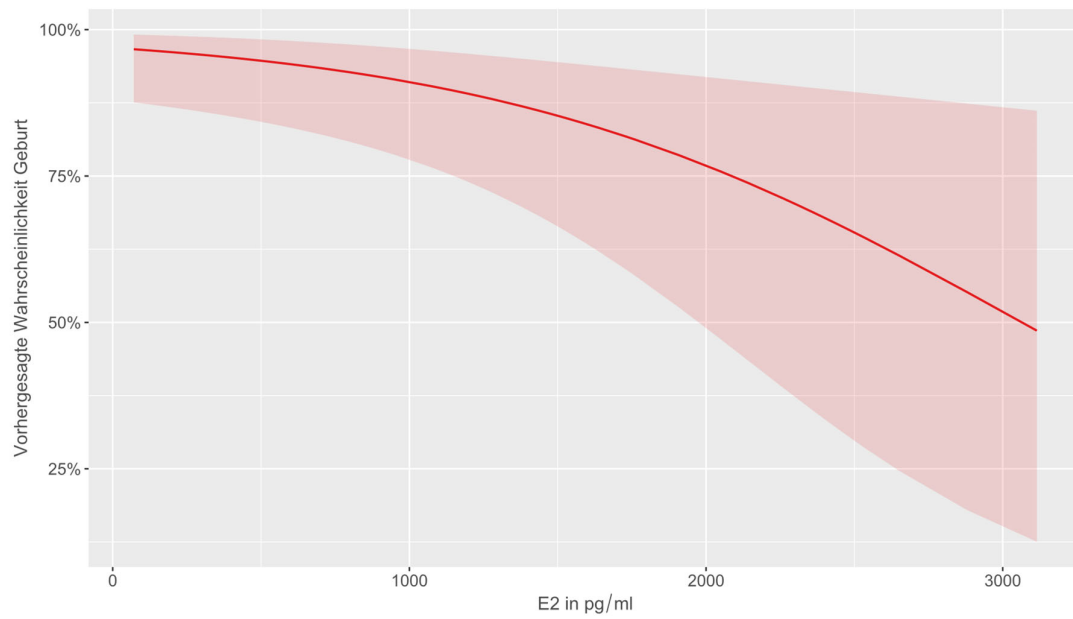


Abbildung 34 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Geburt mit E2 - vierte logistische Regression

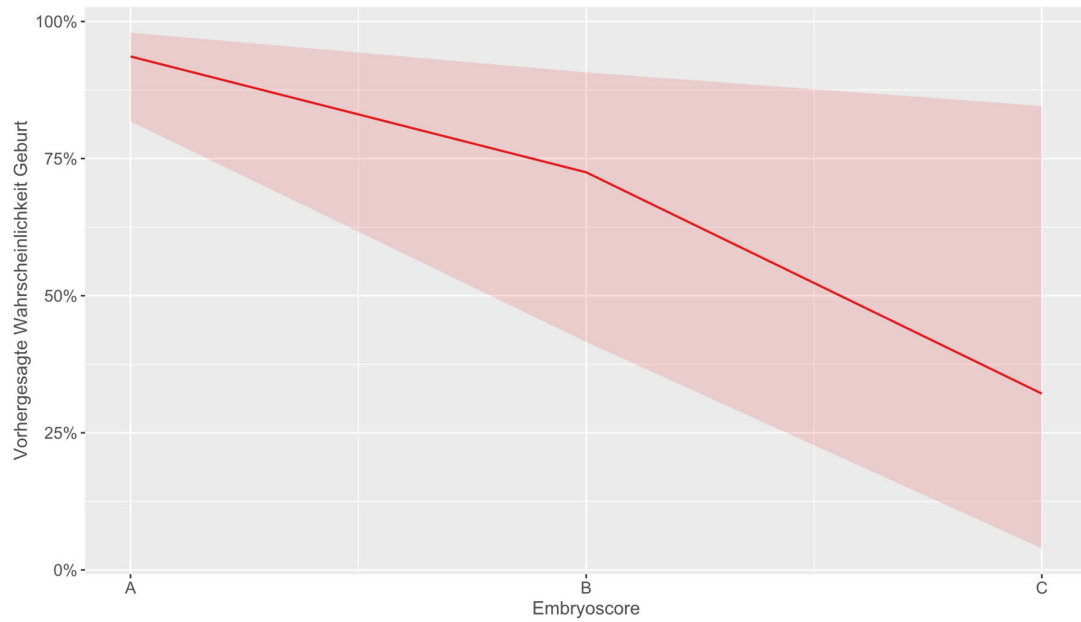


Abbildung 35 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Geburt mit Embryoscore - vierte logistische Regression

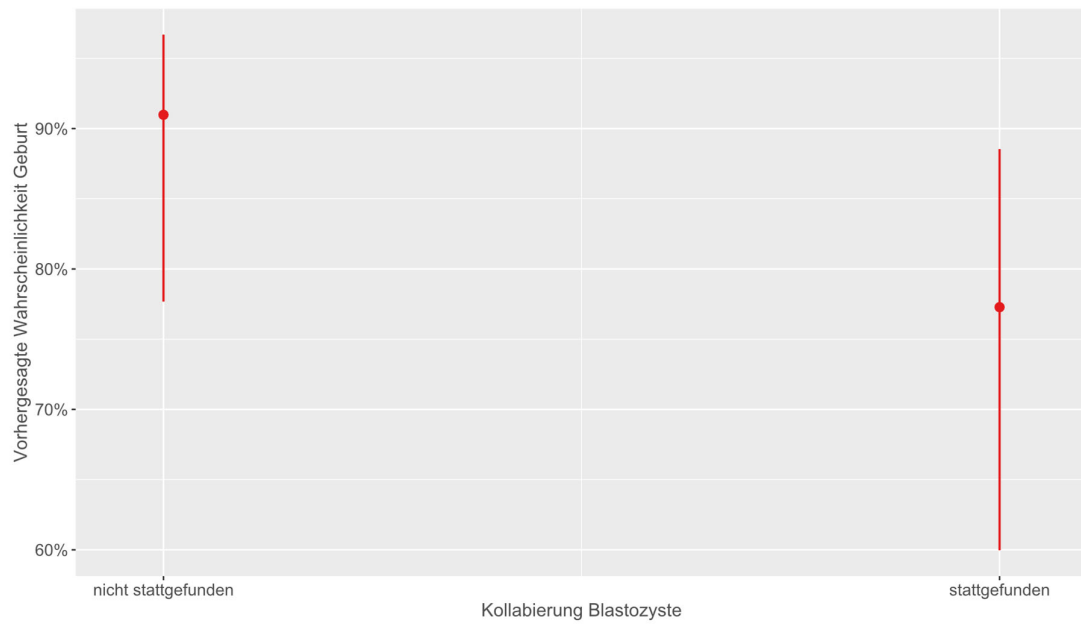


Abbildung 36 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Geburt mit Kollabierung Blastozyste - vierte logistische Regression

fünfte logistische Regression

Die Ergebnisse der fünften logistischen Regression sind in Tabelle 29 zu finden. In Tabelle 29 und Abbildung 37 wird deutlich, dass der p-Wert für den E2-Wert, gemessen zwischen dem 10.-12. Zyklustag (bei Auftauzyklen im initialen Stimulationszyklus) weiterhin auffällig ist. Zusätzlich sind die Regressionskoeffizienten der anderen Prädiktorvariablen alle gering bei gleichzeitig p-Werten, die über dem Signifikanzniveau liegen ( $p > 0,05$ ).

Tabelle 29 Ergebnisse fünfte logistische Regression abhängige Variable Geburt

Prädiktorvariablen	Regressionskoeffizient	p-Wert	Odds Ratio
BMI	-0,086	0,169	0,917
AMH	-0,273	0,153	0,761
E2	-0,001	0,002*	0,999
TSH	0,226	0,606	1,254
Endometriumhöhe	0,026	0,873	1,027
Alter der Mutter	-0,019	0,836	0,982
Alter des Vaters	0,048	0,400	1,050
Kollabierung Blastozyste	-0,229	0,704	0,795
Nikotinkonsum	1,504	0,288	4,499
Transferart (SET oder DET)	0,982	0,851	2,670
cc2	0,121	0,681	1,129
cc3	-0,075	0,648	0,928
s2	0,340	0,382	1,405
s3	-0,054	0,581	0,947
Interaktion Transferart und cc2	-0,271	0,584	0,763
Interaktion Transferart und cc3	0,329	0,205	1,389
Interaktion Transferart und s2	-0,545	0,271	0,580
Interaktion Transferart und s3	0,119	0,462	1,127
Konstante	2,502	0,597	-

Anmerkungen. Anzahl vorhandener Werte für Berechnung der Regression: 109.  
 $\chi^2$ -Wert: 34,15; p-Wert = 0,012. Nagelkerkes  $R^2 = 0,408$ .

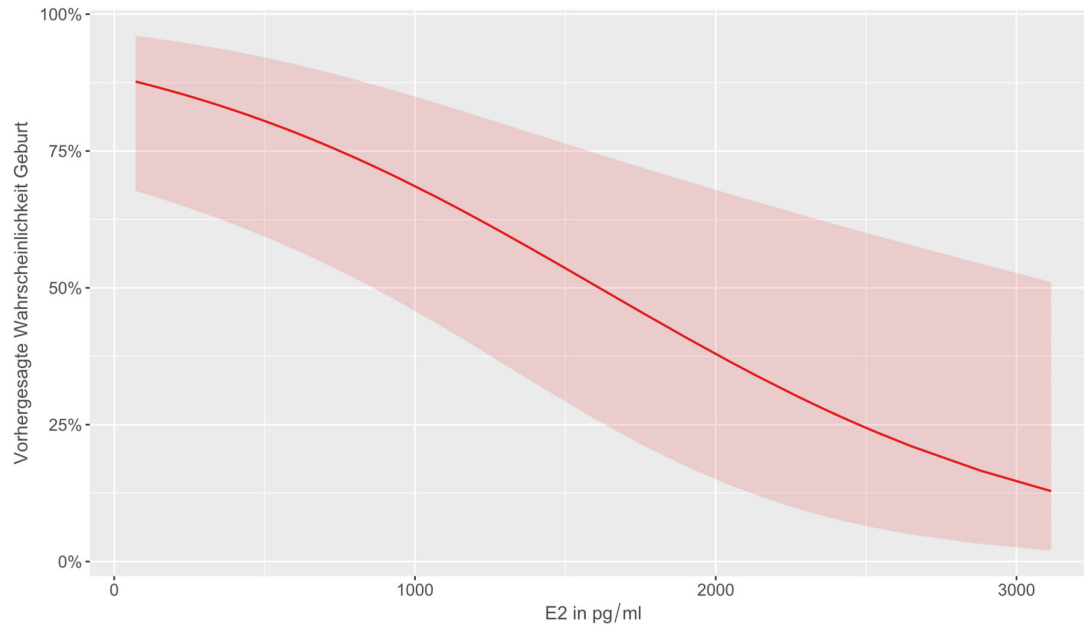


Abbildung 37 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Geburt mit E2 - fünfte logistische Regression

#### sechste logistische Regression

Die Ergebnisse der sechsten logistischen Regression sind in Tabelle 30 zu finden.

In Tabelle 30 wird deutlich, dass der p-Wert für den E2-Wert, bestimmt zwischen dem 10.-12. Zyklustag (bei Auftauzyklen im initialen Stimulationszyklus) weiterhin auffällig ist (wenn gleich auch der Regressionskoeffizient nicht groß ist) und der p-Wert für den AMH-Wert erneut hervorsteicht. Auch die Zeit bis zum Erreichen des Siebenzellstadiums ( $t_7$ ) ist statistisch bedeutsam ( $p = 0,008$ ). Das Ergebnis für das Erreichen des Morulastadiums ( $t_{Mor}$ ) ist zwar statistisch nicht auffällig, nähert sich mit  $p = 0,091$  der Signifikanzgrenze an. Zusätzlich ist der Regressionskoeffizient negativ, sodass sich feststellen lässt, dass mit einem schnelleren Erreichen des Morulastadiums ( $t_{Mor}$ ) die Wahrscheinlichkeit für eine Geburt zunimmt. Die Resultate wurden in den Marginal Plots (Abbildung 38 bis Abbildung 41) visualisiert.

Tabelle 30 Ergebnisse sechste logistische Regression abhängige Variable Geburt

Prädiktive Variablen	Regressionskoeffizient	p-Wert	Odds Ratio
BMI	-0,107	0,202	0,898
AMH	-0,586	0,039*	0,556
E2	-0,002	0,004*	0,998
TSH	0,378	0,483	1,459
Endometriumhöhe	-0,045	0,831	0,956
Alter der Mutter	-0,048	0,705	0,953
Alter des Vaters	0,001	0,990	1,001
Kollabierung Blastozyste	-0,761	0,316	0,467
Nikotinkonsum	1,941	0,212	6,964
Transferart (SET oder DET)	3,846	0,739	46,786
t2	-0,140	0,704	0,869
t3	0,010	0,970	1,010
t4	0,344	0,443	1,411
t5	-0,074	0,772	0,928
t6	0,328	0,263	1,388
t7	-0,622	0,008*	0,537
t8	0,282	0,120	1,326
compaction	0,158	0,165	1,171
tMor	-0,248	0,091	0,780
Interaktion Transferart und t2	0,415	0,589	1,514
Interaktion Transferart und t3	-0,150	0,761	0,860
Interaktion Transferart und t4	-0,698	0,194	0,497
Interaktion Transferart und t5	0,842	0,332	2,321
Interaktion Transferart und t6	-0,945	0,225	0,389
Interaktion Transferart und t7	-0,137	0,845	0,872
Interaktion Transferart und t8	0,470	0,528	1,600
Interaktion Transferart und compaction	-0,130	0,728	0,878
Interaktion Transferart und tMor	0,210	0,481	1,234
Konstante	12,138	0,134	-

Anmerkungen. Anzahl vorhandener Werte für Berechnung der Regression: 106.  
 $\chi^2$ -Wert: 47,47; p-Wert = 0,012. Nagelkerkes  $R^2$  = 0,550.

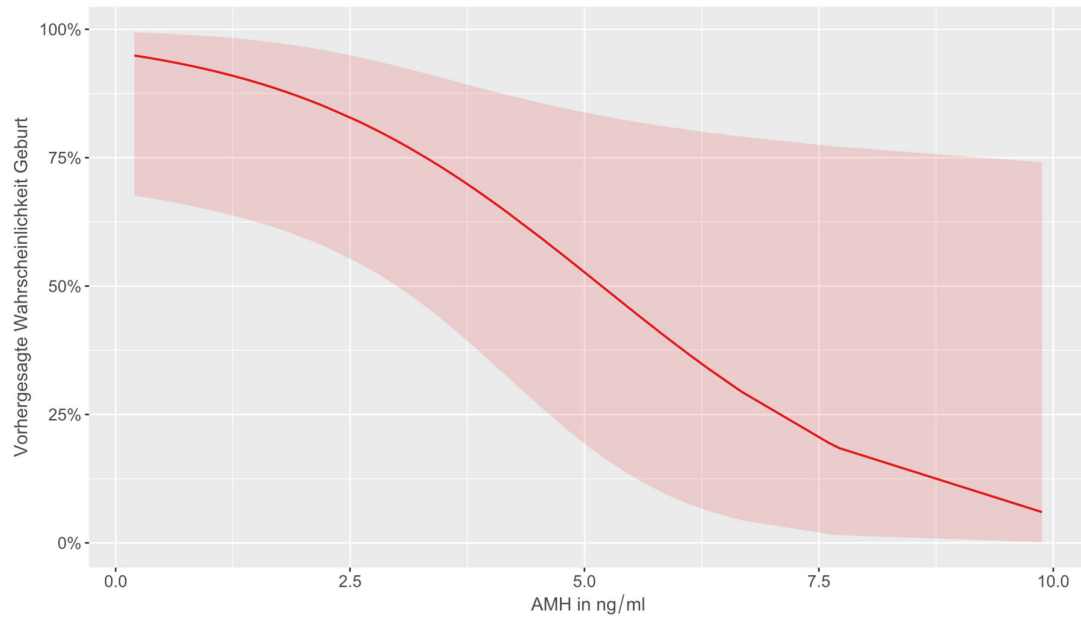


Abbildung 38 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Geburt mit AMH - sechste logistische Regression

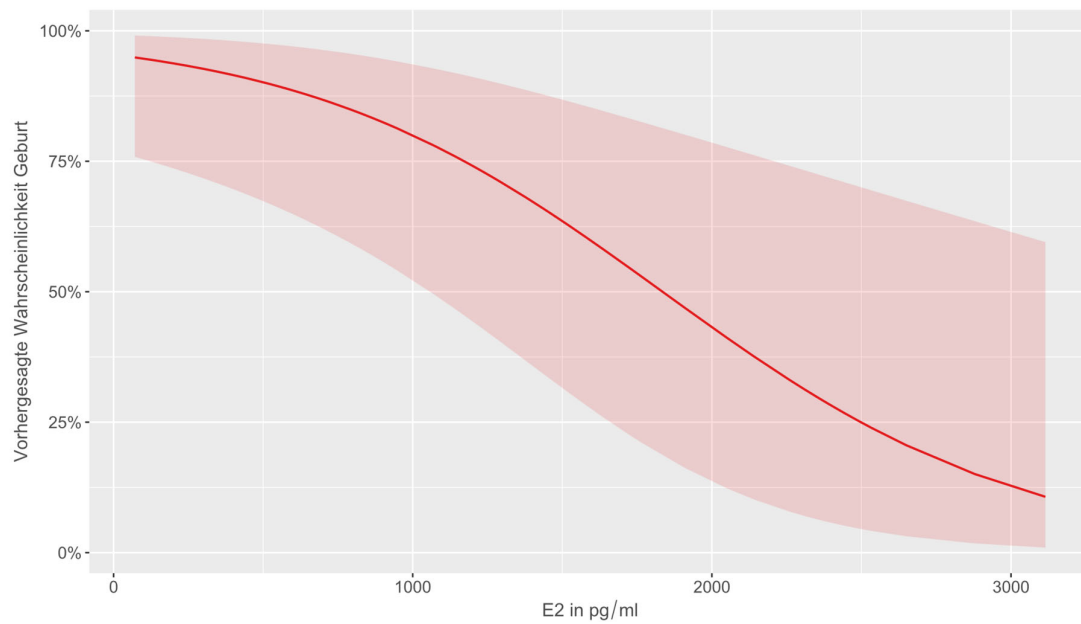


Abbildung 39 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Geburt mit E2 - sechste logistische Regression

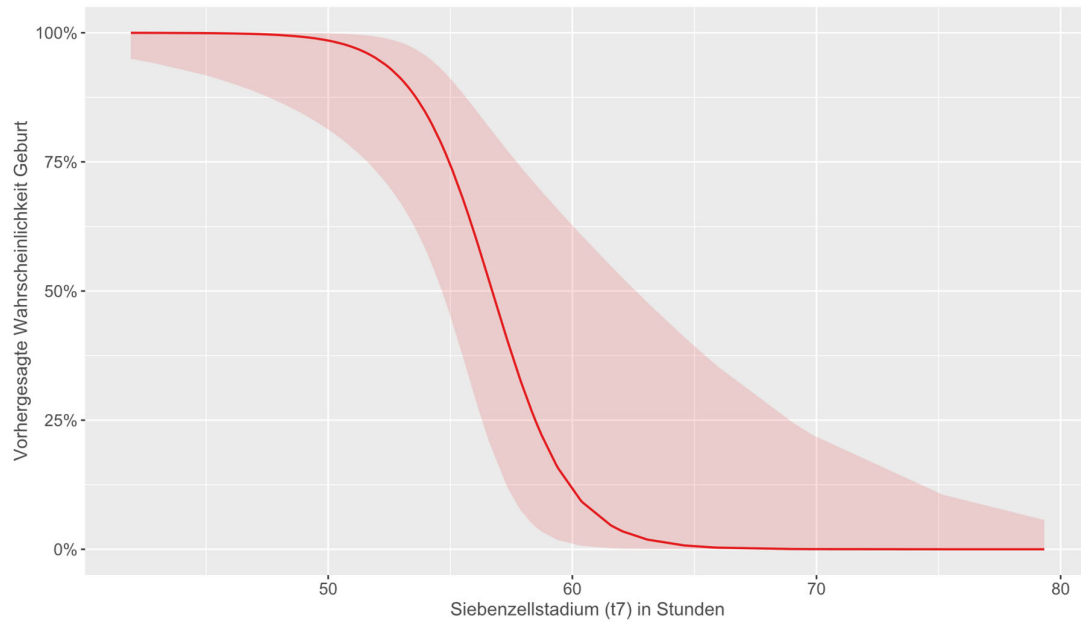


Abbildung 40 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Geburt mit Siebenzellstadium ( $t_7$ ) - sechste logistische Regression

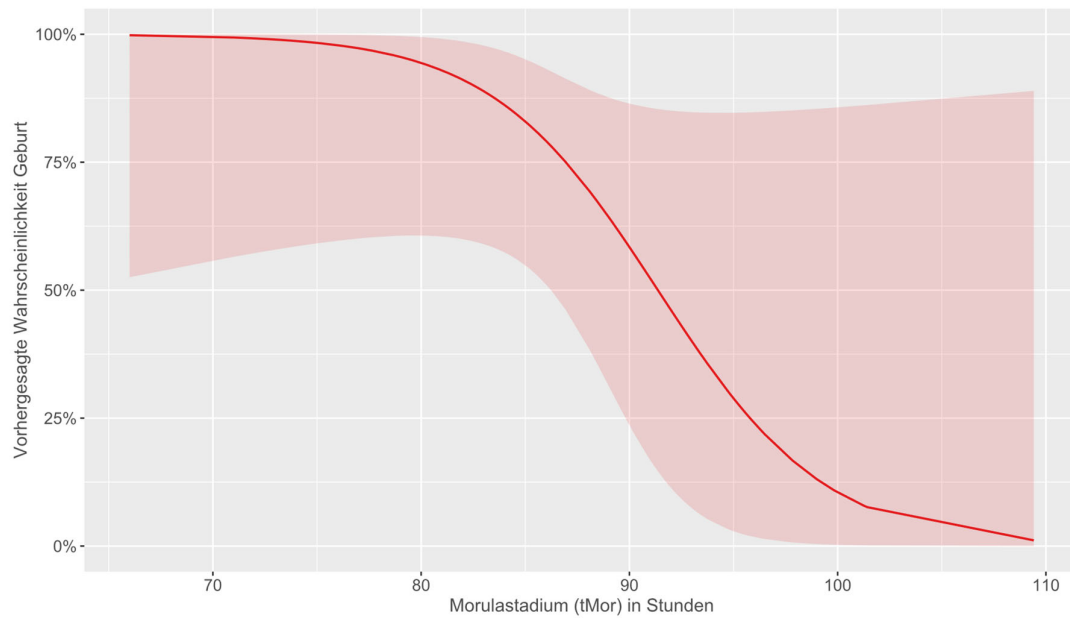


Abbildung 41 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Geburt mit Morulastadium ( $t_{Mor}$ ) - sechste logistische Regression

siebte logistische Regression

Die Ergebnisse der siebten logistischen Regression finden sich in Tabelle 31. Es ergeben sich folgende Auffälligkeiten. AMH und tMor sind signifikant ( $p = 0,032$  und  $p < 0,001$ ), siehe Abbildung 42 und Abbildung 44 für das Marginal Plot. Das Ergebnis für t8 erreicht den definierten Evidenzschwellenwert marginal nicht (Abbildung 43).

*Tabelle 31 Ergebnisse siebte logistische Regression mit abhängiger Variable Erreichen des Blastozystenstadiums*

Prädiktorvariablen	Regressionskoeffizient	p-Wert	Odds Ratio
BMI	0,026	0,544	1,026
AMH	0,238	0,032*	1,269
TSH	-0,370	0,076	0,691
Alter der Mutter	-0,082	0,138	0,921
Alter des Vaters	0,015	0,641	1,015
Nikotinkonsum	-1,017	0,099	0,362
t2	-0,153	0,134	0,858
t3	-0,051	0,592	0,951
t4	0,108	0,333	1,114
t5	0,031	0,588	1,032
t6	0,075	0,301	1,078
t7	-0,012	0,864	0,988
t8	-0,091	0,072	0,913
compaction	0,033	0,304	1,034
tMor	-0,219	< 0,001*	0,803
Konstante	22,830	< 0,001	-

*Anmerkungen.* Anzahl vorhandener Werte für Berechnung der Regression: 341.  
 $\chi^2$ -Wert: 120,04; p-Wert < 0,001. Nagelkerkes  $R^2 = 0,463$ .

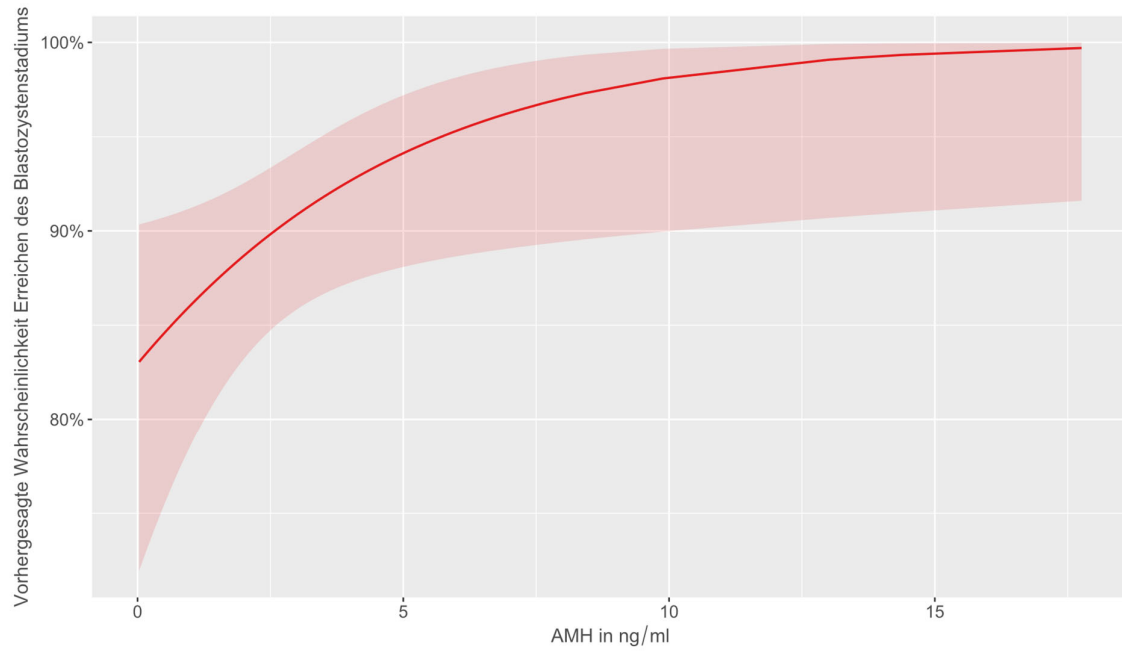


Abbildung 42 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Blastozystenentwicklung mit AMH - siebte logistische Regression

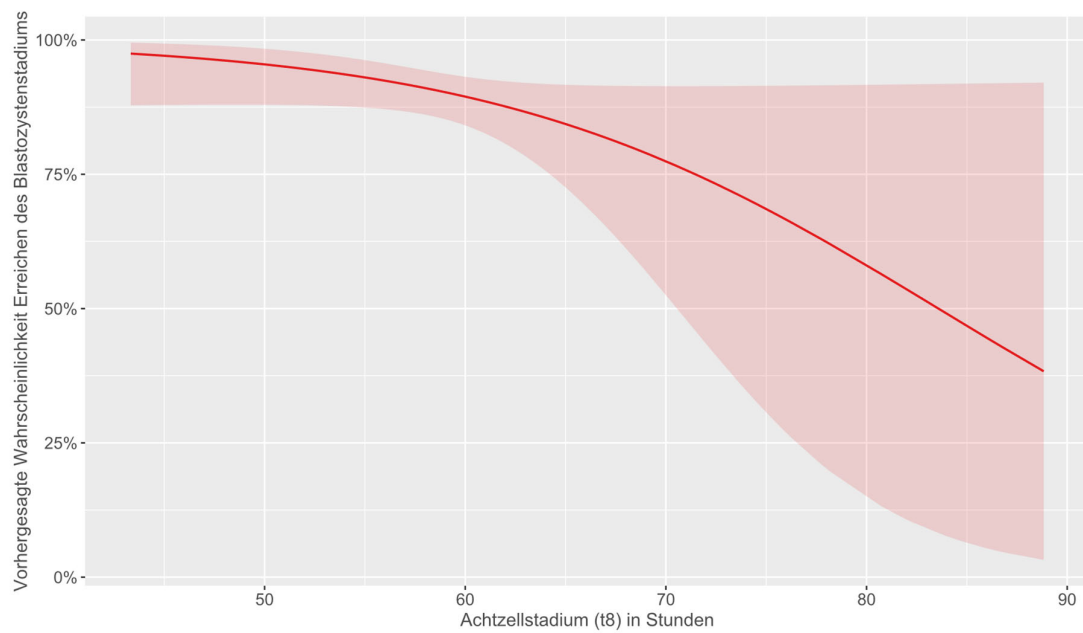


Abbildung 43 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Blastozystenentwicklung mit Achtzellstadium (t8) - siebte logistische Regression

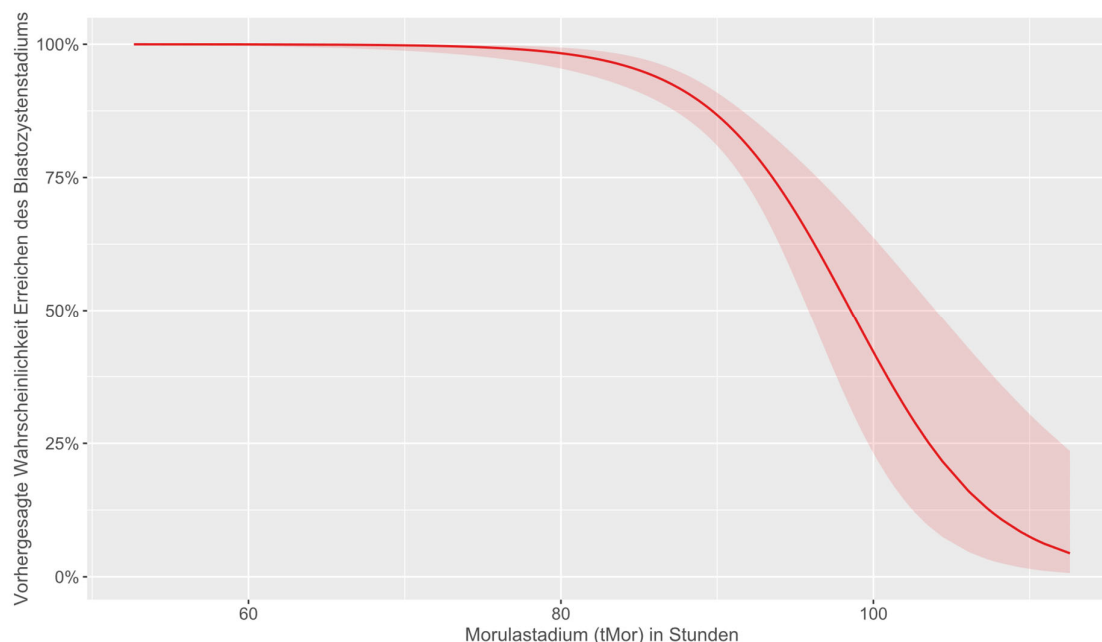


Abbildung 44 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Blastozystenentwicklung mit Morulastadium (tMor) - siebte logistische Regression

#### achte logistische Regression

Die Ergebnisse der achten logistischen Regression finden sich in Tabelle 32. Es ergeben sich folgende prägnante Beobachtungen. Das Ergebnis für das AMH erreicht den definierten Evidenzschwellenwert nur marginal nicht (Abbildung 45). Die Ergebnisse für cc3 sowie s3 sind auffällig ( $p = 0,046$  und  $p < 0,001$ ), siehe Abbildung 46 und Abbildung 47 für das Marginal Plot.

Tabelle 32 Ergebnisse achte logistische Regression mit abhängiger Variable Erreichen des Blastozystenstadiums

Prädiktorvariablen	Regressionskoeffizient	p-Wert	Odds Ratio
BMI	0,043	0,240	1,044
AMH	0,178	0,060	1,194
TSH	-0,225	0,202	0,799
Alter der Mutter	-0,073	0,109	0,929
Alter des Vaters	0,020	0,475	1,021
Nikotinkonsum	-1,037	0,069	0,355
cc2	-0,069	0,316	0,933
cc3	-0,087	0,046*	0,917
s2	-0,007	0,934	0,993
s3	-0,143	< 0,001*	0,866
Konstante	5,212	0,007	-

Anmerkungen. Anzahl vorhandener Werte für Berechnung der Regression: 342.  
 $\chi^2$ -Wert: 54,50; p-Wert < 0,001. Nagelkerkes  $R^2 = 0,229$ .

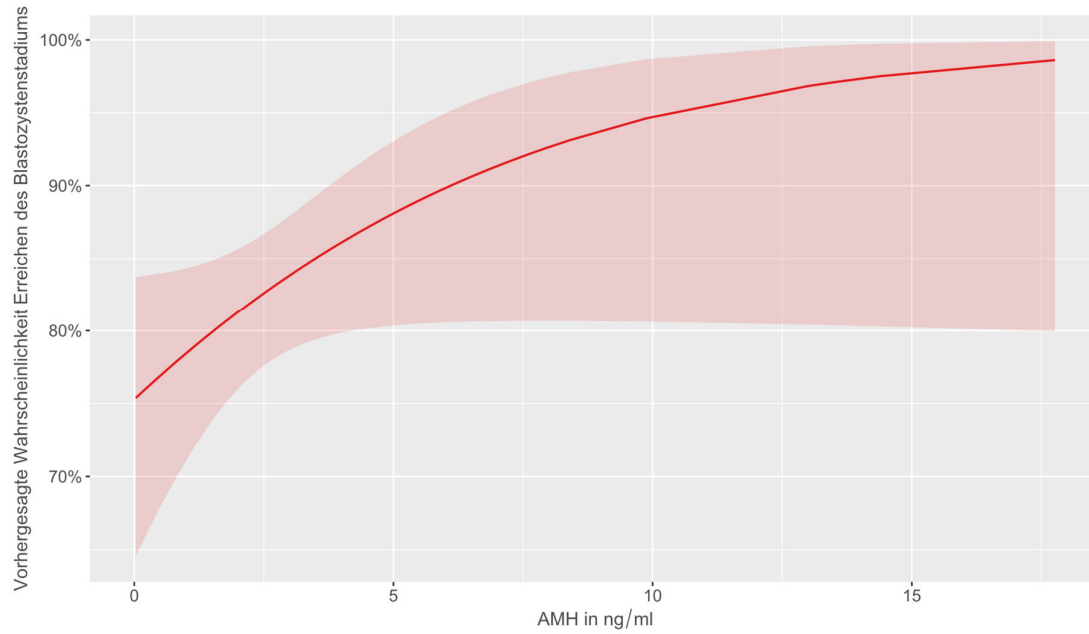


Abbildung 45 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Blastozystenentwicklung mit AMH - achte logistische Regression

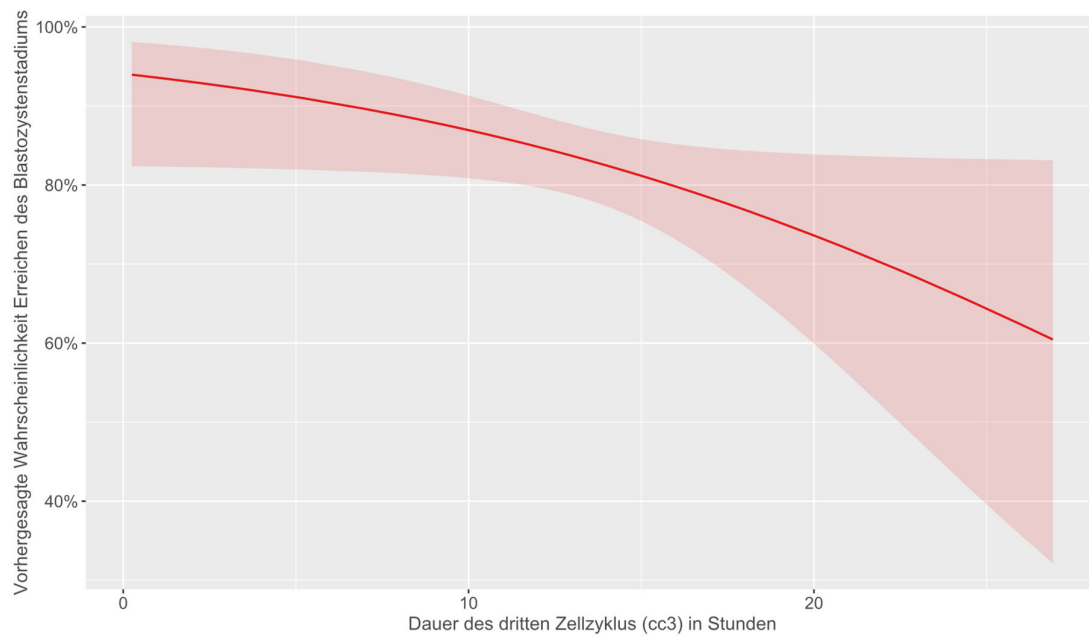


Abbildung 46 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Blastozystenentwicklung mit Dauer des dritten Zellzyklus (cc3) - achte logistische Regression

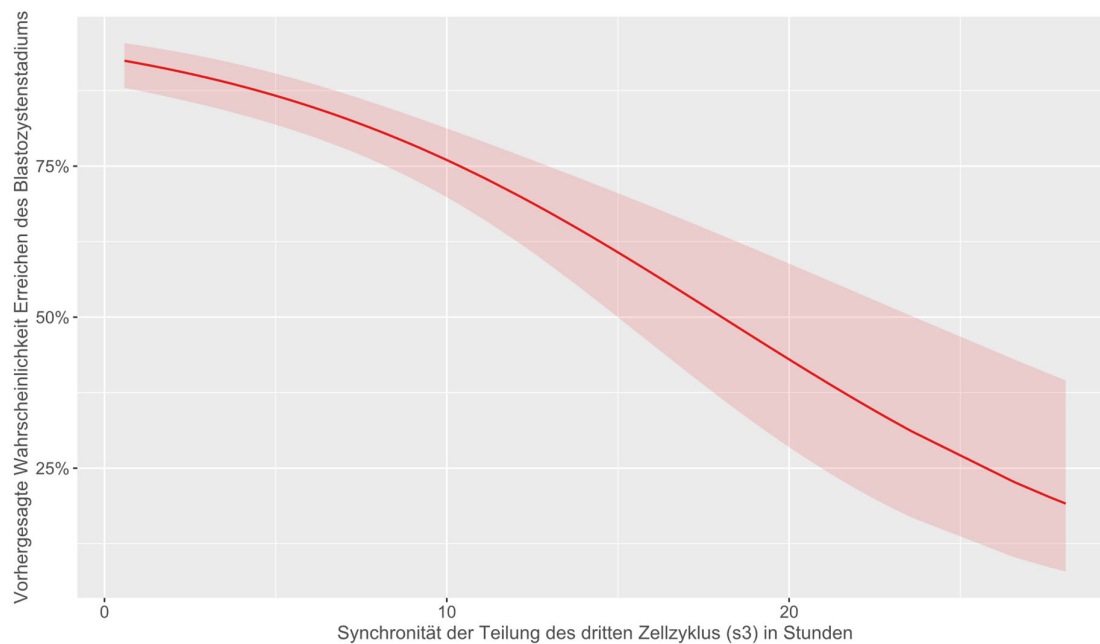


Abbildung 47 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Blastozystenentwicklung mit Synchronität der Teilung des dritten Zellzyklus (s3) - achte logistische Regression

## 6 Diskussion

Die individuelle Chance auf Erfolg in einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung wissenschaftlich fundiert einschätzen zu können, gehört zu den grundlegenden ärztlichen Aufgaben im Beratungsgespräch.

Die Schwangerschaftsrate im MVZ Kinderwunsch am Welfenhof in Wiesbaden liegt bei 24,06 % in den Frischzyklen) und bei 41,18 % in den Auftauzyklen. Es ist die relativ kleine Stichprobengröße der Auftauzyklen zu beachten. Das MVZ Kinderwunsch am Welfenhof in Wiesbaden meldet Daten an das deutsche IVF-Register. Zieht man den Vergleich zum Deutschen IVF-Register, liegt die Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer im Frischzyklus 2022 bei 31,0 % und die Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer 2022 im Auftauzyklus bei 30,9 %. Damit liegt das MVZ Kinderwunsch am Welfenhof in Wiesbaden nur leicht darunter bzw. darüber. Hervorzuheben ist die Schwangerschaftsrate beim Single-Embryo-Transfer (SET) mit 29,57 %. Die Schwangerschaftsrate beim SET beträgt laut IVF-Register im Jahr 2022 33,83 % (Deutsches IVF-Register e.V. (D·I·R), 2024a). Die geringfügig niedrigere Schwangerschaftsrate beim SET im MVZ Kinderwunsch am Welfenhof in Wiesbaden könnte auf zwei potenzielle Ursachen zurückzuführen sein. Durch die Datenbereinigung (aufgrund fehlender Daten) mussten entsprechend einige Embryotransfers von der Arbeit ausgeschlossen werden, sodass sie für die Auswertung fehlen. Ebenso kann eine Ursache anhand des Boxplots der SET implanted Gruppe in Abbildung 5 diskutiert werden. Obwohl der Median zentral zur gesamten Spannweite liegt, zeigt die Nähe zum oberen Quartil, dass die Daten leicht linksschief sind. Dies bedeutet, dass es mehr höhere Werte (ältere Patientinnen) gibt und nur wenige niedrigere Werte (jüngere Patientinnen). Die zentrale Lage des Medians zur Spannweite zeigt eine allgemein symmetrische Verteilung. Dennoch deutet die Position des Medians näher am oberen Quartil auf eine subtile linksschiefe Verteilung hin. Die linksschiefe Verteilung kann durch Ausreißerwerte beeinflusst werden. Das vereinzelt höhere Alter der Mutter könnte zu einer geringeren Schwangerschaftsrate geführt haben. Der SET kommt vor allem zum Einsatz, wenn die Prognose für eine zu erwartende Schwangerschaft hoch ist. Im Gegensatz zum Transfer von zwei Embryonen wird das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft reduziert. Liegt die Schwangerschaftsrate bei Patientinnen, die jünger als 33 Jahre (25-32 Jahre) sind, noch bei 34,52 %, so liegt die Schwangerschaftsrate für Patientinnen ab 33 Jahren (33-46) bei 23,21 % und zeigt nun eine stark abnehmende Tendenz. Zum Vergleich haben Patientinnen im IVF-Register des Jahres 2021 jünger als 33 Jahre (25-32 Jahre) eine Schwangerschaftsrate von 40,61 % und Patientinnen ab 33 Jahren (33-45 Jahre aufwärts) eine Schwangerschaftsrate von 24,42 %. Die Schwangerschaftsrate in dieser Arbeit bei einem DET (Frisch- und Kryozyklen) betrug 22,27 %. Im Vergleich dazu liegt die Schwangerschaftsrate bei einem DET (Frisch- und Kryozyklen) laut IVF-Register im Jahr 2022 bei 38,72 % (vgl. Deutsches IVF-Register e.V. (D·I·R), 2024a, S. 30 f.). Der große Unterschied lässt sich durch den nachfolgenden Grund erklären. Es gibt Fallkasuistiken, in denen bei einem DET intrauterin nur eine Chorionhöhle sonographisch nachgewiesen werden kann. Die Gruppe wurde in dieser Arbeit als „pregnant“ bezeichnet,

entsprach jedoch nicht den Einschlusskriterien, wie in Kapitel 4.2 erläutert. Für die Analyse muss eindeutig nachvollziehbar sein, welcher Embryo sich eingenistet hat. In der Praxis ist diese Gruppe allerdings von höchster Relevanz, da die Schwangerschaftschance bei einem DET im Vergleich zu einem SET laut IVF-Register im Jahr 2022 um den Faktor 1,10 (Frischzyklen) und um den Faktor 1,15 (Auftauzyklen) steigt. Allerdings nimmt man auch die zusätzliche Erhöhung der Mehrlingsgeburtenrate um das 17-fache in Kauf (vgl. Deutsches IVF-Register e.V. (D·I·R), 2024a, S. 30 f.). Das erhöhte Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft bei einer ART ergibt sich aus der steigenden Wahrscheinlichkeit von Mehrlingsschwangerschaften mit zunehmendem chronologischen Alter der Patientin, der ovariellen Hyperstimulation und der angewandten Technik bei der Durchführung der IVF (vgl. Knörr et al., 1982, S. 344 ff., vgl. Hazekamp et al., 2000, S. 1217 ff.). Auch in Deutschland zeichnet sich ein Trend zum elektiven Single-Embryo-Transfer (eSET) ab. Das zeigt sich auch in der Abnahme der Mehrlingsgeburtenrate in Frischzyklen von 22,0 % im Jahr 2017 auf 12,0 % im Jahr 2022 (vgl. Deutsches IVF-Register e.V. (D·I·R), 2024a, S. 8).

Insgesamt repräsentieren die Ergebnisse der Kinderwunschzentrums am Welfenhof die IVF-Ergebnisse in Deutschland mit leichten Abweichungen sehr gut. Zu bedenken ist, dass in der vorliegenden Arbeit lediglich das Timelapse-Verfahren zum Einsatz kam und nicht nach konventionellem Schema kultiviert worden ist. Wie die Schwangerschaftsrate, die Geburtenrate und Abortrate im Vergleich zu Spontankonzeptionen einzuschätzen sind, gilt es zu eruieren. Die Bedingungen bei einer In-vitro-Fertilisation können unter keinen Umständen analog zu den Bedingungen bei einer natürlichen Konzeption nachgebildet werden und weisen demnach etliche Inkongruenzen auf. Daten, die einen Vergleich zulassen, sind im Bundesgebiet nur unter Aufwand zu ermitteln. Die schwangeren Patientinnen werden im Verlauf meistens bei ihren niedergelassenen Gynäkologen betreut. Ein standardisiertes Auswertungsverfahren sucht man hier vergebens und es ist unter datenschutzrechtlichen Gründen ebenfalls mit Mühe und Kosten verbunden. Es müsste mit einer verlustreichen Datenerhebung gerechnet werden.

Laut der Auswertung des deutschen IVF-Registers liegen die Geburtenraten pro Embryotransfer für das Jahr 2022 im Frischzyklus 22,5 % (MVZ Kinderwunsch am Welfenhof Wiesbaden = 18,55 %) und im Auftauzyklus 22,1 % (MVZ Kinderwunsch am Welfenhof Wiesbaden = 32,35 %) und damit einerseits unter und andererseits deutlich über dem ausgewerteten Mittel des Registers. Die Auftauzyklen waren im Gegensatz zu den Frischzyklen im MVZ Kinderwunsch am Welfenhof Wiesbaden im Studienzeitraum jedoch deutlich unterrepräsentiert, was zu einer Ergebnisverzerrung führt. Die Gesamtabortrate beträgt 2021 laut deutschen IVF-Register 20,9 %. Im Gegensatz dazu ist im Kinderwunschzentrum in Wiesbaden eine Gesamtabortrate von 22,73 % zu verzeichnen. Eine Verallgemeinerung ist begrenzt, da eine vergleichsweise geringe Stichprobengröße, eine ungleiche Erhebungsperiode und eine selektive Patientengruppe (Timelapse-Verfahren) repräsentiert wird.

Höhere Lebendgeburtenraten pro Transfer werden mit Embryonen im Blastozystenstadium erreicht, allerdings entwickeln sich nur aus etwa der Hälfte der Vorkernstadien Blastozysten (vgl.

Glujovsky et al., 2016, vgl. Thomas et al., 2010). Die Forderung nach einer Legalisierung des elektiven Single-Embryo-Transfers sowie einer Kultivierung bis zum Blastozystenstadium ist derzeit von allerhöchstem Interesse. Dabei muss die Balance zwischen dem gesetzlichen Verbot, Embryonen zu selektieren und diese mit Reservoirabsicht entstehen zu lassen, gefunden werden (vgl. Deutsches IVF-Register e.V. (D·I·R), 2023). In Deutschland ist es aktuell erlaubt, ein, zwei oder drei Embryonen innerhalb eines Menstruationszyklus zu transferieren. Es besteht bei jeder Option das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft (vgl. Kamath et al., 2020, S. 1 ff.). Mehrlingsschwangerschaften stellen für die Gesundheit der werdenden Mutter als auch für die Gesundheit der Embryonen/Föten ein Risiko dar (vgl. Vonzun and Ochsenbein-Kölble, 2023, S. 485 ff.). Unter Umständen wird auf die Methode des intrauterinen Fetozids zurückgegriffen, um einer Mehrlingsschwangerschaft entgegenzuwirken (vgl. Schröder and Weichert, 2020, S. 335 ff.). Eine Alternative stellt der elektive Single-Embryo-Transfer dar (vgl. Schröder and Weichert, 2020, S. 335). Das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft kann dadurch reduziert werden. Allerdings ist das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft bei einem eSET zwar geringer, jedoch nicht null und variiert zwischen 0,2 und 12 % (vgl. Jundi et al., 2021, S. 168 ff.) Das deutsche IVF-Register gibt dazu 2,4 % an (vgl. Deutsches IVF-Register e.V. (D·I·R), 2021, S. 11). In einer Studie wurde der Fall einer dichorial-diamnialen Zwillingschwangerschaft nach SET einer im Blastozystenstadium befindlichen Zygote beschrieben (vgl. Jundi et al., 2021, S. 168 ff.). Aufgrund dieser Tatsache ließe sich vermuten, dass sich selbst bei einem DET nur ein Embryo einnistet, dieser sich aber nochmals in zwei gleichwertige Embryonen aufteilt und daraus eine Zwillingschwangerschaft entsteht. Diese Fallsituation relativiert die Ergebnisse der vorliegenden Studie, da davon ausgegangen wurde, dass sich bei sonographisch zwei intrauterinen Chorionhöhlen bei einem DET beide Embryonen eingenistet hatten. Fälle bei einem SET mit intrauterin zwei oder mehr nachweisbaren Chorionhöhlen traten in dieser Studie nicht auf. Im gesamten Schwangerschaftsverlauf wurde (soweit eruiert) nicht danach differenziert, wie viele Kinder auf die Welt kamen. Es wurde in dieser Arbeit danach differenziert, ob es zu einer Geburt oder zu einem Abort kam.

Als Resultat ergibt sich eine Erfolgsrate, die für Schwangerschaft oder Lebendgeburt gesondert kalkuliert wird (vgl. Olivius et al., 2002). Bei einer erfolglosen ART stellt sich für Paare die Frage nach einem erneuten Versuch und der zu erwartenden Chance auf ein Kind. Die kumulative Schwangerschaftsrate oder Lebendgeburtenrate ist per definitionem die erste Schwangerschaft oder Lebendgeburt, bei der das Potenzial aller frischen oder kryokonservierten Embryonen aus einem einzigen Zyklus ovarieller Stimulation ausgeschöpft wurde (vgl. Germond et al., 2004). Die kumulative Rate hat die höhere Relevanz für Paare und evaluiert die Chance auf ein eigenes Kind über den Gesamtbehandlungszeitraum (vgl. Hull, 1994, vgl. Daya, 2005). Sie gliedert sich in eine optimale und in eine konservative Schätzung basierend auf den beobachteten Daten. Nach optimaler Berechnung gleicht die Chance der Abbruchpatienten ohne Lebendgeburt der Chance auf eine Lebendgeburt bei konstanter Therapieadhärenz. Oder anders formuliert: Hier wird davon ausgegangen, dass Patienten, die die Therapie abbrechen, im Idealfall, wenn sie sich genauso

konsequent an die Therapie gehalten hätten wie Patienten mit kontinuierlicher Behandlung, die gleiche Chance auf eine Lebendgeburt gehabt hätten. Das heißt, aus den beobachteten Daten wird geschlussfolgert, dass ein Therapieabbruch per se nicht zwangsläufig einen negativen Einfluss auf das Behandlungsergebnis haben muss, sondern vielmehr ein Indikator dafür ist, was unter optimalen Bedingungen möglich gewesen wäre. Nach konservativer Berechnung haben Patienten mit Therapieabbruch in der Anamnese eine Lebendgeburtenrate von Null (vgl. Luke et al., 2012, vgl. Li et al., 2019). Diese Herangehensweise stellt ein „Worst-Case-Szenario“ dar und hebt potenzielle negative Effekte des Abbruchs hervor. Durch die Berechnung in zwei Varianten kann besser zwischen den theoretisch maximal erreichbaren Erfolgsraten und den realistischeren, möglicherweise durch Therapieabbrüche bedingten Ergebnissen differenziert werden. Die Einbeziehung von Abbruchpatienten in die Auswertung kann dazu führen, dass die Wirkung der ART-Behandlung überschätzt wird. Es führt zu einer variablen Auslegung über den Erfolg (Outcome) oder das Versagen einer ART-Behandlung. Durch den rasanten medizinischen Fortschritt in der Reproduktionsmedizin hat es permanente Änderungen der Behandlungs- und Therapieprotokolle gegeben. Patienten, die, insbesondere im Rahmen einer retrospektiven Arbeit, später in die Studie eingeschlossen wurden, erhielten möglicherweise eine Therapie nach verbessertem und modifiziertem Schema. Die kumulative Schwangerschaftsrate konnte in dieser Studie aufgrund des Studiendesigns nicht berechnet werden, da nur der jeweils erste Zyklus einer Patientin im Studienzeitfenster eingeschlossen worden ist.

Eine weitere Unbekannte offenbart die unzureichenden Daten bezüglich der Abbrecherquote. Behandlungen werden aus finanziellen, physiologischen und psychischen Gründen sowie aufgrund von Problemen innerhalb der Beziehung abgebrochen (vgl. Gameiro et al., 2012). Abbrüche der Stimulationsbehandlungen sind anhand dieser Studie nicht nachzuvollziehen, da nur Embryonentransfers in die Untersuchung eingeflossen sind. Eine nachträgliche Prüfung der Abbruchpatienten ist nicht vorgesehen. Offen bleibt, wie viele und welche Gründe für einen Abbruch der Therapie sprechen. Die Therapieversager stellen einen wichtigen Einflussfaktor auf die Aussagekraft der kumulativen Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate dar. Insbesondere, wenn mehrere Zyklen einer Stimulationsbehandlung durchlaufen wurden, kann die kalkulierte kumulative Schwangerschaftsrate dazu verleiten, die Effektivität der Behandlungsmethode zu überschätzen. Die aktuelle Studienlage zeigt, dass der Einsatz vom Timelapse-Verfahren, abgesehen von den damit verbundenen Mehrkosten, keine signifikanten negativen Auswirkungen auf die embryonale Entwicklung oder das Wohlbefinden des Behandlungspaares aufweist (vgl. Nordhoff et al., 2023).

Die Entscheidung, welches statistische Analyseverfahren für die vorliegende Arbeit in Frage kam, erfolgte aufgrund der wissenschaftlichen Fragestellung, der Struktur der Daten und des retrospektiven Studiendesigns. Es mussten die klinischen Endpunkte festgelegt werden. Für die weitere Auswahl der Testverfahren war das Skalenniveau (stetig, binär, kategorial) ausschlaggebend und ob unverbundene Stichproben oder verbundene Stichproben vorliegen. Sobald ein ein-

zelter Patient oder eine einzelne Patientin in mehreren Experimentgruppen erfasst werden würde, führte dies zu verbundenen Stichproben. Da jedoch ausschließlich der jeweils erste Zyklus einer Patientin (im Erhebungszeitraum) mit IVF- oder ICSI-Behandlung während des Erhebungszeitraumes berücksichtigt wurde, handelt es sich um unverbundene Stichproben. Dies wird begründet, um einer potenziellen Ergebnisverzerrung der Fragestellung durch Therapieerfolg nach multiplen Behandlungszyklen einer assistierten Reproduktion auszuschließen. Der hypothetische Fall, dass ein männlicher Patient im Studienzeitraum ggf. mit einer anderen Patientin eine ART in Anspruch nimmt, wurde aufgrund der Seltenheit vernachlässigt, da neben der genetischen Determinante nur das Alter des Vaters als Prädiktor untersucht wurde. Als Wahrscheinlichkeitsverteilung der Parameter wurde vorwiegend eine Normalverteilung angenommen, sodass nicht-parametrische Testverfahren nicht notwendig wurden. Gerechtfertigt wurde dies aufgrund des zentralen Grenzwertsatzes und der Gaußschen Glockenkurve bei einer Stichprobengröße  $n > 100$  sowie dadurch, dass parametrische Testverfahren auch bei einer nichtnormalverteilten wahren Verteilung dazu in der Lage sind, zuverlässige Resultate bei einer großen Stichprobe zu erbringen. Es wird der Kasus angenommen, dass kein Patient in allen Stichproben simultan repräsentiert ist und dass die Realisation der einen Stichprobe unter keinen Umständen durch die der anderen Stichproben beeinflusst wird (vgl. Weimann and Brosig-Koch, 2019, S. 271 ff., vgl. Henze, 2023, S. 295 ff., vgl. du Prel et al., 2010, S. 343 ff.).

Zusammengefasst handelt es sich bei den nachfolgend dargelegten Beispielen der Arbeit um eine stetige unverbundene Variable, bei der eine Normalverteilung angenommen wird, sodass der T-Test ausgewählt wurde. Ein ungepaarter T-Test wurde zur Untersuchung durchgeführt, ob beispielsweise signifikante Unterschiede bei der Anzahl gewonnener Eizellen, dem Gesamttestosteronwert oder dem AMH-Wert hinsichtlich eines PCO-Syndroms oder der Stimulationsart vorliegen. Der T-Test hat den Vorteil, dass das Ergebnis eindeutig zu interpretieren ist und dieser auch für kleine Stichprobengrößen angewendet werden kann. Es ist nicht erforderlich, dass die beiden zu vergleichenden Stichproben gleich groß sind, womit sich der T-Test für die vorliegende Arbeit zusätzlich eignet. Die Voraussetzungen Normalverteilung, Varianzgleichheit und intervall- oder verhältnisskalierte Variable wurden im Vorfeld mit Hilfe des Boxplots und des Levene-Tests überprüft. Der T-Test kann nur die Mittelwerte zweier Gruppen zueinander beurteilen. Unterschiede zwischen mehr als zwei Gruppen wurden mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) und den Dunnett-T3 oder Bonferroni-Test (Post-hoc-Tests) statistisch untersucht. Konnte keine Varianzhomogenität angenommen werden ( $p < 0,05$ ), wurde der Dunnett-T3-Test (z.B. bei der Anzahl gewonnener Eizellen und dem Stimulationsprotokoll) verwendet. Ergab sich im Levene-Test keine Signifikanz ( $p > 0,05$ ), konnte Varianzhomogenität angenommen und der Bonferroni-Test verwendet werden (vgl. Rasch et al., 2010, S. 43 ff., vgl. Bender et al., 2007a, S. e24 f., vgl. Bender et al., 2007b, S. e57 ff.)

Ein Vorteil der hier verwendeten retrospektiven Arbeitsweise ist die Möglichkeit, erhobene Daten unterschiedlich zu analysieren. Die deskriptive Betrachtung der Daten ist die Grundlage für fast jedes Forschungsprojekt und bietet einen optimalen Überblick über die Ergebnisse. Außerdem ist

die deskriptive Analyse wertvoll, um die nachfolgenden Ergebnisse der Korrelationen und logistischen Regressionen besser einordnen zu können. Das retrospektive Design der Studie ging allerdings auch mit Datenverlusten einher, die besonders häufig bei den Laborwerten, wie beispielsweise den AMH- und Östradiol-Werten bemerkbar waren und somit zu einer Beeinträchtigung der Datenauswertung (durch Reduktion der Stichprobengröße) führten.

Die logistische Regression hat den Vorteil, dass die Ergebnisse anhand des Regressionskoeffizienten und des Signifikanzniveaus leicht interpretiert werden können. Es eignet sich insbesondere in der vorliegenden Arbeit als statistische Methode, da sowohl kategoriale (z.B. Auftreten des Blastozystenkollapses) als auch metrische Prädiktoren (z.B. Alter der Mutter) gleichzeitig untersucht werden können. Durch die Einbeziehung eines breiteren Spektrums von unabhängigen Prädiktoren, kann die Analyse umfassender und genauer erfolgen, da nun mehrere Prädiktoren miteinander konkurrieren müssen. Anhand der Modellgütekriterien und basierend auf den Daten und Variablen wurde entschieden, ob das beste Modell abgebildet wird oder ob einzelne Variablen addiert oder von der Analyse ausgeschlossen werden sollten. Es konnten je nach klinischer Fragestellung verschiedene abhängige Variablen (klinische Schwangerschaft, Geburt, Erreichen des Blastozystenstadiums) definiert werden, somit war dieses Verfahren vielfältig einsetzbar. Es war keine Normalverteilung erforderlich. Medizinische Daten sind oft nicht normalverteilt, nicht symmetrisch verteilt und sie weisen häufig Extremwerte auf (Ausreißer). Dieser Sachverhalt spiegelte sich auch in der verwendeten Datenmenge wider. Es mussten keine zusätzlichen vorbereitenden Schritte unternommen werden, um die Daten zu transformieren. Trotz ungleicher Verteilung und Ausreißern hat die logistische Regression in der vorliegenden Arbeit robuste Ergebnisse geliefert. Das reflektieren die Modellgütekriterien des Omnibus-Quadrat-Tests ( $p < 0,05$ ), Nagelkerkes  $R^2$ , der Hosmer-Lemeshow-Test ( $p > 0,05$ ) und der Klassifizierungstabelle. Der Hosmer-Lemeshow-Test kann zur Abschätzung der Modellgüte herangezogen werden, scheint allerdings anfällig für große Stichprobenumfänge zu sein. Dieser Test wird kontrovers diskutiert (vgl. Guo and Fraser, 2014, S. 127 ff., vgl. Denyer, 2010, S. 543 ff.). Hinsichtlich der Klassifizierungstabelle gibt es bei der zweiten und dritten logistischen Regression relativ niedrige Sensitivitäten (11,0 % und 30,2 %) bei gleichzeitig hohen Spezifitäten (97,4 % und 91,6 %). Der Gesamtprozentsatz der Richtigen liegt jedoch in beiden binär logistischen Regressionen bei über 70% (74,7 % und 74,5 %). Das deutet darauf hin, dass das Modell Schwierigkeiten damit hat, Schwangerschaften korrekt zu identifizieren und einige schwangere Frauen fälschlicherweise als nicht-schwanger erkennt (viele falsch-negative Ergebnisse). Die hohe Spezifität zeigt, dass das Modell nicht-schwangere Frauen sicher zu identifizieren vermag. Diese Sachlage gibt ein Indiz darauf, dass die Modelle möglicherweise weniger effektiv darin sind, Schwangerschaften zu erkennen oder sie zu prognostizieren. Im Widerspruch zu dieser Hypothese steht allerdings eine Vielzahl an Argumenten, warum die Modelle dennoch wertvoll sind und sie in der vorliegenden Arbeit Berücksichtigung fanden. Diese werden nachfolgend diskutiert. Die zweite und dritte logistische Regression haben im Omnibus-Test eine Signifikanz von  $X^2(17) = 35,853$ ,  $p = 0,005$  und  $X^2(27) = 73,036$ ,  $p < 0,001$ . Nagelkerkes  $R^2$  liegt bei 0,121 und 0,252. Der Hosmer-Lemeshow-

Test zeigt eine hohe Anpassungsgüte mit  $X^2(8) = 2,973$ ,  $p = 0,936$  und  $X^2(8) = 7,275$ ,  $p = 0,507$ . Die niedrige Sensitivität und gute Spezifität in der Klassifizierungstabelle können durch ein Ungleichgewicht der Gruppen entstanden sein, weil die Anzahl der positiven Fälle (z.B. klinische Schwangerschaft erreicht) viel geringer ist als die der negativen Fälle (nicht schwanger geworden). Das Modell kann dann dazu neigen, mehr negative Fälle korrekt zu klassifizieren, was zu einer hohen Spezifität führt. Dies kann jedoch die Fähigkeit des Modells beeinträchtigen, positive Fälle korrekt zu identifizieren, was in einer niedrigen Sensitivität resultiert. Die Auswahl und Qualität der Prädiktoren können ebenfalls ins Gewicht fallen, wenn ausschlaggebende Prädiktoren fehlen oder die hier vorhandenen Prädiktoren nicht stark genug mit der Zielvariable (sonografischer Nachweis intrauteriner Chorionhöhlen/ klinische Schwangerschaft) korrelieren und sogar gegebenenfalls irrelevant sind. Dies kann die Sensitivität ebenso beeinträchtigen. Vorstellbar ist es auch, dass das Modell durch zu viele Prädiktoren komplex wird und unwichtige Muster lernt (Überanpassung). Deshalb wurden acht logistische Regressionen gerechnet. Es wurde versucht, einen Kompromiss zwischen zu wenigen und zu vielen Prädiktoren zu finden. Zu spärliche Prädiktoren können zu einem Bias in der Vorhersage führen, da bedeutsame Prädiktoren nicht integriert wurden, die die abhängige Variable (klinische Schwangerschaft) prägen. Sind nicht genügend Daten vorhanden, also eine unzureichende Stichprobengröße, kann das Modell zufällige Muster als relevant interpretieren. Die beiden letztgenannten Punkte können dementsprechend ferner ein Grund dafür sein, dass das Modell nicht-schwangere Patientinnen zuverlässig als nicht-schwanger einstuft (hohe Spezifität), aber schwangere Patientinnen übersieht (niedrige Sensitivität). Eine Balancierung der Gruppen kann durch eine Stichprobenvergrößerung möglicherweise jedoch nicht realisiert werden. Die Anzahl der jeweiligen Patienten in den Gruppen wird steigen, allerdings voraussichtlich in einem ähnlichen Verhältnis zueinander, sodass weiterhin unbalancierte Gruppengrößen bestehen. Um mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eine Gruppenzugehörigkeit prognostizieren zu können (schwanger/ nicht schwanger), muss ein Trennwert definiert werden. Je nach Höhe des Trennwerts  $\rho^*$  entwickeln sich Sensitivität und Spezifität diametral und bilden häufig einen Kompromiss ab. Die Güte des Gesamtmodells wird jedoch nicht isoliert durch die Klassifizierungstabelle bestimmt, sondern auch durch die anderen oben genannten Kriterien, die in diesen Fällen erfüllt sind. Es besteht daher trotzdem ein Gesamtmodell, das die Daten adäquat abbilden kann und die Ergebnisse der Regressionen können zur inhaltlichen Bewertung herangezogen werden (vgl. Odermatt, 2023, S. 138 ff., vgl. Backhaus et al., 2023, S. 299 ff.).

In der Regressionsanalyse weisen in der dritten logistischen Regression t6 und t7, in der sechsten logistischen Regression t5 und t6 sowie in der siebten logistischen Regression t7 Multikollinearität auf und wurden mit Hilfe der Toleranz und des Varianzinflationsfaktor einer linearen Regression berechnet. Die Toleranz der betroffenen Werte liegt bei kleiner gleich 0,1 und der Varianzinflationsfaktor ist größer als 10. Es besteht eine kritisch zu hinterfragende Multikollinearität. Multikollinearität kann die Schätzungen der Regressionsparameter verzerren. Ein hoher Grad an Multikollinearität führt zu unzuverlässigeren Schätzungen. Das lineare Regressionsmodell basiert auf der Prämisse, dass die Regressoren nicht exakt linear abhängig sind. In unserem Modell haben

wir teilweise Multikollinearität festgestellt, was nicht ungewöhnlich ist, da empirische Daten immer ein gewisses Maß an Multikollinearität aufweisen (vgl. Backhaus et al., 2023, S. 122). Diese Multikollinearität könnte durch Fehlspezifikationen oder die natürliche Korrelation zwischen den Variablen verursacht worden sein. Inhaltlich ist es nachvollziehbar, dass ein Embryo, der beispielsweise mehr Zeit bis zum Erreichen des Vierzellstadiums benötigt als ein anderer vergleichbarer Embryo, auch eine verlängerte Entwicklungszeit bis zum Erreichen des nächsten Stadiums aufweist. Ein Bereinigen dieser Multikollinearität war nicht möglich und es besteht in keiner der Regressionen perfekte Multikollinearität. Trotz dieser geringen Multikollinearität bleiben die Regressionsparameter der bestmögliche lineare unverzerrte Schätzer. Die Standardfehler der betroffenen Variablen sind verhältnismäßig nicht erhöht. Multikollinearität ist zwar vorhanden, die hohe Anzahl an Beobachtungen konnte jedoch dazu beitragen, stabile Standardfehler zu gewährleisten, sodass die Präzision der Schätzungen durch Multikollinearität weniger stark beeinflusst wurde. Die Größe der Stichprobe hat also einen wesentlichen Beitrag zur Robustheit der Ergebnisse geleistet (vgl. Backhaus et al., 2023, S. 124 f.).

Multikollinearität ist ein Grund, warum acht logistische Regressionen in der vorliegenden Arbeit gerechnet wurden. Multikollinearität nimmt erfahrungsgemäß mit der Anzahl der unabhängigen Variablen im Modell zu. Da z.B. Werte wie  $t5t2$ ,  $t4int$ ,  $cc2$ ,  $cc3$ ,  $s2$  und  $s3$  aufgrund ihrer Natur Informationen mit anderen Variablen teilen, wird Multikollinearität im Modell wahrscheinlicher.  $t5t2$  und  $t4int$  wurden daher aus der Analyse ausgeschlossen.

Bei den longitudinalen Daten der morphokinetischen Parameter handelt es sich pro Patient um mehrere Beobachtungen in einem Zeitverlauf. Es wäre theoretisch denkbar, dass sich die Beobachtungen innerhalb eines Patienten möglicherweise ähnlicher sind als die Beobachtungen von verschiedenen Patienten, sodass eine Unabhängigkeit der Daten nicht mehr gegeben ist. Die von der logistischen Regression angenommene Varianz ist festgelegt, die Streuung ist in den Daten jedoch größer, als man erwartet. Dies wird in der Literatur als Overdispersion bezeichnet. Es gibt unterschiedliche Ansätze zur Lösung dieses Problems. Es kann beispielsweise ein neues Modell gerechnet werden mit dem Dispersionsparameter  $\phi$  als Störparameter. Praxisorientierte Werke betrachten es zum Teil nicht (vgl. Backhaus et al., 2023), während andere Autoren die Bedeutsamkeit akzentuieren, da es zu Verzerrungen der Standardfehler und damit einhergehend zu Signifikanzverschiebungen der Prädiktoren führen kann (vgl. Wilson and Lorenz, 2015, S. 57 ff.). Konsens finden die Standardlehrbücher hinsichtlich der Komplexität und Unsicherheit im Umgang mit Overdispersion (vgl. Kalisch and Meier, 2021, S. 51 ff., vgl. Stoetzer, 2020, S. 55 ff.).

## 6.1 Diskussion der signifikanten Parameter

### Maternales Alter

Das durchschnittliche Alter der Mutter liegt mit 36,47 Jahren biologisch gesehen in einem Bereich, der durch abnehmende Fertilität gekennzeichnet ist. Die fruchtbarsten Jahre einer Frau und somit eine optimale und homogene Fertilität ist in den frühen Zwanzigern gegeben und nimmt ab dem 30. Lebensjahr kontinuierlich ab. Es lässt sich eine negative Korrelation zwischen dem chronologischen Alter und der Spontankonzeptionswahrscheinlichkeit erkennen (vgl. Sozou and Hartshorne, 2012). Die Zahl der unregelmäßigen und anovulatorischen Zyklen nimmt ab ca. 30 Jahren stetig zu (vgl. Ritzinger, 2013). Diese Tatsache erklärt, warum ein eher geringer Teil des Patientinnenkollektivs unter 30 Jahre alt ist. In diesem Altersbereich sind Sterilität und Infertilität eher seltener. Hinzu kommt, dass das Durchschnittsalter der Mütter bei Geburt des 1. Kindes in den letzten Jahrzehnten eine zunehmende Tendenz zeigte und sich auch in den vorliegenden Daten widerspiegelt. Patientinnen, die eine Kinderwunschbehandlung in Anspruch nehmen, sind tendenziell älter (vgl. Bublak, 2022, S. 20). Die biologische Fruchtbarkeit einer Frau hängt wesentlich von der chromosomalen Integrität ihrer Eizellen ab, wobei überwiegend auftretende Aneuploidien als ein kritischer Faktor für eine reduzierte Fertilität gelten. Die gesellschaftliche Norm gibt hingegen vor, dass die Phase der beruflichen Qualifikation sich mit der reproduktiven Phase überschneidet. Reproduktion und Qualifikation werden deshalb häufig nacheinander realisiert und die Reproduktion steht im Gegensatz zur beruflichen Qualifikation zunächst an zweiter Rangordnung.

In der Darstellung durch den Boxplot lässt sich erkennen, dass es beim Alter der Mutter (siehe Abbildung 5) Unterschiede zwischen den Gruppen gibt. Tendenziell ist das durchschnittliche Alter der Mütter bei „SET not implanted“ und „DET not implanted“ höher als in den anderen beiden Gruppen. Dies deutet daraufhin, dass das Alter der Mutter einen prädiktiven Wert für die Implantationswahrscheinlichkeit bzw. den Implantationserfolg haben könnte. Da die Unterschiede recht gering sind, könnte dies auch auf den prädiktiven Wert zutreffen. Um die statistische Aussagekraft der Ergebnisse zu optimieren, müsste die in die Studie eingeschlossene Population erhöht werden. Die Verwendung des biologischen Alters der Mutter, das anhand von potenziellen Biomarkern ermittelt wird, anstelle des ausschließlich auf dem Geburtsdatum basierenden chronologischen Alters, könnte die prognostische Aussagekraft der vorliegenden Arbeit verbessern. Das biologische Alter könnte durch epigenetische Marker wie die DNA-Methylierung bestimmt werden, wobei zunehmende DNA-Methylierung Folge von Umweltfaktoren (z.B. Umweltverschmutzung oder Traumata) und Verhaltensweisen (z.B. Rauchen) ist (vgl. Lancaster et al., 2021, S. 1 f.). Ein differenzierterer Ansatz erlaubt es, die reproduktionsbiologischen Prozesse, die maßgeblich die Fruchtbarkeit beeinflussen, präziser zu erfassen. Dies führt möglicherweise zu einer höheren erklärten Varianz im Modell und mindert stochastische Fehlerquellen. Allerdings bedarf diese Hypothese einer weiteren empirischen Validierung, um methodische Limitationen auszuschließen.

Frauen in höherem Lebensalter haben eine reduzierte ovarielle Reserve. Die Anzahl punktierbarer euploider Eizellen korreliert invers mit steigendem Alter der Patientin (vgl. Ata et al., 2012). Die Anzahl von Embryonen von geringer Qualität nimmt zu (vgl. Navot et al., 1991). Die Wahrscheinlichkeit, dass aneuploide Eizellen ovulieren und zu aneuploiden Embryonen werden, steigt (vgl. Grøndahl et al., 2017). Dieser Effekt konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Je älter die Patientin wird, desto weniger Eizellen konnten punktiert und im Anschluss befruchtet werden. Auch bestätigt diese Arbeit die Hypothese, dass mit steigendem Alter der Patientin, die Östradiolserumlevel sinken (vgl. Wüster, 2021).

In Bezug auf den Implantationserfolg zeigt das Alter der Mutter in der logistischen Regression (als alleinige Prädiktorvariable) einen signifikanten Einfluss (jeweils  $p < 0,001$ ). Wird das Modell um mehrere Prädiktorvariablen in der logistischen Regression erweitert, verliert das Alter der Mutter seine statistische Signifikanz (außer in der zweiten logistischen Regression). Die Bedeutung geht verloren. Das Alter der Mutter hat keinen eigenständigen prädiktiven Wert mehr. Dies deutet darauf hin, dass der Einfluss des mütterlichen Alters in einem multivariaten Kontext entweder durch Zusammenhänge mit anderen Kovariaten mediiert oder durch potenzielle Interaktionen abgeschwächt wird. Durch den Einsatz eines multivariaten Modells wird die Aussagekraft der Analyse gesteigert, indem es den unabhängigen prädiktiven Beitrag jeder Variable klarer darstellt und so ein realistischeres Bild der determinierenden Faktoren liefert. Das Eintreten einer Schwangerschaft ist ein multifaktorielles Phänomen, das von zahlreichen biologischen und klinischen Parametern beeinflusst wird. Ein multivariater Ansatz spiegelt diese Komplexität besser wider als eine isolierte Betrachtung einzelner Prädiktoren.

Das in Abbildung 24 dargestellte Marginal Plot und die in den Tabelle 31 und Tabelle 32 aufgeführten Ergebnisse verdeutlichen den Einfluss des mütterlichen Alters auf den Implantationserfolg und die Blastozystenentwicklung. Dementsprechend zeigt sich anhand der Grafik (Abbildung 24) ein Trend, dass die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Implantation mit zunehmendem Alter der Mutter sinkt. Der graue Bereich um die Linie stellt das Konfidenzintervall, also die Schätzgenauigkeit dar. Der graue Bereich bei einem niedrigen Alter der Mutter ist groß, sodass die Schätzung hier ungenau ist. Die Ungenauigkeit der Schätzung ergibt sich durch wenig vorhandene Daten in diesem Altersbereich. Plausibel ist die geringe Schätzgenauigkeit in diesem Bereich dennoch, da Fertilitätsbehandlungen häufiger in höherem Alter als bei sehr jungen Frauen durchgeführt werden. Ebenso ist die Schätzgenauigkeit bei höherem Alter der Mutter sehr niedrig, da ähnlich wie bei jungen Patientinnen, die Patientenzahl abnimmt und damit die Vorhersage ungenauer wird. Zusammenfassend weist das mütterliche Alter eine erkennbare Tendenz hinsichtlich seines prädiktiven Werts auf. Da die Schätzgenauigkeit jedoch gering ist, lässt sich dieser Einfluss nicht abschließend bewerten. Nur durch prospektive Erhebungen mit größerer Fallzahl ließe sich der Einfluss des mütterlichen Alters belastbar beurteilen.

Die logistische Regressionsanalyse ermöglicht es, den prädiktiven Wert einer Variable auf eine abhängige Variable (zum Beispiel das Eintreten einer Schwangerschaft) einzuschätzen. In den dargestellten logistischen Regressionen wurden immer mehrere Prädiktoren zusammen auf eine

abhängige Variable hin untersucht. Im Vorfeld wurden diese Variablen erhoben und zum Teil jeweils einzelne logistische Regressionen (ein Prädiktor) auf die abhängige Variable durchgeführt. Dabei ergab sich beispielsweise für das Alter der Mutter eine partiell hohe Signifikanz ( $p < 0,05$ ). Es handelt sich um eine signifikante Scheinkorrelation. Der Zusammenhang, den die logistische Regression beschreibt, ist tatsächlich vorhanden. Es handelt sich hierbei aber nur um eine Scheinkausalität. Die Scheinkausalität entsteht durch eine dritte antezedierende Variable (intervenierende Variable), die einen kausalen Effekt auf die unabhängige und die abhängige Variable ausübt.

### Paternales Alter

Die Boxplot-Darstellung in Abbildung 6 zeigt neben der Altersverteilung auch einige statistische Ausreißerwerte nach oben, also Patienten, die schon ein höheres Lebensalter aufweisen. Die Kennzeichnung hilft, auffällige Datenpunkte zu identifizieren, die potenziell auf Mess- oder Eingabefehler oder aber auf tatsächliche, seltene Beobachtungen hinweisen können. In der vorliegenden Arbeit wurde dieser Sachverhalt analysiert. Es gilt zu betonen, dass SPSS standardmäßig keine Datenpunkte automatisch von der statistischen Analyse ausschließt, auch wenn sie als Ausreißer im Boxplot markiert sind. Sie geben lediglich den Hinweis auf ungewöhnliche Werte. Bevor die Ausreißerwerte inkludiert wurden, wurde die methodische und inhaltliche Plausibilität der Daten geprüft (Ausschluss von Messfehlern oder Eingabefehlern). Es wurde entschieden, die Ausreißerwerte in die Auswertung mit einfließen zu lassen. Begründet wird dies dadurch, dass die Väter nicht als Einzelpersonen in der Auswertung betrachtet werden, sondern sie gemeinsam mit der Partnerin als Paar in die Auswertung einfließen und dass Kinderwunschpatienten tendenziell ein höheres Alter aufweisen. Bis zu einem bestimmten Lebensabschnitt versucht man in der Regel, den Kinderwunsch eigenständig zu verwirklichen. Erweist sich dieser Ansatz über einen längeren Zeitraum als erfolglos, nehmen die Paare medizinische Unterstützung in Anspruch, was mit dem natürlichen Fortschreiten des Alters einhergeht. Die männliche Fertilität unterscheidet sich von der weiblichen. Bei der Geburt sind alle primären Oozyten der Frau angelegt (vgl. Lüllmann-Rauch, 2015b, S. 541 f.). Die Spermatogenese erfolgt kontinuierlich (vgl. Lüllmann-Rauch, 2015a, S. 517 ff.). Die transparente Darstellung der Ausreißerwerte führte somit zu einer vollständigen und nachvollziehbaren Illustration der Datengrundlage.

Die stark positive Korrelation zwischen dem Alter der Mutter und dem Alter des Vaters in der vorliegenden Arbeit unterstützt die Hypothese, dass Personen sich Partner in ähnlichem Alter suchen. Dabei wird angenommen, dass sich ein ähnliches Alter unterstützend auf die Beziehung auswirkt. Gründe hierfür sind nicht nur gesellschaftliche Normen, sondern allgemein die Annahme, dass vertretene Interessen und ideelle Werte bei ähnlicher Altersstruktur harmonieren (vgl. Adelman, 2021, vgl. Klein and Rapp, 2014). Die negative Korrelation zwischen dem paternalen Alter, dem AMH-Wert und der Anzahl befruchteter Eizellen ergeben sich aus dem zuerst

beschriebenen Sachverhalt. Mit steigendem maternalen Alter sinken AMH-Wert und die Anzahl befruchteter Eizellen (siehe Diskussion maternales Alter sowie AMH-Wert). In der logistischen Regression hat das paternale Alter keinen prädiktiven Wert auf den Schwangerschaftserfolg und die Entwicklung einer Blastozyste, auch wenn die Zeitpunkte der Entwicklungsstadien mit aufgenommen werden. Obwohl das Ergebnis in den logistischen Regressionen knapp nicht signifikant ist (insbesondere in der dritten logistischen Regression), sinkt die Erfolgswahrscheinlichkeit mit zunehmendem Alter des Vaters (Abbildung 29). Eine Studie zeigte, dass es bei einem paternalen Alter über 40 Jahren zu einer geringeren Schwangerschaftsrate kommt (vgl. de La Rochebrochard et al., 2006). In mehreren Studien wurde bei zunehmendem paternalen Alter ein negativer Zusammenhang in Bezug auf die Spermienqualität beschrieben (vgl. Sobreiro et al., 2005, vgl. Belloc et al., 2008, vgl. Belloc et al., 2014). Dem gegenüber steht, dass das paternale Alter keinen Einfluss auf die Qualität der Embryonen und der Schwangerschaftsrate im konventionellen IVF-Verfahren hat (vgl. Wu et al., 2015, vgl. Bellver et al., 2008). Jede ART-Behandlung stellt eine Abweichung von der physiologischen Befruchtung dar. Als Konsequenz muss in Betracht gezogen werden, dass ART-Behandlungen epigenetische Veränderungen in der DNA hervorrufen können. Das wurde in Studien bereits bestätigt (vgl. de Waal et al., 2015, vgl. Mani et al., 2020). Epigenetische Faktoren spielen eine Rolle bei der Spermatogenese, der Spermienreifung und dem Zusammenspiel zwischen Eizelle und Spermium (vgl. Tahmasbpour Marzouni et al., 2022). Eine erfolgreiche Befruchtung stellt eine Voraussetzung für das Entstehen einer Schwangerschaft dar (vgl. Amrani, 2023, S. 31 ff.).

### AMH-Wert

Das Anti-Müller-Hormon (AMH) wird in den Primär- und Sekundärfollikeln im Eierstock produziert. Während der Embryogenese im männlichen Phänotyp bewirkt es die Rückbildung des Müller-Gangs. Im weiblichen Organismus wird es zur Abschätzung der funktionellen ovariellen Reserve einer Patientin herangezogen und reguliert die Bereitstellung von frühen Follikeln im Ovar. Den Zenit erreicht der AMH-Wert um das 25. Lebensjahr und sinkt kontinuierlich ab (vgl. Seufert, 2023). Es unterliegt nur geringen intra- und interzyklischen Schwankungen (vgl. Brodin et al., 2013, S. 1108). In der Darstellung durch den Boxplot in Abbildung 7 lässt sich erkennen, dass der Median und die Streuung ähnlich sind. Dies ist ein erstes Indiz dafür, dass der AMH-Wert einen eher geringen prädiktiven Wert im Hinblick auf die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit hat. In den Boxplots aufgeteilt nach der Altersgruppe, erkennt man einen leichten Abwärtstrend des AMH-Wertes mit steigendem Alter der Mutter (insbesondere in SET und DET implanted), was wiederum vereinbar mit dem physiologischen Rückgang heranreifender Follikel im Ovar ist. Die stark negative Korrelation zwischen AMH-Wert und dem Alter der Mutter in der vorliegenden Arbeit wird durch die aktuelle Forschung bestätigt (vgl. Dewailly et al., 2014, vgl. Mitchell et al., 2023). Ebenso bestätigt diese Arbeit, dass AMH-Wert und die Anzahl der gewonnenen Eizellen positiv miteinander korrelieren, da der AMH-Wert einen Rückschluss auf die funktionelle ovarielle Reserve erlaubt (vgl.

Moolhuijsen and Visser, 2020). Klar unterschieden wird zwischen einem Pool ruhender Primordialfollikel und einem Pool wachsender Follikel. Nur wachsende Follikel produzieren und sezernieren AMH (vgl. Moolhuijsen and Visser, 2020). In der vierten und sechsten logistischen Regression beweist der AMH-Wert eine statistische Signifikanz bezüglich der Geburt eines Kindes. Der Regressionskoeffizient ist negativ. Anhand der Marginal Plots in Abbildung 33 und Abbildung 38 lässt sich mit steigendem AMH-Spiegel eine abnehmende prognostizierte Wahrscheinlichkeit für eine Geburt erkennen. In der Literatur ist der prädiktive Wert hinsichtlich des AMH-Wertes auf die Geburt strittig. In der Studie von Brodin et al. hatten Patientinnen mit höheren AMH-Spiegeln eine bessere Chance auf eine Lebendgeburt (vgl. Brodin et al., 2013, S. 1112). Kongruent zur vorliegenden Arbeit wurde das AMH zu Beginn der Behandlung bestimmt. Eine Selektion bezüglich der Vorerkrankungen und Dauer der Infertilität fand nicht statt. Allerdings wurden nur Patientinnen bis 42 Jahre in die Studie eingeschlossen. Isoliert betrachtet werden kann die Tatsache, dass ausschließlich nach dem langen GnRH-Agonistenprotokoll stimuliert wurde, welches in der vorliegenden Arbeit 19 Mal (siehe Tabelle 16) zum Einsatz kam (vgl. Brodin et al., 2013, S. 1108 f.). Forscher konnten in einer Publikation aus dem Jahr 2023 eruieren, dass das AMH ein unabhängiger Prädiktor für einen oder mehr als einen euploiden Embryo war. Das AMH verlor jedoch seinen prädiktiven Wert in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit für eine Lebendgeburt, nachdem mit Hilfe der Präimplantationsdiagnostik ein euploider Embryo detektiert worden war (vgl. Li et al., 2023, S. 5 f.). In der siebten logistischen Regression hat AMH einen prädiktiven Wert auf die Entwicklung zur Blastozyste. Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung zur Blastozyste steigt um circa 26 % (positives Vorzeichen des Regressionskoeffizienten). Einige Studien konnten bereits einen Zusammenhang zwischen dem steigenden AMH und einer Entwicklung zur Blastozyste feststellen (vgl. Gilbert et al., 2010, vgl. De Conto et al., 2015). Andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die Höhe des AMH-Spiegels mit Anzahl euploider Embryonen korreliert, jedoch keinen Einfluss auf die Entwicklung zur Blastozyste hat (vgl. Poyatos et al., 2019).

Zur Abschätzung der ovariellen Reserve wurde in dieser Studie das Alter der Mutter und der AMH-Wert herangezogen. Insbesondere FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) und AFC (Anzahl antraler Follikel), der die Anzahl an Follikeln mit einer Größe von 2-10 mm im rechten und linken Ovar misst, sind von Bedeutung für die Abschätzung der ovariellen Reserve. Während AMH und AFC mit zunehmendem Alter sinken, steigt FSH (vgl. Stiller, 2021). AFC wurde in dieser Studie nicht als Biomarker erhoben und eine Bewertung ist anhand des AFC in der vorliegenden Arbeit nicht möglich. Zur Abschätzung der ovariellen Reserve gilt die kombinierte Betrachtung von AMH und AFC der solitären Parameterbetrachtung als überlegen (vgl. Shahrokh Tehraninezhad et al., 2016). Die ovarielle Reserve spielt eine entscheidende Rolle für den Erfolg einer ART. Aber welche potenziellen Konsequenzen trägt eine ART in Bezug auf die ovarielle Reserve für spätere Behandlungen in sich? Bei einer ovariellen Hyperstimulation werden mitunter mehr als ein Follikel pro Zyklus zum Heranreifen gebracht. Es stellt sich die Frage, ob die ovarielle Reserve durch wiederholte Stimulationen abnimmt. Dieser Fragestellung widmeten sich Forscher im Jahr 2008 und kamen zu dem Fazit, dass die Ovarreserve nicht durch wiederholte Stimulationen abnimmt

(vgl. Elder et al., 2008). Die natürliche Selektion während der Rekrutierungszeit bedingt, dass sich nur ein dominanter Follikel entwickeln kann, die anderen sich entwickelnden Follikel atresieren. Wird beispielsweise ausreichend FSH zur Verfügung gestellt, können auch die eigentlich untergeordneten Follikel heranreifen. Somit werden keine zusätzlichen Follikel „verbraucht“, sondern nur die Follikel genutzt, die sowieso rekrutiert worden wären (vgl. Ludwig, 2020). Dennoch zeigt sich bei der Anzahl punktierbarer Oozyten eine abnehmende Tendenz, je mehr Zyklen durchlaufen werden (vgl. de Boer et al., 2004). Diese Beobachtung lässt folgende Schlussfolgerung zu. Es kommt bei wiederholten Stimulationen nachweislich zu einem Verbrauch an punktierbaren Oozyten, bedingt durch das zunehmende chronologische Alter der Patientin und nicht durch zusätzliche Konsumation von Oozyten durch die Hyperstimulationstherapie (vgl. Luk and Arici, 2010). Da in dieser Arbeit nur der jeweils erste Zyklus einer Patientin (im Erhebungszeitraum) mit IVF- oder ICSI-Behandlung während des Erhebungszeitraumes berücksichtigt wurde, kann keine Aussage zu den Auswirkungen einer ART auf die ovarielle Reserve getroffen werden. Folgezyklen bereits bekannter Patienten sollten in zukünftige Analysen einbezogen werden.

#### Östradiolwert zwischen dem 10. und 12. Zyklustag (E2)

In der Darstellung durch den Boxplot in Abbildung 9 ist erkennbar, dass der Median und die Streuung ähnlich sind. Dies ist ein erstes Indiz dafür, dass der Östradiol-Wert einen eher geringen prädiktiven Wert im Hinblick auf den Implantationserfolg hat. Die Intention war es, zu bestimmen, ob die Höhe des Östradiolwertes zum Zeitpunkt des Auslösens der Ovulation einen prädiktiven Wert in Bezug auf die Schwangerschaft, Geburt und Blastozystenentwicklung hat. Der Östradiolwert ist in dieser Studie zum Zeitpunkt des Ovulationsauslösens geprüft worden. Er spiegelt damit lediglich einen einzigen Zeitpunkt wider und verändert sich nach der Ovulation und im Rahmen einer Konzeption sukzessive. Einen prädiktiven Wert bezüglich der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit konnte in der vorliegenden Arbeit nicht eruiert werden. In Anbetracht der vierten, fünften und sechsten logistischen Regression hat der Östradiolwert eine durchgehende statistisch signifikante Bedeutung. Der Regressionskoeffizient ist negativ und anhand Abbildung 34, Abbildung 37 und Abbildung 39 kann mit steigenden Östradiolspiegeln zum Zeitpunkt der Ovulationsinduktion eine geringere prognostizierte Wahrscheinlichkeit für eine Geburt abgelesen werden. Im Konsens dazu fanden Morales et al. ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied der Östradiolspiegel am Tag der Ovulationsauslösung hinsichtlich der Schwangerschaftsrate. In Bezug auf die Lebendgeburtenrate lieferte Östradiol keine Evidenz für einen systematischen Einfluss (vgl. Morales et al., 2021, S. 448 f.). Die Patientinnen waren zwischen 18 und 56 Jahren alt und mit 181 untersuchten Fällen zwischen 2010 und 2018 ist die Stichprobengröße kleiner. Hinsichtlich des verwendeten IVF-Verfahrens (konventionell oder Timelapse; Kultivierungsdauer; Anzahl transferierter Embryonen) lagen keine detaillierten Angaben vor (vgl. Morales et al., 2021, S. 447 f.). Prasad et al. hingegen konnten einen prädiktiven Wert von höheren Östradiolspiegeln am Tag der Ovulationsinduktion hinsichtlich der Schwangerschaftsrate feststellen. Eine potenzielle

Prädiktion auf die Geburt wurde nicht untersucht (vgl. Prasad et al., 2014, S. 204 f.). Das Ergebnis muss in den richtigen Kontext eingeordnet werden, da relevante systemische Erkrankungen oder Endokrinopathien, eine schwere Form der Endometriose, Pathologien der Gebärmutter oder Ovarien zu den Ausschlusskriterien der Studie gehörten. Patientinnen mit einem zurückliegendem IVF-Zyklus, in dem ein ungenügendes ovarielles Ansprechen oder ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom beobachtet werden konnte, wurden nicht mit eingeschlossen (vgl. Prasad et al., 2014, S. 203). Die Verallgemeinerung der Ergebnisse auf das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit ist demnach eingeschränkt. Die Studie von Mackens et al. konnten bei Serumöstradiolspiegeln, gemessen in der Zyklusmitte, keinen prädiktiven Wert auf die Lebendgeburtensrate eruieren. Sie fanden heraus, dass Patientinnen mit Östradiolspiegeln  $\leq 144 \mu\text{g/ml}$  in der späten proliferativen Phase teilweise ein weniger hoch aufgebautes Endometrium besaßen (vgl. Mackens et al., 2020, S. 6 f.). Mit 1222 Patientinnen ist die Studie deutlich größer. Die Patientinnen erhielten aufgrund der im konventionellen Schema kryokonservierten Embryonen eine Estradiolvaleratsubstitution bis zur Lutealphase (vgl. Mackens et al., 2020, S. 1 ff.). Mit 34 Kryokonservierungszyklen und 399 Frischzyklen (siehe Tabelle 9) ist die Studienpopulation in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zur Studie von Mackens et al. damit unterrepräsentiert. Ob die routinemäßige Überwachung des Östradiolspiegels in der Zyklusmitte eine Schwangerschaft oder eine Lebendgeburt sicher prognostizieren kann, ist daher ungewiss. Die Korrelationsanalyse zeigte signifikante Korrelationen mit dem AMH, der Anzahl gewonnener Eizellen und dem Alter der Mutter. Entsprechend eignet sich der Östradiolwert zu diesem Zeitpunkt, um die mögliche „Eizellausbeute“ zu prognostizieren, denn das AMH wird vorwiegend von den antralen Follikeln produziert. Der negative Zusammenhang zwischen Östradiolspiegel und zunehmendem Alter der Mutter symbolisiert die abnehmende Potenz der Ovarien zur Hormonproduktion. Die Östradiolproduktion der Granulosazellen bestimmt zu einem großen Teil die Östradiolserumspiegel (vgl. Chauvin et al., 2022). Die gemessenen Östradiolspiegel symbolisieren das Ansprechen der Granulosazellen auf die Stimulation und sind ein indirekter Marker für die Effektivität der zellulären Reaktion.

### Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)

Die Bestimmung des TSH-Serumspiegels gehört standardmäßig zur endokrinologischen Routinediagnostik bei Kinderwunschpatientinnen (vgl. Amrani et al., 2023). Die Ursache ungeklärter Infertilität kann zum Teil aufgrund erhöhter TSH-Serumspiegel erklärt werden (vgl. Fazeli and Lee, 2018). Das Thyreoidea-stimulierende Hormon ist essenziell für einen physiologischen Menstruationszyklus, die Follikulogenese, die Aufrechterhaltung des Östrogen- und Androgenhaushalts und die funktionelle Ausreifung des Endometriums, da sich TSH-Rezeptoren auf den Granulosazellen, dem ovariellen Stroma und dem Endometrium befinden (vgl. Krassas, 2000, vgl. Aghajanova et al., 2011, vgl. Zhang et al., 2023, vgl. Mintziori et al., 2016). Eine kontinuierliche Kontrolle des TSH-Wertes sollte während der Schwangerschaft erfolgen. Die internationale Leitlinie des Praxisausschusses der Amerikanischen Gesellschaft für

Reproduktionsmedizin empfiehlt einen TSH-Wert im normalen laborinternen Referenzbereich und bei der Behandlung mit Levothyroxin idealerweise einen TSH-Wert unter 2,5 mU/l (vgl. American Society for Reproductive Medicine (ASRM), 2015). Es wurden bei TSH-Serumspiegeln über dem Referenzbereich von 0,5 – 4,5 mU/l eine höhere Rate an verminderter Fertilität, Fehlgeburten und Frühgeburten dokumentiert (vgl. Lee et al., 2020, vgl. Maraka et al., 2018, vgl. Jølving et al., 2019). Basierend auf retrospektiven Studien wurden bei IVF/ICSI-Behandlungen bei Patientinnen mit einem TSH-Wert unter 2,5 mU/l höhere Schwangerschaftsraten beobachtet (vgl. Pelliccione et al., 2018, vgl. Fumarola et al., 2013). Schwankungen innerhalb des Normalbereichs zwischen 0,5 – 4,5 mU/l gehen jedoch nicht mit negativen Auswirkungen auf die Schwangerschafts- und Geburtenrate einher, wie eine Studie bewies (vgl. d'Assunção et al., 2022). In der vorliegenden Arbeit finden sich kaum TSH-Werte (Spannweite 0,02 bis 5,12, siehe Tabelle 13) außerhalb der definierten Norm und der Mittelwert sowie Median liegen nah beieinander (1,39 und 1,26 mU/l). Es kann von einer symmetrischen Verteilung ausgegangen werden. Die dokumentierten Extremwerte haben daher nur einen geringen Einfluss auf die zentrale Tendenz (siehe Abbildung 53), sodass hierbei keine oder nur geringe Therapieanpassungen im Rahmen der Kinderwunschbehandlung nötig sind. In den logistischen Regressionen konnte für den TSH-Wert kein prädiktiver Wert hinsichtlich des Einflusses auf eine Schwangerschaft oder die Blastozystenentwicklung abgegrenzt werden. Kritisch zu hinterfragen ist außerdem die punktuelle Erhebung des Laborwertes. Sie bildet einen einzigen Zeitpunkt ab, der sich im Rahmen dieser Studie meist zu Konsultationsbeginn befand. Insbesondere TSH ist einer zirkadianen Rhythmik ausgesetzt und kann individuell schwanken (vgl. Bachmann, 2022). Daher eignet sich eine TSH-Kontrolle zu einem singulären Zeitpunkt zur überblickhaften Querschnitts-Kontrolle der Schilddrüsenfunktion, ist für exakte Prognoseberichte jedoch zu ungenau.

#### Anzahl gewonnener Eizellen

Die Anzahl der gewonnenen Eizellen muss unter Einbeziehung des Stimulationsprotokolls betrachtet werden. Bei einem Verfahren mit milder Stimulation, wie zum Beispiel bei einem Natural Cycle Zyklus stellt eine niedrige Anzahl an gewonnenen Eizellen ein physiologisches Ansprechen dar. Ein gutes Ansprechen bei einer Stimulationsbehandlung nach konventionellem Schema hingegen zeichnet sich durch eine hohe Anzahl an gewonnenen Eizellen aus. Bei den 12,01 % mit einer milden Stimulation konnten im Durchschnitt 4,85 Eizellen gewonnen werden. Bei den 87,99 % mit einer Stimulationsbehandlung nach konventionellem Schema (GnRH-Antagonist, GnRH-Agonist (lang)/(kurz) siehe Tabelle 17) konnten im Durchschnitt 10,44 Eizellen punktiert werden. Eine gesonderte Auswertung erfolgte in Bezug auf das verwendete Stimulationsprotokoll (GnRH-Antagonist, GnRH-Agonist (lang)/(kurz), Natural Cycle). Die signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen GnRH-Antagonist, GnRH-Agonist (lang) und der Natural Cycle Stimulation lässt die Aussage zu, dass die Patientinnen ein adäquates Ansprechen auf die jeweilige kontrollierte ovarielle Stimulation zeigten. Im Vergleich wurden etwa 5,61 Eizellen weniger in der Natural Cycle

Stimulation (im Gegensatz zur GnRH-Antagonisten-Stimulation) und etwa 5,31 Eizellen weniger in der Natural Cycle Stimulation (im Gegensatz zur GnRH-Agonisten-Stimulation des langen Protokolls) gewonnen (siehe Ergebnisse). Die fehlende statistische Signifikanz in der Stimulationsgruppe mit GnRH-Agonisten im kurzen Protokoll wird vermutlich durch eine zu geringe Stichprobengröße verursacht.

GnRH-Antagonistenprotokolle haben eine ähnlich hohe Effizienz wie GnRH-Agonistenprotokolle, reduzieren aber das Risiko eines OHSS (vgl. Gudermann, 2014). Sie konnten sich in den letzten Jahrzehnten zunehmend aufgrund der kürzeren Behandlungsdauer und des geringeren endogenen Gonadotropinverbrauchs mit einer geringeren Nebenwirkungsrate durchsetzen (vgl. Gudermann, 2014). Zu bedenken sind die höheren derzeitigen Kosten. Inzwischen arbeiten Forscher an der Möglichkeit, GnRH-Rezeptorantagonisten oral anwenden zu können. Die nichtpeptidischen GnRH-Rezeptorantagonisten wie zum Beispiel Elagolix und Relugolix können bereits oral eingenommen werden (vgl. Felberbaum et al., 2020, vgl. Hamada et al., 2022). Die peptidischen GnRH-Rezeptorantagonisten sind nicht oral verfügbar (z.B. Cetrorelix und Ganirelix). Bei der Wahl des passenden Therapieschemas müssen die individuellen Voraussetzungen und Wünsche der Patienten berücksichtigt werden. Bei Patientinnen, die aufgrund ihrer religiösen Überzeugungen eine gezielte Auswahl der Embryonen ablehnen, wird in der Praxis vermehrt auf NC-IVF-Verfahren zurückgegriffen. Kommt es bei einer klassischen IVF zu einer nur geringen Reaktion, ist die NC-IVF eine Option. Ebenso eignet sich die NC-IVF bei jüngeren Patientinnen oder Patientinnen mit eingeschränkter Ovarreserve. Das Alter spielt auch hier eine entscheidende Rolle. So wird die konventionelle IVF bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Alter bevorzugt, da die Zeit bis zum Schwangerschaftseintritt hier in der Regel kürzer ist (vgl. von Wolff and Magaton, 2020). Weitere Vorteile der NC-IVF sind der geringere psychologische Stress, die geringeren Kosten und ein geringerer zeitlicher Aufwand (vgl. Sunkara et al., 2016, vgl. Haemmerli Keller et al., 2018, vgl. von Wolff and Stute, 2021). Bei der NC-IVF sind häufig mehrere Zyklen notwendig bis zum Schwangerschaftseintritt. Vergleichbar sind drei Zyklen der NC-IVF mit einem konventionellen Zyklus (vgl. von Wolff et al., 2014). Obwohl die Kosten der NC-IVF geringer ausfallen, ist ein NC-IVF-Zyklus äquivalent abrechenbar mit einem konventionellen IVF-Zyklus. Das Kostenerstattungsprinzip orientiert sich am konventionellen Verfahren (vgl. von Wolff and Magaton, 2020).

Die in dieser Arbeit ermittelte positive Korrelation ( $r = 0,300$ ) zwischen der Anzahl gewonnener Eizellen und dem Serumöstradiolwert entspricht den Literaturangaben. Die Granulosazellen der sich entwickelnden antralen Follikel produzieren FSH-abhängig Östradiol (vgl. Chauvin et al., 2022). Je mehr Follikel, desto mehr Östrogen wird produziert, um die Follikulogenese zu unterstützen. Die vorliegende Untersuchung liefert keine eindeutigen Erkenntnisse zum prädiktiven Wert des SHBG-Spiegels. Es konnte kein prädiktiver Wert bezüglich der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit abgegrenzt werden. Einen prädiktiven Prognosewert scheint SHBG bei Patientinnen ohne PCO-Syndrom bezüglich des Ansprechens der Ovarien auf die

kontrollierte Stimulation (positive Korrelation) zu haben, wie eine Studie zeigte. Zusätzliche Informationen über die SHBG-Serumspiegel in Bezug auf den Schwangerschaftsverlauf konnten nicht ermittelt werden (vgl. Zhai et al., 2021).

Zahlreiche externe Einflussfaktoren (Lebensumstände) modulieren den SHBG-Spiegel und mindern damit seine Eignung als Prädiktor. Nach einer vorangegangenen Therapie mit oralen Kontrazeptiva können die SHBG-Spiegelhöhe noch langfristig nach dem Absetzen erhöht bleiben (vgl. Panzer et al., 2006). Ebenso kann SHBG durch Lebersynthesestörungen und durch Störungen des Blutzuckerspiegels verändert werden (vgl. Biernacka-Bartnik et al., 2022, vgl. Laurent et al., 2016).

Es gab im T-Test keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl gewonnener Eizellen in der Gruppe, in der das Blastozystenstadium erreicht wurde und der Kontrollgruppe, in der das Blastozystenstadium nicht erreicht wurde ( $t(341) = -0,847$ ,  $p = 0,397$ ). Dies deutet darauf hin, dass die Anzahl der gewonnenen Eizellen möglicherweise keinen direkten Einfluss auf das Erreichen des Blastozystenstadiums hat. Das Blastozystenstadium ist von Interesse, da in vorherigen Studien gezeigt wurde, dass die Kultur bis zum Blastozystenstadium in IVF-Zyklen die Schwangerschaftsrate erhöht, sofern im Vorfeld ausreichend Embryonen punktiert und fertilisiert werden konnten (vgl. Gardner et al., 1998). Es besteht zu jedem Zeitpunkt das Risiko, dass der Behandlungszyklus abgebrochen werden muss, weil sich nicht genügend Embryonen zu Blastozysten entwickelt haben. Dies resultiert in den meisten Fällen aufgrund zu wenig verfügbarer fertilisierbarer Eizellen.

### Fertilisierungsrate

Bei einer gesamten Fertilisierungsrate von 69,29 % kann im Vergleich zum DIR mit 65,6 % nach ICSI und 55,5 % nach IVF anhand des Jahrbuchs 2023 von einer guten Fertilisierungsrate ausgegangen werden (vgl. Deutsches IVF-Register e.V. (DIR), 2024a, S. 37). Die DIR-Jahrbücher betrachten jeweils das Vorjahr. Im internationalen Vergleich empfiehlt die britische Association of Clinical Embryologists bei Frauen unter 40 Jahren (mit mindestens drei entnommenen Eizellen) eine 2-Pronukleus-Stadium-Rate von über 65 % bei einer ICSI anzustreben. Zahlreiche Studien belegen, dass die ICSI eine durchschnittliche Fertilisierungsrate von 70 % erzielt (vgl. ESHRE Special Interest Group of Embryology Alpha Scientists in Reproductive Medicine, 2017, S. 5). Die Fertilisierungsrate in den Auftauzyklen wurde in dieser vorliegenden Arbeit aus dem jeweils vorausgegangenen Zyklus mit Eizellpunktion berechnet. Der Einfluss von verschiedenen Faktoren auf die Fertilisierungsrate wurde insbesondere deswegen nur marginal untersucht, da für eine erfolgreiche Fertilisierung 50% von der männlichen Seite beeinflusst werden. Es wurde stattdessen die Anzahl der gewonnenen Eizellen als zu untersuchende Variable erkannt. Für die vorliegende Untersuchung wurde der männliche Einfluss ausschließlich über das paternale Alter operationalisiert. Weitere fertilitätsrelevante Faktoren wie

z.B. die Spermienqualität mit relevantem Einfluss auf die Fertilisierungsrate (vgl. Villani et al., 2022, S. 315 ff.) wurden empirisch vom MVZ Kinderwunsch am Welfenhof erhoben. Sie gehörten nicht zum definierten Studiendesign. Unter Berücksichtigung eines annähernd gleichen Anteils männlicher und weiblicher Beiträge (jeweils ca. 50 %) erscheint der Einfluss der weiblichen Hormonspiegel auf die Fertilisierungsrate vergleichsweise reduziert.

### $\beta$ -hCG

Der plazentare Synzytiotrophoblast produziert das  $\beta$ -hCG nach Eintreten der Konzeption. Es regt das Corpus luteum zur Differenzierung in das Corpus luteum graviditatis an und ist für die Aufrechterhaltung der Gravidität verantwortlich, bis die Plazenta nach dem luteroplazentaren Shift Progesteron in ausreichender Menge selbst produzieren kann (vgl. Sonntag, 2020). Somit stellt die Messung des  $\beta$ -hCG-Spiegels im Urin und Serum eine etablierte Möglichkeit zur Detektion einer Gravidität dar. Das wurde auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt ( $p < 0,001$  siehe Tabelle 25).  $\beta$ -hCG kann laut diesen Daten statistisch hoch signifikant eine Schwangerschaft prognostizieren. Es hat dementsprechend einen hohen (erwartbaren) prädiktiven Wert für Frauen, die physiologisch (unter den entsprechenden Voraussetzungen) dazu in der Lage sind, eine Schwangerschaft zu empfangen. Nichtsdestotrotz ist es von Relevanz, da  $\beta$ -hCG auch erhöht sein kann, obwohl keine intrauterine Schwangerschaft vorliegt. Von Bedeutung sind hier die ektopische Schwangerschaft (Extrauterin gravidität), eine kritische Frühgravidität (bereits abortiert), Blasenmole, Chorionkarzinom oder Ovarialkarzinom. Insbesondere die ektopische Schwangerschaft oder gestörte Frühgravidität sind die wichtigsten Differentialdiagnosen einer  $\beta$ -hCG-Erhöhung. Einige deutlich erhöhte  $\beta$ -hCG-Werte konnten in den Gruppen, in denen keine intrauterine Schwangerschaft eingetreten ist, dokumentiert werden (siehe Abbildung 55 im Anhang). Daher ist die nachfolgende Sonografie unabdingbar. Die Blasenmole als Differentialdiagnose ist zu vernachlässigen, da die Befruchtung der Eizelle extrakorporal erfolgt und die korrekte Befruchtung dokumentiert bzw. bei der Kultivierung überprüft wird. Auch Chorionkarzinome und Ovarialkarzinome sind zu vernachlässigen, da das Auftreten von Malignomen (auch nicht-gynäkologischer) im Zeitraum der Kinderwunschbehandlung als zufällig zu erachten ist. Differentialdiagnostisch präsentiert sich eine biochemische Schwangerschaft als ein frühes Transitionsstadium zwischen erfolgreicher Einnistung und Verlust embryonaler Strukturen. Zwar synthetisiert das Trophoblastengewebe humanes Choriongonadotropin, sonografisch lässt sich jedoch keine embryonale Anlage darstellen. Charakteristisch ist ein moderater hCG-Anstieg mit anschließendem Abflachen der Serumspiegel, der sich deutlich von der Wachstumsdynamik intakter Schwangerschaften unterscheidet (vgl. Feil, 2023, S. 95, vgl. Korell, 2017, S. 125). In der Hierarchie der Ätiologie sekundär, jedoch pathophysiologisch zu berücksichtigen ist die Tatsache, dass bei einer ART zur Ovulationsauslösung und zur Sicherung der Gelbkörperfunktion ggf. humanes Choriongonadotropin (Lutealphasenunterstützung) appliziert wird. In Anbetracht der pharmakokinetischen Halbwertszeit von 31–36 Stunden lassen sich selbst zwei Wochen nach der letzten Injektion noch verbliebene hCG-Reste im Serum nachweisen (vgl. Griesinger, 2020, S. 133

f.). Folglich können Patientinnen, die kurz vor dem Embryotransfer hCG erhalten haben, eine persistierende, wenngleich abfallende hCG-Kurve aufweisen, ohne dass tatsächlich eine Nidation stattgefunden hat. Um residuale exogene hCG-Spiegel von der physiologischen Dynamik einer sich etablierenden embryonalen Anlage zu differenzieren, sollte die initiale hCG-Kontrolle nicht vor dem zwölften Tag nach der letzten Injektion stattfinden (vgl. Damewood et al., 1989, S. 398 ff.) bzw. eine Sonografie erfolgen. Die Langzeitfolgen von der kontrollierten ovariellen Stimulation auf das Auftreten von malignen Erkrankungen könnte im Rahmen eines Langzeit-Follow-Ups überprüft werden. Von besonderem Interesse wäre außerdem die Forschung nach einem gesonderten laborchemischen Biomarker, der zwischen intrauteriner und ektoper Schwangerschaft differenzieren kann.

### Gesamttestosteron

Die laboratorische Bestimmung der Androgene, meist zu Beginn einer Konsultation, gehört zum Basismonitoring in der endokrinologischen Diagnostik bei Patientinnen. Das biologisch bedeutsamste Androgen ist das Testosteron (vgl. Seufert, 2023, S. 9). Auffällig im Histogramm ist, dass die Mittelwerte sich auf einem ähnlichen Niveau innerhalb des Referenzbereiches (0,12-0,6  $\eta$ mol/l) einpendeln. Dies deutet an, dass die hormonellen Voraussetzungen für eine erfolgreiche IVF günstig sind. Androgene fördern die Ausbildung von FSH-Rezeptoren auf den Granulosazellen und damit indirekt die Follikulogenese (vgl. Weil et al., 1999, S. 2954). Testosteron kann somit ein zusätzlicher Marker für das zu erwartende ovarielle Ansprechen sein (vgl. Sun et al., 2014, S. 832). In dieser vorliegenden Studie konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gesamttestosteron-Spiegel und der Anzahl gewonnener Eizellen beobachtet werden (siehe Tabelle 47). Die Streuung in den Gruppen, in denen eine Schwangerschaft eintrat (SET und DET implanted) ist kleiner als in den Gruppen, in denen keine Schwangerschaft eintrat (SET und DET not implanted). Außerdem zeigen die Gruppen SET sowie DET not implanted deutlich mehr Ausreißer nach oben, also mit zu hohen Gesamttestosteronserumlevels außerhalb des Referenzbereiches. Hyperandrogenämie isoliert stellt jedoch nicht die Diagnose eines PCO-Syndroms. Die logistische Regression zeigte ein statistisch auffälliges Ergebnis. Durch das Odds (Ex(B) = 0,002) sinkt die Wahrscheinlichkeit mit Zunahme des Serumtestosteronlevel um eine Einheit, schwanger zu werden (keine Kausalität). Daneben bestehen eine Reihe von Confoundern (Alter etc.), die das Ergebnis beeinflussen können. Studien untersuchten den Effekt vom Serumtestosteronlevel auf IVF-Behandlungen (vgl. Frattarelli and Gerber, 2006). Patientinnen mit reduzierter ovarieller Reserve haben im Vergleich zu Frauen mit normaler ovarieller Reserve niedrigere Serumtestosteronspiegel (vgl. Gleicher et al., 2013). In der vorliegenden Arbeit konnte keine statistisch auffällige Korrelation zwischen Testosteronserumlevel und AMH (als Marker für die ovarielle Reserve) nachgewiesen werden. Um eine bessere Aussage zwischen ovarieller Reserve und Testosteronserumspiegel treffen zu können, müssen auch andere Marker für die ovarielle Reserve (zum Beispiel AFC, FSH oder Alter) mit einbezogen werden. Bei Patientinnen,

bei denen das Ovar ungenügend auf die Therapie reagierte, führte exogen appliziertes Testosteron zu erfolgreicherer IVF-Behandlungen (vgl. Steckler et al., 2005). Androgenrezeptoren finden sich auf der Oberfläche von Granulosazellen antraler Follikel, sodass die Funktion der Granulosazellen direkt durch die Androgenserumkonzentration beeinflusst wird (vgl. Garcia-Velasco et al., 2012). Es scheint außerdem einen Zusammenhang zwischen der Androgenwirkung und der Ausbildung von Insulin-like-growth-factor-1-Rezeptoren auf Granulosazellen zu geben (vgl. Steffensen et al., 2018). Wiederum Insulin-like-growth-factor-1 und FSH beeinflussen die Follikulogenese (vgl. Costermans et al., 2019, vgl. Hsueh et al., 2015). Hyperandrogenämie als anderes Extrem steht in Zusammenhang mit dem PCO-Syndrom und einer häufigen Ursache für verminderte Fertilität im reproduktiven Alter der Frau (vgl. Kim and Choi, 2019). Das PCO-Syndrom ist die häufigste endokrine Störung von Frauen im gebärfähigen Alter und hauptverantwortlich für Hyperandrogenämie und Oligo- bis Anovulation (vgl. Norman et al., 2007). Nach der Rotterdam-Klassifikation ist Hyperandrogenämie eines der drei Kriterien neben ovulatorischer Dysfunktion und dem PCO-typischen Ultraschallbefund (höhere Menge an Follikeln in allen Entwicklungsstadien) (vgl. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004). Durch Hyperandrogenämie kommt es zum Follikelkompetenz-Remodeling (vgl. Gleicher et al., 2011). In der vorliegenden Arbeit konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Serumspiegeln bei den Patientinnen mit und ohne PCOS nachgewiesen werden. Dennoch war das arithmetische Mittel bei Patientinnen mit PCOS höher als bei Patientinnen ohne PCOS, lag aber noch im Referenzbereich (0,12-0,6  $\eta$ mol/l). Beim PCO-Syndrom kann nach der Rotterdam-Klassifikation Hyperandrogenämie vorliegen. Die Tendenz, dass in der PCO-Gruppe leicht höhere Serumlevel gemessen wurden (ohne pathologische Relevanz) ist mit der Tendenz zur Hyperandrogenämie vereinbar. Nicht berücksichtigt wurde, wann die Diagnose des PCO-Syndroms gestellt wurde. Daher ist unklar, wie viele therapeutische Interventionen die jeweilige Patientin bereits durchlaufen hat und wie sich diese mögliche Therapiekonzepte auf die Höhe des Testosteronspiegels ausgewirkt haben. Da das Ergebnis zwischen den Gruppen statistisch nicht auffällig war und der Mittelwert bei den Patientinnen mit PCOS innerhalb des Referenzbereiches lag, könnten erfolgreiche Therapieversuche den Testosteronspiegel auf ein normales Niveau gesenkt haben. Ebenso wurde untersucht, ob sich der AMH-Wert in der Gruppe der Patientinnen mit PCOS und ohne PCOS statistisch signifikant unterscheidet. Es konnte allerdings kein belastbarer Effekt nachgewiesen werden, dennoch liegt der mittlere AMH-Wert bei Patientinnen mit PCOS im Gegensatz zu der Gruppe ohne PCOS höher. Diese Tatsache ist mit dem aktuellen Stand der Literatur vereinbar (vgl. Dewailly et al., 2014).

AMH wird insbesondere von den präantralen und antralen Follikeln produziert. Der Anstieg vom AMH-Serumspiegel verläuft proportional zur Anzahl der sich im Wachstum befindlichen Follikeln (vgl. Dewailly et al., 2020). Auch wenn das Ergebnis des T-Tests keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl gewonnener Eizellen in den Gruppen mit und ohne PCOS zeigte, ist in der Gruppe mit PCOS die mittlere Anzahl gewonnener Eizellen höher. Die Anzahl gewonnener Eizellen ist allerdings nicht gleichzusetzen mit der Anzahl sich entwickelnder Follikel. Die An-

zahl gewonnener Eizellen beschreibt viel eher das ovarielle Ansprechen auf die kontrollierte ovarielle Stimulation. Das Ansprechen der Ovarien kann am ehesten mittels des AMH und AFC sowie einem Verhältnis aus der Kombination (zum Beispiel Anzahl gewonnener Eizellen/ AMH oder Anzahl gewonnener Eizellen/AFC) eingeschätzt werden (vgl. Poulain et al., 2021). Um das Ansprechen der Ovarien in der vorliegenden Arbeit besser einschätzen zu können, wäre die Einbeziehung von AFC obligat.

### Vorerkrankungen

Wie der Ergebnisteil darstellt, haben 195 von 433 Patientinnen keine oder zumindest keine erkennbare Vorerkrankung. Bei den anderen Patientinnen wurde entsprechend die jeweils vorliegende Erkrankung dokumentiert und bewertet (siehe Anzahl gewonnener Eizellen). Der Fokus lag auf gynäkologisch-endokrinologischen und hämatologischen Vorerkrankungen. Vorerkrankungen, die beispielsweise andere Organsysteme betreffen, wurden nicht analysiert und stellen einen möglichen Bias dar. Außerdem wurde nur die mögliche Ersterkrankung mit in die Auswertung einbezogen. Lagen mehrere Erkrankungen vor, mussten die anderen Erkrankungen für eine statistische Auswertung ignoriert werden. Dieser Fall war selten, stellt jedoch einen Bias dar. Dass fast die Hälfte der Stichprobe keine Vorerkrankung aufweist, deutet darauf hin, dass die verminderte Fertilität nicht durch eine Grunderkrankung verursacht wird, sondern die verminderte Fertilität auch durch andere multifaktorielle Bedingungen begründet werden muss. Das höhere Alter könnte hier der Grund sein. Viele Vorerkrankungen haben eine geringe bis sehr geringe Stichprobengröße. Das führt zu verzerrten bzw. ungenauen Schätzungen in den Analysen, die daher mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Da einige Vorerkrankungen nur punktuell vorkamen, wurden diese unter dem Punkt „Sonstige Erkrankungen“ zusammengefasst. Diese Gruppe musste aufgrund ihrer Ungenauigkeit aus den Analysen ausgeschlossen werden.

Eine Einschränkung der vorliegenden Studie ist, dass lückenhaft Daten zur Verfügung stehen, wie lange eine Fruchtbarkeitseinschränkung bereits dauert oder neu diagnostiziert wurde. Außerdem gibt es nur ungenaue Angaben darüber, ob Patienten mit Vorerkrankungen bereits kurative (konservative oder operative) Therapieversuche durchlaufen haben. Es wurde nicht danach selektiert, wie viele reproduktionsmedizinische Vorbehandlungen von den Patientinnen durchlaufen wurden oder ob die Patientinnen möglicherweise ART-nativ sind, also vorher noch keine reproduktionsmedizinische Behandlung stattgefunden hatte. Dadurch ist das Patientenkollektiv zwar größer, aber die Einschlusskriterien in Bezug auf Vorerkrankungen und Therapieversuche sind vage. Es gibt lediglich eine Angabe über die Dauer des bestehenden Kinderwunsches. Dieser Parameter könnte mit der Dauer der Fruchtbarkeitseinschränkung gleichgesetzt werden. Er weist jedoch einige Schwachstellen auf. Dass ab einem gewissen Zeitpunkt ein Kinderwunsch besteht, heißt nicht zwingend, dass vorher ein normales Zyklusgeschehen bestand. Der Zyklus war vor Bestehen des Kinderwunsches möglicherweise auch unregelmäßig, stand aber im Hintergrund, da der Kinderwunsch noch keine durchschlagende Relevanz eingenommen hatte. Eine mögliche

Zyklusunregelmäßigkeit kann durch die langjährige Einnahme von oralen Kontrazeptiva oder Ähnlichem verschleiert worden sein. Daher ist die prädiktive Wertigkeit für die Dauer der Infertilität schwer einzuschätzen und führt möglicherweise dazu, dass die Ergebnisse weniger gut vergleichbar sind. Eine Studie zur Fertilität während des Lockdowns in Italien 2020 kam zu dem Ergebnis, dass es trotz abgebrochener Behandlungszyklen (aufgrund des Lockdowns) zu einer hohen Rate an Spontankonzeptionen bei sexuell aktiven Paaren kam. Insbesondere die Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs könnte ein Prädiktor bei unerfülltem Kinderwunsch sein. Die meisten Paare datieren den Zeitpunkt der Ovulation und einhergehendem Geschlechtsverkehr auf die Zyklusmitte. Da der Menstruationszyklus großen interindividuellen Spannweiten unterliegt, kann die fertile Periode nicht unbedingt statistisch genau abgegrenzt und plausibel verallgemeinert werden (vgl. Gnath et al., 2020, S. 95 ff.).

### Stimulationsprotokoll und Stimulationsart

Die Ergebnisse in Bezug auf das verwendete Stimulationsprotokoll wurden unter dem Unterpunkt „Anzahl gewonnener Eizellen“ diskutiert. Die Stimulationsart fasst in dieser Studie die Stimulationsprotokolle GnRH-Antagonist, GnRH-Agonist (lang) und GnRH-Agonist (kurz) unter dem konventionellen Schema zusammen. Dem gegenüber steht eine milde bis keine Stimulation mittels Natural Cycle. Der statistisch signifikante Unterschied zwischen der Anzahl gewonnener Eizellen und der Stimulationsart (konventionell oder Natural Cycle) illustriert das therapeutisch angemessene Ansprechen auf die jeweilige Stimulationsart. Bei Anwendung keiner oder einer milden ovariellen Stimulation (Natural Cycle) konnten durchschnittlich 5,60 Eizellen weniger gewonnen werden ( $p < 0,001$ ). Die hormonelle Stimulation legt den Grundstein zur Vorbereitung eines rezeptiven Umfeldes für den Embryo. In der vorliegenden Studie übt die gewählte Stimulationsart einen entscheidenden Einfluss auf die Anzahl der gewonnenen Eizellen aus und bestimmt damit das ovarielle Ansprechen im Hinblick auf das Therapieziel. Denn das Therapieziel sollte nicht generell ein bestimmtes Stimulationsprotokoll sein, sondern ein individuell angepasstes auf die Eigenschaften der Patientin zugeschnittenes Therapiekonzept. Es sollte den Ausgleich finden zwischen der Schwangerschaftschancemaximierung und der Vermeidung von exogenen Risiken.

### Embryoscore

Die erste logistische Regression stellt dar, dass Embryonen (unterschiedliche Entwicklungsstadien) mit Scoring A abnehmend nach C über B die höchste Wahrscheinlichkeit haben, zu einer intrauterinen Chorionhöhle bzw. Schwangerschaft zu führen (siehe Abbildung 23). Die Tatsache, dass höhergradige Embryonen (A gegenüber B oder B gegenüber C) eher einen euploiden Chromosomensatz besitzen, wurde bereits in Studien beschrieben (vgl. Lai et al., 2020). Nichtsdestotrotz nisten sich nicht alle euploiden Embryonen ein, was womöglich auch auf mater-

nale Einflussfaktoren zurückzuführen ist (vgl. Abramov et al., 2018). Auch ein gewisser Teil der Embryonen mit aneuploidem Chromosomensatz ist dazu in der Lage, sich einzunisten (vgl. Capalbo et al., 2022, S. 1573). In das Embryoscoreing flossen alle transferierten embryonalen Entwicklungsstadien ein und beispielsweise nicht nur Blastozystenstadien.

In der vierten logistischen Regression wird deutlich, dass höhergradige Embryonen (A gegenüber B und gegenüber C) einen prädiktiven Wert auf die Geburt eines Kindes besitzen ( $p = 0,024$ ). Von 110 Patienten, bei denen es zu einer Schwangerschaft kam, besitzen 87 Embryonen ein A Scoring, 22 ein B Scoring und ein Embryo ein C Scoring. Damit weisen 79,09 % eine höhergradige Morphologie auf. Dieser Zusammenhang findet sich auch in der Literatur (vgl. Sokol et al., 2024, S. 4 f.).

#### Morphokinetische Parameter tPNf bis t8, compaction bis expanded blastocyst

##### Intrauterine Chorionhöhlen

Die Bewertung von Embryonen anhand morphokinetischer Parameter gewinnt zunehmend an Bedeutung. Zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen fokussieren sich darauf, prädiktive morphokinetische Faktoren zu identifizieren, die aus der Kultivierung in einem Zeitrafferkultursystem abgeleitet werden können, um Embryonen mit dem höchsten Entwicklungspotenzial zu charakterisieren. Bisherige Ergebnisse weisen jedoch erhebliche Variabilitäten auf (vgl. Chéles et al., 2020).

Im Rahmen dieser Studie wurde sich auf die T-Test-Analyse der morphokinetischen Parameter t2, t3, t5, t6, cc2 und cc3 konzentriert (siehe ab Tabelle 19). Die Auswahl dieser Parameter basiert auf früheren Untersuchungen, die darauf hindeuten, dass sie potenziell mit der embryonalen Ploidie (vgl. Del Carmen Nogales et al., 2017), der Einnistungschance, der Geburtenwahrscheinlichkeit und der Möglichkeit einer Blastozystenentwicklung assoziiert sein könnten (vgl. Desai et al., 2014, vgl. Jiang et al., 2024, vgl. Basile et al., 2014, vgl. Meseguer et al., 2011, vgl. Chavez et al., 2012, vgl. Motato et al., 2016, vgl. Chamayou et al., 2013, vgl. Tvrdonova et al., 2024). Die Studie von Basile et al. gelangte zu dem Ergebnis, dass zwischen morphologisch normgerechten und morphologisch auffälligen Embryonen Unterschiede der morphokinetischen Parameter bestehen (vgl. Basile et al., 2014). Die Erkenntnis, dass euploide Embryonen konsistent weniger Zeit bis zum Erreichen des Vierzell-Stadiums benötigen, wurde in der Studie von Chavez et al. beschrieben (vgl. Chavez et al., 2012).

Bei der Analyse der morphokinetischen Parameter, die im Zeitraffersystem aufgezeichnet wurden (cc2 und cc3), konnten keine statistisch auffälligen Unterschiede zwischen den Embryonen, die zu einer Schwangerschaft führten und solchen mit Implantationsversagen aufgezeigt werden (siehe Tabelle 20).

Eine Studie kam zu einem ähnlichen Ergebnis und zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zellzyklusintervallen (cc2, cc3) von Blastozysten, die sich erfolgreich einnisteten und solchen, bei denen keine Implantation erfolgte (vgl. Desai et al., 2014).

In einer von Basile et al. veröffentlichten Studie wird ein Algorithmus vorgestellt, der darauf abzielt, die Wahrscheinlichkeit der Auswahl chromosomal vollständiger Embryonen zu verbessern. Dieser Algorithmus basiert auf frühen morphokinetischen Parametern, insbesondere einem t5-t2-Intervall von über 20 Stunden und einem cc3-Zeitfenster zwischen 11,7 und 18,2 Stunden (vgl. Basile et al., 2014). Die in der hier durchgeführten Arbeit ermittelten cc3- und t5-t2-Intervalle für Embryonen, die zu einer Schwangerschaft führten, lagen für t5-t2 im Mittel über dem von Basile et al. angegebenen Wertebereich (23,83 Stunden), für cc3 findet sich jedoch eine deutlich größere Spannweite (zwischen 0,58 und 26,92 Stunden; siehe Tabelle 42 im Anhang).

Die Implantationsfähigkeit wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst, darunter patientenspezifische Variablen wie das Alter, die Qualität der Eizellen, die endometriale Rezeptivität und die Eigenschaften des Spermias. Darüber hinaus spielen auch die Bedingungen der Laborkultur eine entscheidende Rolle, da sie sowohl die Qualität der Blastozysten als auch deren Ploidie maßgeblich beeinflussen können (vgl. Basile et al., 2013).

In der Korrelationsanalyse korrelieren alle morphokinetischen Parameter stark miteinander und die p-Werte sind fast durchgehend statistisch auffällig (siehe Korrelationsanalysen im Ergebnisteil und in Tabelle 47, Tabelle 48 und Tabelle 49 im Anhang). Der Zusammenhang zwischen den morphokinetischen Parametern ist nicht überraschend, da sie auf ein fest verankertes, genetisch determiniertes Teilungsverhalten hindeuten. Beispielsweise t3 und t4 zeigen eine starke Korrelation. Die Korrelationsstärke nimmt über die Zeit hin ab. Morphokinetische Parameter, die nah beieinander liegen, korrelieren stärker miteinander als morphokinetische Parameter, die weiter entfernt auseinander liegen. Teilungsphänomene oder Teilungsanomalien (zum Beispiel Fragmentation), die von der Norm abweichen, können das nachfolgende Teilungsverhalten beeinflussen, da eine Kontinuität vorhanden ist. Die Chance, dass ein abweichendes Phänomen auftritt, steigt, je mehr Zeit dazwischen liegt. Nicht jedes auffällige Ereignis kann durch die Natur direkt ausgeglichen werden. Daher sind schwächere Korrelationen in weiter entfernten Teilungsstadien plausibel und werden in der Literatur ebenso beschrieben (vgl. Schachter-Safrai et al., 2021, vgl. Milewski et al., 2016). Außerdem wird die Hypothese unterstützt, dass frühe und späte morphokinetische Entwicklungsstufen separat untersucht werden sollten (vgl. Bodri et al., 2015).

In der zweiten logistischen Regression kann, basierend auf den geringen Regressionskoeffizienten und dadurch einhergehend großen p-Werten über 0,05, nicht von einem prädiktiven Wert der Zeitdifferenzen, der Transferart (SET oder DET) oder deren Interaktion ausgegangen werden.

Als exemplarisches Beispiel wird dafür die Variable cc3 herangezogen. Der morphokinetische Parameter wird in einer Studie als ein signifikanter Vorhersageparameter in Bezug auf die

Implantation dargestellt (vgl. Chamayou et al., 2013). Außerdem wurde cc3 neben tPnf, t2, t5 und cc2 als Unterscheidungskriterium zwischen aneuploiden und euploiden Embryonen herangezogen (vgl. Chawla et al., 2015). In Abbildung 26 findet sich das Marginal Plot für cc3 und in Abbildung 27 das Marginal Plot für die Interaktion von cc3 und Transferart (SET oder DET). Besonders durch Abbildung 27 wird deutlich, welche Informationen die Interaktion impliziert. Aus Abbildung 26 wird ersichtlich, dass die vorhergesagte Erfolgswahrscheinlichkeit des Eintretens einer Schwangerschaft mit zunehmendem cc3-Wert ansteigt, doch gleichzeitig die Schätzgenauigkeit gering ist und durch den hohen p-Wert repräsentiert wird. Bei einem DET nimmt die Erfolgswahrscheinlichkeit mit zunehmender cc3 Zeit ab, während diese bei einem SET mit zunehmender cc3 zunimmt (Abbildung 27). Auch hier ist die Schätzgenauigkeit sehr gering. Dies erklärt den p-Wert von 0,132. Durch die geringe Schätzgenauigkeit ist unklar, ob der differente Verlauf von cc3 zwischen SET und DET wirklich substantiell und damit universell übertragbar ist. Ein erweiterter Datenumfang ermöglicht eine präzisere Schätzung und kann zur abschließenden Klärung der Fragestellung beitragen. Neben cc3 werden auch cc2, s2 und t5 als wichtige prädiktive Implantationserfolgs-Parameter beschrieben (vgl. Meseguer et al., 2011, vgl. Herrero and Meseguer, 2013).

Drei weitere Variablen der dritten logistischen Regression veranschaulichen relevante Ergebnisse, auch, wenn diese Ergebnisse alle knapp nicht signifikant sind. Für t2 (siehe Abbildung 30) und t3 (siehe Abbildung 31) gibt es jeweils einen negativen Zusammenhang mit der Erfolgswahrscheinlichkeit des Eintretens einer Schwangerschaft. Die Schätzgenauigkeit ist erneut gering. Darüber hinaus gibt es eine Interaktion zwischen t3 und der Transferart (SET oder DET) ( $p = 0,087$ ), welche in Abbildung 32 grafisch dargestellt ist. Bei einem DET steigt die Erfolgswahrscheinlichkeit mit zunehmender t3 Zeit, während sie bei einem SET sinkt. Die geringe Schätzgenauigkeit muss in Relation dazu gesehen werden. Sowohl für DET als auch für SET ist die Schätzgenauigkeit sehr gering, daher ist es nicht eindeutig, ob diese Interaktion wirklich auch plausibel verallgemeinert werden kann. Dieser spezifische Zusammenhang wurde in bislang publizierten Studien nicht eingehend untersucht, sodass der vorliegende Befund vorläufig bleibt und weiterer Forschung bedarf, um die zugrundeliegenden Mechanismen und klinische Relevanz adäquat zu validieren. Forschungsergebnisse dokumentieren, dass t3 neben t5-t2 prädiktiv für chromosomale Integrität steht (vgl. Del Carmen Nogales et al., 2017).

In der Literatur untersucht beispielsweise eine Studie auch Intervalle, inwieweit spezifische Entwicklungszeitpunkte mit dem späteren Einnistungserfolg korrespondieren, um Embryonen zu identifizieren, die ihr volles Implantationspotenzial ausschöpfen (vgl. Chamayou et al., 2013). Liegen die Zeitpunkte außerhalb dieses Intervalls, wird die Wahrscheinlichkeit einer Einnistung unwahrscheinlicher. Viele morphokinetische Daten weisen keine Normalverteilung auf und univariate nichtparametrische Verfahren wie der Kruskal-Wallis-Test sind in der oben genannten Studie grundsätzlich zur Analyse geeignet. In der vorliegenden Studie wurde zur Einschätzung des prädiktiven Wertes die logistische Regression gewählt, da mit dem Kruskal-Wallis-Test in erster

Linie untersucht wird, ob sich die zentralen Tendenzen (bzw. die Rangsummen) von drei oder mehr unabhängigen Stichproben unterscheiden. Der Test modelliert nicht die Beziehung oder die Auswirkungen von unabhängigen Variablen auf eine abhängige Variable. Der Kruskal-Wallis-Test ist kein Regressionsmodell, sondern ein inferenzstatistisches Verfahren (induktive Statistik), das Unterschiede zwischen Gruppen auf Basis ihrer Rangordnung der Werte vergleicht (vgl. Ostertagova et al., 2014). Die logistische Regression erfordert keine Normalverteilungsannahme der Prädiktoren. Ein Vergleich zwischen den Studien wird deshalb erschwert. Anhand der visuellen Darstellung der Spannweite der morphokinetischen Parameter lässt sich festhalten (siehe Abbildung 18), dass bei den ausgewählten morphokinetischen Parametern die Spannweite der Embryonen, die zu einer klinischen Schwangerschaft führten, geringer ausfällt als bei den Embryonen, bei denen keine Schwangerschaft eintrat. Einen ähnlichen Effekt konnte auch die oben genannte Studie feststellen (vgl. Chamayou et al., 2013, S. 707). In der vorliegenden Studie wurde der morphokinetische Parameter  $t_2$  mit einem Mittelwert von 26,77 Stunden, einer Standardabweichung von 3,00 Stunden und einer Spannweite von 21,25 bis 37,75 Stunden ermittelt (siehe Tabelle 20). Die in dieser vorliegenden Arbeit ermittelten Werte befinden sich hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz und Streuung in einer Größenordnung, die denen in der Literatur angegebenen Dimension entspricht. Die oben genannte Studie ermittelt für den Parameter  $t_2$  einen Mittelwert von 26,9 Stunden mit einer Spannweite von 21,4 bis 34,8 Stunden (vgl. Chamayou et al., 2013), während andere Studien Mittelwerte von  $24,7 \pm 3,6$  Stunden beziehungsweise  $27,9 \pm 3,4$  Stunden (vgl. Ciray et al., 2012), respektive  $25,6 \pm 2,2$  (vgl. Meseguer et al., 2011), respektive  $27,9 \pm 4,1$  (vgl. Dal Canto et al., 2012) sowie 26,1 (25,2–26,9) (vgl. Kirkegaard et al., 2012) angeben. Mit  $28,74 \pm 3,47$  Stunden (siehe Tabelle 20) liegt die Zeit bis zum Erreichen des Zweizellstadium bei Embryonen, die nicht zu einer klinischen Schwangerschaft führten, darüber.

Insgesamt bestätigen die vorliegenden Ergebnisse die in der Literatur berichteten Zeitfenster für das Erreichen des Zwei-Zellstadiums und stützen die Annahme, dass trotz geringfügiger Differenzen die grundlegende Dynamik der frühen Embryonalentwicklung konsistent ist. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass innerhalb eines möglicherweise optimalen Zeitfensters (hier etwa 26 – 27 Stunden) die Wahrscheinlichkeit einer positiven embryonalen Entwicklung nahezu exemplarisch verläuft. Die Beobachtung, dass der rote Bereich teilweise unterhalb und teilweise oberhalb des grünen Bereichs liegt (siehe Abbildung 18), deutet in Bezug auf die Morphokinetik darauf hin, dass es ein spezifisches, optimales Zeitfenster gibt, innerhalb dessen die zellulären Teilungsprozesse ideal verlaufen und damit die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Einnistung des Embryos maximiert wird. Werte, die innerhalb dieses optimalen Fensters liegen, korrelieren mit einer höheren Schwangerschaftswahrscheinlichkeit. Abweichungen von diesem Intervall, sowohl in Richtung einer zu schnellen als auch zu langsamen Entwicklung, können dagegen zu suboptimalen Bedingungen führen, die mit einem höheren Risiko für den Ausbleib der Schwangerschaft einhergehen. Diese nichtlineare Beziehung legt nahe, dass es sich nicht um einen einfachen monotonen Zusammenhang handelt, sondern um ein parabolisches Muster, bei

dem sowohl extrem frühe als auch extrem späte morphokinetische Werte von der optimalen Embryonalentwicklung abweichen.

### Geburt

In dem durchgeführten T-Test (siehe Tabelle 22) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der morphokinetischen Parametern zwischen Embryonen, die zu einer Geburt führten und solchen, die in einem Abort endeten. Im Vergleich zur hier durchgeführten Arbeit beschreiben einige Autoren, dass bestimmte morphokinetische Kriterien eine indikative Bedeutung für die Vorhersage einer Geburt besitzen könnten. So wurde ein Zusammenhang zwischen tPNf und einer Lebendgeburt in einer Studie gezeigt (vgl. Azzarello et al., 2012). In einer anderen Studie wurde beschrieben, dass die untersuchten Parameter t2 und cc2 den höchsten Vorhersagewert in Bezug auf die Einnistung und Lebendgeburt nach einer IVF-Behandlung haben (vgl. Sayed et al., 2020).

Die sechste logistische Regression verdeutlicht den statistisch auffälligen negativen Zusammenhang zwischen t7 und der Geburt eines Kindes. Mit Verkürzung der Zeit bis zum Erreichen des Siebenzellstadiums erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für eine Geburt. Dieser Zusammenhang wurde in der Literatur bisher noch nicht beschrieben. Beachtenswert ist, dass die Tendenz besteht, dass mit schnellerem Vollenden der Morulaformation (tMor) die Wahrscheinlichkeit für eine Geburt in der sechsten logistischen Regression steigt. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0,091$ ). Eine Verallgemeinerung ist damit nicht möglich. Ob ein prädiktiver Wert vorhanden ist, sollte mit einer Vergrößerung der Stichprobe evaluiert werden. Rienzi et al. fanden heraus, dass euploide Embryonen, die weniger als 80 Stunden zum Vollenden der Morulaformation benötigten und eine gute Trophoektodermqualität besaßen, eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Lebendgeburt hatten (vgl. Rienzi et al., 2019, S. 1088). Eine Studie aus dem Jahr 2024 fand heraus, dass t5 und tSB als potenzielle Parameter zur Vorhersage einer Lebendgeburt dienen können. Der Zeitraum, der bis zum Erreichen des 5-Zell-Stadiums oder dem Beginn der Blastulation verging, war bei Embryonen, bei denen es zu einer Lebendgeburt kam, ebenfalls etwas kürzer. Dabei wurden die Embryonen bis zum 5. oder 6. Tag kultiviert (vgl. Tvrdonova et al., 2024, S. 76 f.). Strittig ist in zwei anderen Studien die Aussagekraft von den morphokinetischen Parametern während der Blastulation. Einerseits zeigte die Einbeziehung dieser Informationen einen prädiktiven Wert (vgl. Fishel et al., 2020, S. 61 ff.), andererseits konnte kein zusätzlicher Nutzen nachgewiesen werden (vgl. Goodman et al., 2016, S. 283). In der vorliegenden Arbeit wurden Embryonen, transferiert zwischen dem 2. bis 5. Tag, in die Analyse mit aufgenommen. Zusätzlich konnte der prädiktive Wert der morphokinetischen Parameter ab dem Start der Blastulation bis zur expandierten Blastozyste nicht in der logistischen Regression aufgrund vieler fehlender Werte untersucht werden. Embryonen, kultiviert bis zum 2. oder 3. Tag haben physiologischerweise noch nicht das Blastozystenstadiums erreicht. Das könnte in einem

neuen Studiendesign verbessert werden, in dem nur transferierte Embryonen, kultiviert bis zum 5. oder 6. Tag, in die Studie eingeschlossen werden.

Die vorliegende Untersuchung hat gezeigt, dass morphokinetische Parameter allein nicht ausreichen, um das Potenzial für eine Lebendgeburt vorherzusagen. Die Studie zeigt in den übrigen hier untersuchten morphokinetischen Variablen, in Bezug auf Geburt als Endpunkt, keine statistisch signifikanten zeitlichen Unterschiede zwischen transferierten Embryonen, bei denen es zu einer Geburt kam oder bei transferierten Embryonen, bei denen es zu einem Abort kam. Das muss jedoch nicht zwangsläufig bedeuten, dass kein Effekt vorliegt. Es kann darauf hindeuten, dass der Effekt kleiner ist als erwartet oder dass eine größere Stichprobengröße benötigt wird. Von 433 transferierten Embryonen kam es bei 110 Embryonen zu einer Implantation, sodass in die Analyse in Bezug auf den Endpunkt Geburt auch nur 110 Embryonen einfließen konnten und daher die Stichprobengröße um fast 75 % reduziert wurde.

#### Blastozystenentwicklung

Die Embryonen, die sich erfolgreich zu Blastozysten entwickelten, zeigten eine signifikant beschleunigte Entwicklungsdynamik der morphokinetischen Parameter  $t_2$ ,  $t_3$ ,  $t_5$  und  $t_6$  im T-Test (siehe Tabelle 24). Im Gegensatz dazu wies die Gruppe der Embryonen, die keine Blastozystenbildung erreichten, eine höhere Variabilität bei der Standardabweichung auf, welches ein Zeichen für eine Heterogenität der Embryonen ist. Individuelle Unterschiede in der genetischen Ausstattung oder im Entwicklungszustand könnten zu einer größeren Varianz in der Entwicklungsdynamik führen.

So zeigte eine Studie, dass Embryonen, die sich schneller vom Zweizell- zum Achtzellstadium spalten, das höchste Potenzial haben, sich zu einer Blastozyste zu entwickeln, zu expandieren und sich einzunisten (vgl. Dal Canto et al., 2012). Hashimoto et al. berichteten, dass die Zeitintervalle zwischen dem Dreizell- und dem Vierzellstadium sowie zwischen dem Fünfzell- und dem Achtzellstadium bei Embryonen mit Blastozysten mit hohem Entwicklungspotenzial kürzer waren als bei Blastozysten mit niedrigerem Entwicklungspotenzial (vgl. Hashimoto et al., 2012). Campbell et al. beschrieben, dass aneuploide Embryonen einen verzögerten Beginn der Verdichtung und Blastulation sowie eine längere Zeit bis zum Erreichen des vollen Blastozystenstadiums aufwiesen (vgl. Campbell et al., 2013a).

Ein nicht geringer Teil der in dieser Arbeit analysierten Embryonen wurde am zweiten oder dritten Tag der Entwicklung transferiert (90 Embryonen). Dies unterstreicht die Notwendigkeit, frühe Präimplantations-Biomarker zu identifizieren, die eine präzise Vorhersage der Implantationswahrscheinlichkeit und der Lebendgeburtenrate ermöglichen. Es ist gut dokumentiert, dass eine verlängerte Kultur bis zum Blastozystenstadium die Schwangerschaftsraten in IVF-Zyklen signifikant verbessern kann, vorausgesetzt, eine ausreichende Anzahl an Embryonen steht zur Verfügung (vgl. Gardner et al., 1998). Da nicht alle Embryonen bis zum Blastozystenstadium

kultiviert werden, nimmt mit zunehmender Kulturdauer auch die Fallzahl ab. Es stehen weniger Fälle zur Auswertung zur Verfügung. So waren es in insgesamt 433 Embryonen und bei Kultur bis zum vierten oder fünften Tag noch 343 zur Auswertung verfügbare Embryonen.

Die siebte und achte logistische Regression verdeutlichen den signifikanten Zusammenhang zwischen dem Morulastadium, cc3, s3 und der Entwicklungschance des Embryos zur Blastozyste (siehe Tabelle 31 und Tabelle 32). Sie haben einen zum Teil starken prädiktiven Wert. Für s3, welches den Zeitraum zwischen t8 und t5 darstellt, sowie für das Morulastadium fand die Studie aus dem Jahr 2016 einen ähnlichen Zusammenhang (vgl. Motato et al., 2016, S. 376 ff.). Den Forschungsergebnissen einer Studie aus dem Jahr 2024 zufolge ist s3, sowie das Erreichen des Morula- und Blastozystenstadiums bei Embryonen mit hohem Entwicklungspotenzial und bei Embryonen, die zu einer klinischen Schwangerschaft führten, verkürzt (vgl. Jiang et al., 2024, S. 5 ff.).

Mehrere Studien gelangten zu dem Ergebnis, dass eine frühe bzw. schnellere Teilung mit einem höheren Entwicklungspotenzial einhergeht (vgl. Yang et al., 2018, vgl. Fenwick et al., 2002). Eine frühe erste Teilung hat eine hohe Bedeutung zur Ausbildung einer Blastozyste in bovinen Embryonen (vgl. Angel-Velez et al., 2023). Eine zu frühe erste Teilung allerdings wirkt sich sehr ungünstig auf das nachfolgende Entwicklungspotenzial des feline Embryos aus (vgl. Kochan et al., 2021).

Die Aussage darüber, welche Embryonen sich zu Blastozysten entwickeln können, ist insbesondere deshalb von Interesse, da folglich die Kultivierungsdauer verkürzt werden könnte. Die extrakorporale Kultivierung versucht zwar, die physiologischen Bedingungen so gut wie möglich nachzuahmen, letztendlich kann aber nie eine vollständige Imitation erfolgen. Das Timelapse-System könnte also dazu beitragen, Embryonen bis zum Blastozystenstadium zu kultivieren, daraus einen Algorithmus abzuleiten, welche Embryonen sich zu Blastozysten entwickeln werden, um dann Embryonen „nur“ noch bis zum zweiten oder dritten Tag kultivieren zu müssen (vgl. Milewski et al., 2015, S. 571 ff.). Es ist strittig, ob die verlängerte Kultur der Embryonen bis hin zur Blastozyste Einflüsse auf das genomische Imprinting derer hat, sodass in manchen Studien zu einem Embryonentransfer im Frühstadium geraten wird (vgl. Mio and Maeda, 2008, vgl. Niemitz and Feinberg, 2004, vgl. Thompson and Williams, 2005).

Einen Selektions-Bias erhält die vorliegende Arbeit dadurch, dass in dieser Studie nur Embryotransfers von Timelapse-Patienten eingeschlossen wurden. Gewisse Zusatzleistungen während einer IVF oder ICSI können zu zusätzlichen Kosten führen. Dazu zählen unter anderem die verlängerte Kultivierungsdauer bis hin zur Blastozyste und die Polkörperdiagnostik. Das Timelapse-Verfahren speziell ist auch eine Zusatzleistung. Einige Patienten wählen diese Zusatzleistungen, andere nicht. Die Patienten könnten besser informiert, finanziell bessergestellt oder stärker motiviert sein, was möglicherweise eine Ergebnisverzerrung verursacht.

### Schlüpfen der Blastozyste

Es besteht ein statistisch-signifikanter Zusammenhang zwischen dem sonografischen Nachweis von intrauterinen Chorionhöhlen und dem Schlüpfen der Blastozyste. Genauer gesagt, lässt sich formulieren, dass intrauterine Chorionhöhlen sonographisch eher nachgewiesen werden konnten, wenn die Blastozyste in der Kultivierungsphase des Embryos geschlüpft ist, als wenn die Blastozyste in der Kultivierungsphase des Embryos nicht geschlüpft ist (siehe Ergebnisse und Abbildung 77). In einer anderen Studie wurde erwiesen, dass 57,07 % der erfolgreich eingenisteten Embryonen auf natürliche Weise geschlüpft sind. Im Gegensatz dazu sind die Embryonen, bei der es zu keiner Einnistung kam, in 43,37 % der Fälle geschlüpft (vgl. Ten et al., 2024, S. 7). Das Schlüpfen ermöglicht es der Blastozyste, sich aus der umgebenden schutzbietenden Zona pellucida zu befreien, weiter zu wachsen und sich in das sekretorisch differenzierte Endometrium einzunisten. Ohne diesen Schritt kann die Implantation nicht erfolgreich stattfinden (vgl. Montag and Toth, 2013, S. 262).

### Blastozysten kollaps

Blastozysten können kollabieren, aber nicht jede Blastozyste kollabiert (vgl. Basile et al., 2015a, vgl. Bodri et al., 2016). Der Kollaps beschreibt die Trennung des Trophoektoderms von der, den Embryo umgebenden Zona pellucida (vgl. Marcos et al., 2015). Embryonen können auch mehrmals kollabieren (vgl. Viñals Gonzalez et al., 2018). In der vorliegenden Arbeit konnte für die Kollabierung der Blastozyste eine statistische Signifikanz für die Implantation des Embryos in der Gebärmutter gezeigt werden (siehe zweite logistische Regression). Ein stattgefundenener Blastozysten kollaps führt, laut den Ergebnissen der hier durchgeführten Studie, zu einer höheren Erfolgswahrscheinlichkeit zur Einnistung des Embryos in die Gebärmutter. Die Häufigkeitsverteilung liegt bei 35,3 % (kollabierte Embryonen) und 64,7 % (nicht-kollabierte Embryonen), die Schwangerschaftsrate beträgt 20,71 % der Gruppe nicht-kollabierter Embryonen und 33,99 % der Gruppe kollabierter Embryonen (siehe Tabelle 14 und Abbildung 17). In einer anderen Timelapse-Studie aus dem Erhebungszeitraum 2012 bis 2013 war die Implantationsrate in beiden Gruppen deutlich höher (48,5 % und 35,1 %) und die Häufigkeitsverteilung lag bei 19,44 % (kollabiert) zu 80,56 % (nicht-kollabiert). Zu beachten gilt es jedoch, dass in der in der vorliegenden Studie 433 Embryonen im Gegensatz zu 715 Embryonen untersucht wurden und es sich bei den Embryonen der Vergleichsstudie teilweise auch um Embryonen einer Eizellspende handelt. Es handelt sich um eine deutlich größere Stichprobe und die Embryonen stammen womöglich von jüngeren Patientinnen mit dementsprechend einer anderen Eizellqualität (vgl. Marcos et al., 2015, S. 2501 ff.). Eine Timelapse-Studie (Embryoscope) aus dem Jahr 2016 wies 46 % kollabierte Embryonen und 54,15 % nicht-kollabierte Embryonen auf. Hier wiederum war die Stichprobe mit 277 Patienten und hauptsächlich Clomifencitrat- und Letrozolstimulation etwas kleiner und es wurden nur kryokonservierte Embryonen transferiert (vgl. Bodri et al., 2016, S. 1476 ff.). Um den prädiktiven Wert für die Kollabierung der Blastozyste besser einzuordnen, eignet sich das Marginal Plot in Abbildung 25. Das Marginal Plot stellt die vorhergesagte Wahrscheinlichkeit für den Implantationserfolg des Blastozysten kollaps grafisch dar. Dies ermöglicht eine inhaltlich sinnvolle Interpretation, die bei Regressionskoeffizienten nicht möglich ist. Bei Variablen mit einem geringeren prädiktiven Wert verändert sich die Wahrscheinlichkeit eines Implantationserfolgs dagegen kaum oder die Schätzung ist sehr ungenau, falls größere Veränderungen sichtbar sind. Nach Interpretation lässt sich festhalten, dass die Erfolgswahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Schwangerschaft höher ist, wenn eine Kollabierung der Blastozyste stattgefunden hat, als wenn dies nicht der Fall war. Der Effekt ist ausgeprägt, sodass eine generalisierende Aussage als plausibel erscheint. Diese Interpretation ergibt sich aufgrund der Kodierung dieser Variable (siehe Methoden Kapitel 4.3) und dadurch, dass der Regressionskoeffizient positiv ist. Allerdings hat der Blastozysten kollaps keinen eigenständigen prädiktiven Wert in Bezug auf das Eintreten einer Schwangerschaft, wenn lediglich die demografischen und klinischen Kohortencharakteristika berücksichtigt werden und wenn die Zeitpunkte in der dritten logistischen Regression mit aufgenommen werden (siehe erste und dritte logistische Regression in Tabelle 25 und Tabelle 27). Die Bedeutung geht verloren. Während in der zweiten logistischen Regression der

Blastozysten kollaps zunächst als assoziierter Marker identifiziert wurde, zeigen die erste und dritte logistische Regression, dass dessen prädiktiver Wert nicht eigenständig bleibt, wenn gewisse morphokinetische sowie demografische Parameter berücksichtigt werden. Das bedeutet, dass der Blastozysten kollaps zwar eine gewisse Assoziation mit dem Eintritt einer Schwangerschaft aufweist, seine Aussagekraft jedoch in einer multivariaten Analyse durch stärkere Prädiktoren beeinträchtigt wird.

Ob daraus ein Rückschluss auf die Qualität des Embryos gezogen werden kann, ist strittig. In einer Studie wurde kein Zusammenhang beschrieben (vgl. Marcos et al., 2015). Zwei andere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Blastozysten kollaps und einer niedrigen Embryoqualität (vgl. Bodri et al., 2016, vgl. Sciorio et al., 2020b). Insbesondere mehrmaliges Kollabieren führt zu einer geringeren Schwangerschaftsrate (vgl. Sciorio et al., 2020a, vgl. Sciorio et al., 2020b). In der vorliegenden Arbeit wurde nicht nach einmaligem oder mehrmaligem Kollabieren der Blastozyste unterschieden. Ob ein Blastozysten kollaps auftritt, wird nicht durch das Alter der Patientin oder durch die Art der Insemination (IVF oder ICSI) beeinflusst (vgl. Gazzo et al., 2020, vgl. Sciorio et al., 2020b, vgl. Sciorio et al., 2020a). Es gibt einen Zusammenhang zwischen aneuploiden Embryonen und dem Auftreten eines Blastozysten kollaps (vgl. Viñals Gonzalez et al., 2018). In der vorliegenden Arbeit wurde diese Tatsache nicht untersucht. In der vierten logistischen Regression hat der Blastozysten kollaps keinen eigenständigen prädiktiven Wert auf die Geburt eines Kindes, da  $p = 0,102$  über dem Signifikanzniveau liegt. Anhand des negativen Regressionskoeffizienten und in der grafischen Darstellung als Marginal Plot zeigt sich, trotz eines statistisch nicht auffälligen Ergebnisses, eine formale Tendenz. Bei nicht stattgefundenem Blastozysten kollaps liegt die Wahrscheinlichkeit für die Geburt eines Kindes höher als bei stattgefundenem Blastozysten kollaps. Die Schätzgenauigkeit ist bei nicht stattgefundenem Blastozysten kollaps höher. Es zeigt sich im Vergleich zur Wahrscheinlichkeit der Einnistung des Embryos in die Gebärmutter ein gegensätzlicher Trend. Dies deckt sich mit dem Ergebnis aus einer anderen Timelapse-Studie, die ebenfalls niedrigere Lebendgeburtenraten in der Gruppe mit kollabierten Blastozysten ermittelte. Insbesondere die Dauer des Kollapses scheint invers mit der Wahrscheinlichkeit für eine Lebendgeburt zu korrelieren, auch, wenn der Embryo euploid war (vgl. Zhu et al., 2024, S. 8). Es bedarf weiterer, umfangreicher prospektiver Studien, um die vorliegenden Erkenntnisse zu validieren.

## 6.2 Diskussion der uneindeutigen Parameter

### Endometriumhöhe am Tag der Ovulationsinduktion

Das Endometriumgewebe regeneriert sich kontinuierlich. Es hat zusammen mit dem Trophoblasten eine immunologische und nutritive Funktion inne. Um sich auf eine Implantation vorzubereiten (Dezidualisierung), lagert das Endometrium Glykogen, Proteine (Kollagen, Laminin) und Lipide ein (Gewährleistung der Ernährung der Fruchtanlage). Dabei wird die Dezidualisierung nicht nur von Steroidhormonen und Wachstumsfaktoren kontrolliert. Andere endokrine, parakrine sowie immunologische Signaltransduktionswege wie das IGF-System (Insulin-like Growth Factor), das TGF- $\beta$ -System, TIMP-3 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 3) und MPIF-1 (Myeloid Progenitor Inhibitory Factor 1) interagieren in diesem komplexen Prozess. Eine erfolgreiche Schwangerschaft hängt somit von dem komplexen Prozess der optimalen Vorbereitung und Ausreifung des Endometriums ab, um ein rezeptives Umfeld für den Embryo zu schaffen. Die Höhe des Endometriums als Qualitätsindikator stellt einen einfach detektierbaren Faktor im Rahmen einer ART-Behandlung dar. Im Durchschnitt hatten die Patientinnen eine Endometriumhöhe von 9,31 mm (siehe Tabelle 13). Bei Patientinnen mit einer Endometriumhöhe  $\geq 7$  mm kam es bei 27,27 % zu einer Schwangerschaft. Eine Endometriumhöhe  $< 7$  mm führte im Gegensatz dazu bei 10,42 % der Patientinnen zu einer Schwangerschaft. Endometriumhöhen unter 7 mm traten in der hier durchgeführten Studie selten auf. 48 von insgesamt 433 Patientinnen hatten eine Endometriumhöhe kleiner als 7 mm. In der vorliegenden Arbeit konnte kein statistisch signifikanter prädiktiver Wert für die Höhe des Endometriums auf das Eintreten einer Schwangerschaft oder Geburt bewiesen werden. Im Hinblick auf die zweite logistische Regression zeigt sich ein p-Wert von 0,060 nah an der Signifikanzgrenze. In der dritten logistischen Regression entfernt sich der p-Wert mit 0,115 wieder etwas mehr vom Signifikanzniveau. In beiden Regressionen ist der Regressionskoeffizient zwar gering, jedoch positiv. Es lässt sich im Marginal Plot eine leicht steigende Tendenz der vorhergesagten Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft mit zunehmender Endometriumhöhe erkennen. Die Relevanz dieser messbaren Größe wird aktuell kontrovers diskutiert (vgl. Gao et al., 2020, vgl. Zheng et al., 2022, vgl. Liao et al., 2021). Vorangegangene Studien zeigten, dass ein flach aufgebautes Endometrium mit ungünstigen Schwangerschaftsverläufen einhergeht (vgl. Vaegter et al., 2017, vgl. Ribeiro et al., 2018, vgl. Yuan et al., 2016). Es gibt bisher keinen Konsens über eine definierte Grenze zwischen flach oder hoch aufgebautes Endometrium. Eine Studie zeigte, dass eine endometriale Höhe über 11 mm mit einer höheren Geburtenrate in Frischzyklen einhergeht (vgl. Lv et al., 2020). Endometriumhöhen unter 7 mm gehen mit abnehmenden Schwangerschaftsraten einher (vgl. Mahajan and Sharma, 2016, S. 4). Patientinnen mit flach aufgebautes Endometrium sind trotzdem dazu in der Lage, eine Schwangerschaft zu empfangen (vgl. Gao et al., 2020). Eine Verallgemeinerung der endometrialen Höhe unter 7 mm auf die Lebendgeburtenrate ist nicht gegeben (vgl. Kasius et al., 2014). Die p-Werte der vierten, fünften und sechsten logistischen Regression liegen deutlich über dem Signifikanzniveau und zeigen zum Teil sogar negative Regressionskoeffizienten, deren

Ausprägung jeweils gering ist. Patientinnen mit dünner Gebärmutterschleimhaut haben ein höheres Risiko für nachteilige Ereignisse in der Geburtshilfe (vgl. Fang et al., 2023, vgl. Gao et al., 2020).

tSB, tBL, tEBL Schlüpfen der Blastozyste, Fragmentation, Mehrkernigkeit, unregelmäßige Teilungen, direct und reverse cleavage

Betrachtet man die Anzahl gültiger Werte (N) und die Anzahl fehlender Werte in Tabelle 40 im Anhang wird deutlich, dass ab „tSB“ die Anzahl fehlender Werte stark zunimmt. Daher stand für die Variablen „tSB“, „tBL“, „tEBL“, bereits im Vorfeld fest, dass diese nicht in den logistischen Regressionen verwendet werden konnten und somit ihr prädiktiver Wert (aufgrund zu vieler fehlender Werte) nicht beurteilt werden kann. Die Mitoseereignisse Fragmentation, Mehrkernigkeit, unregelmäßige Teilungen, direct und reverse cleavage können bei sämtlichen Embryonen über die gesamte Dauer ihrer Kultivierung hinweg observiert werden, was zu einer Überschneidung der absoluten Fallzahlen führen kann (siehe Tabelle 15). Da ihr Auftreten eher sporadisch und punktuell ist, erscheint eine Signifikanzprüfung ihrer Relevanz in den logistischen Regressionen statistisch nicht sinnvoll. Die Auswertung erfolgte daher deskriptiv. Es wurde für die jeweiligen Teilungsereignisse, soweit möglich, ein Chi-Quadrat-Test berechnet. Für eine bessere Übersichtlichkeit werden die signifikanten Ergebnisse neben den nicht signifikanten Ergebnissen von den beobachteten Teilungsereignissen nachfolgend in diesem Absatz diskutiert. Da Fragmentierung den prozentual häufigsten Anteil dieser Ereignisse darstellt, wird genauer darauf eingegangen. Unter Fragmentierung wird membrangebundenes extrazelluläres Zytoplasma verstanden, welches sich im perivitellinen Spalt (zwischen Blastomeren und Zona pellucida) sammelt (vgl. Cecchele et al., 2022) und ein häufiges Phänomen bei humanen Embryonen ist (vgl. Antczak and Van Blerkom, 1999). Das häufige Auftreten von Fragmentierung konnte ebenfalls in dieser vorliegenden Arbeit bestätigt werden und insbesondere das häufige Auftreten bei den Embryonen, die nachweislich zu einer Schwangerschaft geführt haben (siehe Tabelle 15 und Abbildung 75). Es gibt in der vorliegenden Arbeit einen statistisch signifikanten Zusammenhang darauf, dass das Auftreten von Fragmentation einen Einfluss auf den Erfolg der Einnistung bzw. den Eintritt einer Schwangerschaft (sonografischer Nachweis von intrauterinen Chorionhöhlen) hat. Genauer gesagt, lässt sich formulieren, dass intrauterine Chorionhöhlen sonographisch eher nachgewiesen werden konnten, wenn während der Kultivierungsphase des Embryos keine Fragmentation aufgetreten ist, als bei Embryonen mit aufgetretener Fragmentation in dieser Phase. DNA-Fragmentierung ist von zytoplasmatischer Fragmentierung abzugrenzen und kann zu zellulärer Apoptose und Nekrose führen (vgl. Warner et al., 1998), was wiederum die mitochondriale DNA schädigen kann (vgl. Henry Sathanathan et al., 1982). Aufgrund dieser Annahme wurden Fragmente teilweise vor dem Embryotransfer entfernt (vgl. Kim et al., 2018). Jedoch tragen laut einer Studie selbst hochgradig fragmentierte Embryonen keine chromosomalen Aberrationen in sich (vgl. Munné and Cohen, 1998). Da zytoplasmatische Fragmentierung zum

dynamischen Prozess der embryonalen Differenzierung gehört, wird die Tatsache unterstützt, dass einstige Fragmente von den Blastomeren wieder endozytiert werden können (vgl. Hardarson et al., 2002). Eine mögliche Erklärung für die Reabsorption ist die Zunahme der Zellkontraktilität während der Verdichtung (Kompaktierung) des Embryos (vgl. Maître et al., 2016). Sind Fragmente präsent, ist eine polare Ausrichtung des Embryos vorhanden. Diese Polarität unterdrückt vermutlich die Zunahme der Zellkontraktilität, sodass Fragmente endozytiert werden (vgl. Zhu et al., 2021). Die Zunahme der Zellkontraktilität beschreibt auch den vermutlich ersten Schritt der Modellierung menschlicher Strukturen (vgl. Firmin et al., 2023).

Die statistische Analyse der Daten zeigt, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Mehrkernigkeit von Zellen und einer erfolgreichen Implantation des Embryos gibt (Chi-Quadrat-Wert = 0,497, p-Wert = 0,481). Dies bedeutet, dass die Mehrkernigkeit von Zellen keinen wesentlichen Einfluss auf das Eintreten einer Schwangerschaft hat (siehe Abbildung 76).

Die statistische Analyse der Daten zeigt, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einem direct cleavage und einer erfolgreichen Implantation des Embryos gibt (Chi-Quadrat-Wert = 0,471, p-Wert = 0,493). Dies bedeutet, dass ein direct cleavage keinen wesentlichen Einfluss auf das Eintreten einer Schwangerschaft hat (siehe Abbildung 78).

Bei dem Auftreten von unregelmäßiger Teilung und reverse cleavage ist das Chi-Quadrat-Modell ebenfalls nicht signifikant. Zusätzlich dazu setzt der Chi-Quadrat-Test voraus, dass die erwarteten Häufigkeiten in den Zellen der Kreuztabelle ausreichend groß sind. Konkret sollte keine Zelle eine erwartete Häufigkeit von weniger als 5 aufweisen. Wenn diese Voraussetzung nicht erfüllt wurde, konnte die Gültigkeit des Chi-Quadrat-Tests beeinträchtigt werden, da die Verteilung der Teststatistik nicht mehr genau der Chi-Quadrat-Verteilung folgt. Ein unregelmäßiges Teilungsverhalten kann Ursache und Zeichen einer Aneuploidie sein. Bei Spermien, die oxidativem Stress durch reaktive Sauerstoffspezies ausgesetzt waren, kann das in der DNA zu Strangbrüchen, Mutationen und damit einhergehend Basen-Fehlpaarungen resultieren (vgl. Palma et al., 2024, S. 296). Tritt ein pathologisches Teilungsverhalten z.B. ein direct cleavage in der ersten mitotischen Teilung auf, führt es zu Blastomeren mit Verlust an Erbinformation. Je später das Ereignis auftritt, desto weniger Zellen sind insgesamt betroffen und der Embryo kann sich zur Blastozyste entwickeln (vgl. McCollin et al., 2020, S. 2 ff.). Hierbei ist die Besonderheit einer partiell kompaktierten Morula zu nennen, bei der Zellen von vorneherein vom Kompaktierungsprozess ausgeschlossen werden oder von einer bereits kompaktierten Morula abgestoßen bzw. verdrängt werden (vgl. Coticchio et al., 2021, S. 919). Je früher das Ereignis auftritt, desto mehr Zellen sind betroffen und es tritt der Zellarrest meist bis zum Morula- oder Blastozystenstadium auf.

Die Ergebnisse von Fragmentation, Mehrkernigkeit, Schlüpfen der Blastozyste, direct cleavage und unregelmäßiger Teilung sind allesamt nicht statistisch signifikant in Bezug auf die Geburt oder den Abort eines Kindes. Teilweise wurden die Testvoraussetzungen verletzt. Die Ergebnisse von Fragmentation, Mehrkernigkeit, direct cleavage, reverse cleavage und unregelmäßiger Teilung waren in Bezug auf das Erreichen oder Nicht-Erreichen des Blastozystenstadiums statistisch nicht

auffällig. Ebenso wurden hier teilweise die Testvoraussetzungen verletzt (siehe Ergebnisse in Kapitel 5.1). Zusammenfassend legen diese nicht signifikanten Ergebnisse nahe, dass andere Faktoren eine größere Rolle beim sonografischen Nachweisen von intrauterinen Chorionhöhlen, der Geburt oder dem Abort eines Kindes oder dem Erreichen oder Nicht-Erreichen des Blastozystenstadiums spielen könnten. Weitere Untersuchungen mit größerem Stichprobenumfang sind erforderlich, um diese potenziellen Einflussfaktoren zu identifizieren.

Da es sich bei diesen Variablen um nominalskalierte Variablen handelt, war die Anwendung eines T-Tests oder einer einfaktorischen Varianzanalyse methodisch nicht zulässig, um einen eventuell gegebenen Gruppenunterschied festzustellen. Da es sich um geringe Beobachtungen einer nominalskalierten untersuchten Variablen (z.B. Fragmentation, Mehrkernigkeit, direct cleavage, reverse cleavage, unregelmäßige Teilung) handelte, wurde versucht, mögliche Zusammenhänge zwischen den Variablen tabellarisch (Kreuztabellierung) darzustellen. Es konnten hiermit die Häufigkeiten der Merkmalskombinationen untersucht werden. Häufigkeiten lassen sich bei jeder Merkmalsart und jedem Skalenniveau bestimmen. Deshalb war das sporadische Auftreten der Variablen kein Problem. Die Verteilung der Merkmalskombinationen konnte in absoluten Zahlen oder als prozentuale Angabe (relativ) ermittelt werden. Die entsprechenden gruppierten Balkendiagramme dieser Kreuztabellen wurden als absolute Häufigkeiten (in Bezug auf Eintreten einer klinischen Schwangerschaft) im Anhang unter Abbildung 75 bis Abbildung 80 aufgeführt. Das Ausmaß der Beziehung konnte aus der Abweichung der beobachteten und erwarteten Häufigkeiten ermittelt werden und ob eine statistisch signifikante Beziehung existiert (vgl. Akremi and Baur, 2008, S. 239 ff., vgl. Gehrau et al., 2022, S. 235 ff., vgl. Weiß, 2019, S. 155 ff.). Es gelten nach Backhaus et al. gewisse Voraussetzungen. So mussten beispielsweise die Variablen unabhängig voneinander sein und 20% der Tabellenzellen sollten mindestens fünf Beobachtungen aufweisen (vgl. Backhaus et al., 2023, S. 387 ff.). Da die Stichprobe für die selektive Gruppe der Timelapse-Patienten repräsentativ ist, könnte ein Zusammenhang bestehen. So konnte dieser mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests und der Beurteilung auf stochastische Unabhängigkeit geprüft werden (vgl. Gehrau et al., 2022, S. 235 ff., vgl. Backhaus et al., 2023, S. 387 ff.). Wie in den Ergebnissen und der Diskussion beschrieben, war die erwartete Häufigkeit in den Tabellenzellen jedoch nicht immer erfüllt, was die Gültigkeit des Chi-Quadrat-Tests beeinträchtigen und die Zuverlässigkeit der Ergebnisse verringern kann. Die Zielsetzung liegt in der inhaltlichen Bewertung des Auftretens der beobachtbaren Teilungsereignisse (wie z.B. der Fragmentation) und deren möglicher Aussagekraft für die klinischen Endpunkte (Schwangerschaft, Geburt, Blastozystenentwicklung). Die erhobenen Kreuztabellen samt Prüfung der Mindestzellbesetzungen dienen der methodischen Absicherung des eingesetzten Chi-Quadrat-Tests. Obwohl sämtliche Tabellen umfassend ausgewertet wurden, wird ihre Darstellung im Haupttext und Anhang zugunsten einer kompakten und zielgerichteten Darstellung zurückgestellt. Ausgedehnte Kreuztabellen mit zahlreichen kleinen Zelhäufigkeiten würden den Fokus von den zentralen Befunden ablenken und ihre wiederholte Abbildung würde lediglich redundante Informationen transportieren.

### ovarielles Hyperstimulationssyndrom

In dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen den Gruppen SET und DET (implanted/not implanted) und dem Auftreten eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms untersucht. Die Ergebnisse zeigen einen Chi-Quadrat-Wert von 16,818 und einen p-Wert von 0,052. Der Chi-Quadrat-Wert von 16,818 deutet auf einen relativ starken Zusammenhang zwischen den Gruppen und dem Auftreten von einem OHSS hin. Dies bedeutet, dass die Verteilung der OHSS-Fälle in den verschiedenen Gruppen nicht zufällig ist und dass es Unterschiede gibt, die auf den möglichen Erfolg einer Implantation eines SET oder DET zurückzuführen sein könnten. Der p-Wert von 0,052 liegt knapp über dem allgemein akzeptierten Signifikanzniveau von 0,05. Dies bedeutet, dass der beobachtete Zusammenhang knapp nicht als statistisch auffällig betrachtet wird. Es gibt jedoch eine Tendenz, was darauf hindeutet, dass weitere Untersuchungen oder eine größere Stichprobe erforderlich sein könnten, um klarere Ergebnisse zu erhalten (Tabelle 36 und Abbildung 63). Es ist wichtig zu beachten, dass die erwarteten Häufigkeiten in einigen Zellen unserer Kreuztabelle kleiner als 5 sind. Dies kann die Gültigkeit des Chi-Quadrat-Tests beeinträchtigen und die Zuverlässigkeit der Ergebnisse verringern. Das Ergebnis ist daher womöglich verzerrt worden und eine Interpretation der Ergebnisse sowie eine Verallgemeinerung nicht möglich. Ebenso statistisch nicht auffällig war der Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms und dem sonografischen Nachweis intrauteriner Chorionhöhlen (klinische Schwangerschaft)  $\chi^2(1) = 4,160$ ,  $p = 0,245$  sowie zwischen dem Auftreten eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms und dem Vorhandensein oder dem Fehlen eines PCO-Syndroms  $\chi^2(1) = 0,608$ ,  $p = 0,894$ . Ähnlich wie zum ersten erwähnten Punkt sind die erwarteten Häufigkeiten in einigen Zellen unserer Kreuztabelle kleiner als 5 und damit die Gültigkeit des Chi-Quadrat-Test sehr beschränkt. Größere Stichprobengrößen sind in Zukunft nötig, um robustere Schlussfolgerungen zu ermöglichen. Bei Vorliegen eines PCO-Syndroms, der Dokumentation eines OHSS in der Vergangenheit, eines niedrigen Alters der Patientin, einer höheren Anzahl an kleineren Follikeln im Eierstock (AFC) und je höher die gemessenen Werte für das Anti-Müller-Hormon sind, desto höher ist das Risiko einer Überstimulation (vgl. Findelee et al., 2021). Bislang ist die Pathogenese nicht abschließend ergründet und bleibt komplex. Diskutiert wird derzeit ein genetischer Polymorphismus im FSH-Rezeptor-Gen als Triggerfaktor, der einen Einfluss auf die Empfindlichkeit des Rezeptors ausüben kann (vgl. Simoni et al., 2008, vgl. Montanelli et al., 2004, vgl. Rodien et al., 2010). Pathogenetische Bedeutung haben auch der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-6 (IL-6) und der Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) (vgl. Amrani et al., 2020, vgl. Nastri et al., 2010, vgl. Navot et al., 1987, vgl. Nouri et al., 2014).

### Nikotinkonsum

Wie in Tabelle 38 zu erkennen ist, haben 94,2 % der Patientinnen zum Zeitpunkt der Konsultation nicht geraucht und 5,8 % der Patientinnen geraucht. In allen logistischen Regressionen ergab die statistische Überprüfung für den Nikotinkonsum keine Hinweise auf einen stabilen und wiederkehrenden Einfluss. Der p-Wert liegt jeweils über dem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$ . Mögliche Gründe für diese Ergebnisse sollen nachfolgend diskutiert werden. Zigarettenrauch enthält nachweislich mutagene oder kanzerogene Verbindungen (vgl. Fowles and Dybing, 2003, S. 426). Solche potenziell mutagenen Substanzen können zu einer Reduktion des Primordialfollikelpools und gegebenenfalls Follikelatresie führen (vgl. Konstantinidou et al., 2020, S. 2). In Zusammenschau der oben genannten Literaturergebnisse wäre ein Einfluss von Zigarettenrauch auf Schwangerschaft, Geburt und Blastozystenentwicklung theoretisch-konzeptionell denkbar, der Effekt existiert in der Praxis jedoch womöglich nicht oder ist zu schwach. Ein weiterer Grund könnte sein, dass die Stichproben größere Kongruenzen aufweisen. So rauchen 94,2 % der Patientinnen nicht. Die Beobachtungen (rauchende Patientinnen) sind daher wenige und mutmaßlich zu wenige, um einen Effekt nachweisen zu können. Logisch ist diese Tatsache dennoch, da Kinderwunschpatienten möglicherweise intensiver auf einen gesunden Lebensstil achten und daher das Zigarettenrauchen eher vermeiden als die Durchschnittsbevölkerung. Laut statistischem Bundesamt rauchten 2021 zwischen 4,4 % bis 15,9 % der 15- bis 50-jährigen Frauen in Deutschland (vgl. Statistisches Bundesamt, 2023). Da das Kinderwunsch-Patientenkollektiv jedoch wahrscheinlich in Zukunft ähnliche gesundheitliche Lebensgewohnheiten pflegt, ist die Stichprobe hierfür repräsentativ. Eine dritte Ursache für ein nicht signifikantes Ergebnis ist eine unzureichende Stichprobengröße. Ein kleiner Effekt kann tendenziell eher bei größeren Stichproben beobachtet werden, da der  $\beta$ -Fehler verringert wird (vgl. Backhaus et al., 2023, S. 38 f.). Der Konsum von Nikotin in Form von Zigarettenrauchen wurde im Rahmen der Kinderwunschbehandlung abgefragt. Für die statistische Analyse wurde nur danach differenziert, ob Nikotinkonsum zum Zeitpunkt der Konsultation stattfand (siehe Material und Methoden). Es wurde nicht untersucht, ob Nikotin möglicherweise vor der Erstkonsultation konsumiert wurde. Nikotinkonsum kann somit eine potenzielle Störvariable in der logistischen Regression sein. Ebenso könnte das kategoriale Skalenniveau (Raucher/ Nichtraucher) nicht geeignet sein, um einen Effekt nachweisen zu können. Denkbar wäre es für zukünftige Studien, die Anzahl an Zigaretten und die damit einhergehende aufgenommene Menge an Nikotin zu testen. Unter Umständen hat die Patientin mit Beginn der Kinderwunschbehandlung das Zigarettenrauchen unterbunden oder fortgeführt. Diese Tatsache ist nicht als unabhängige Variable untersucht worden. Damit stellt kontinuierliches Zigarettenrauchen oder das Beenden des Zigarettenrauchens eine Mediatorvariable für die Interpretation der Ergebnisse der vierten, fünften und sechsten logistischen Regression dar. Es wird angenommen, dass zwischen der Konsultation und der ART nur wenig Zeit vergangen ist und deshalb der Konsum von Nikotin zum Zeitpunkt der Konsultation einen relevanten Einfluss auf das Outcome hat, sodass der Einfluss dieser unabhängigen Variable hier geprüft wurde. Ebenso kann auch der paternale Nikotinkonsum als

passiver Nikotinkonsum vor und während der ART einen Störfaktor darstellen. Nicht zuletzt wäre es vorstellbar, dass die Patientinnen unbewusst oder bewusst die Statistik durch die gegebenen Antworten lenkten, da die Angabe, Nichtraucher zu sein, ein sozial erwünschtes Verhalten ist.

Die vorliegenden Ergebnisse sind für zukünftige Kinderwunschpatienten von Bedeutung und können Hinweise auf die wahrscheinliche Effektivität der Therapie geben. Unter Abwägung der Belastungen einer ART-Behandlung auf die Psyche, Physis und Finanzsituation der Patienten kann eine Entscheidung getroffen werden. Eine ART-Behandlung erzielt in den seltensten Fällen immer gleiche Ergebnisse. Die Variabilitäten in den Ergebnissen bieten wiederum Patienten eine authentische Darstellung der möglichen Resultate einer Therapie.

## 7 Zusammenfassung

Das vorrangige Ziel eines jeden Behandlungszyklus im Rahmen assistierter Reproduktionstechnologien besteht in der Realisierung des eigenen Kinderwunsches. Vor diesem Hintergrund ist es von zentraler Bedeutung, dass alle an der Behandlung beteiligten Experten die zugrunde liegenden prädiktiven Parameter, welche den Erfolg einer ART maßgeblich beeinflussen, eingehend analysieren und verstehen. Eine systematisch evidenzbasierte Aufarbeitung dieser Einflussgrößen bildet nicht nur die Basis für eine individuelle Therapieplanung, sondern eröffnet auch Perspektiven zur kontinuierlichen Optimierung der behandlungsstrategischen Ansätze.

Das Ziel dieser Arbeit war es, mittels Timelapse-Verfahren die Embryonenentwicklung, Schwangerschafts- und Geburtenrate im MVZ Kinderwunsch am Welfenhof in Wiesbaden repräsentativ zu evaluieren und den prädiktiven Wert von unabhängigen Faktoren auf das Eintreten von Schwangerschaft, Geburt und Blastozystenstadium einzuschätzen.

Insgesamt wurden die Daten von 624 Paaren ausgewertet, die im Zeitabschnitt vom 6. Februar 2017 bis zum 27. Januar 2020 im Kinderwunschzentrum in Wiesbaden eine Kinderwunschbehandlung mittels Timelapse-Verfahren erhielten. Während dieses Zeitraumes wurden 433 Embryonentransfers durchgeführt, die Einschluss in die Studie fanden. Darunter befinden sich sowohl Single-Embryo-Transfers (SET) als auch Double-Embryo-Transfers (DET) aus 399 Zyklen mit frisch transferierten Embryonen und 34 Zyklen mit sich aus zuerst kryokonservierten Vorkernstadien (Auftauzyklus) entwickelten Embryonen. In dieser Arbeit liegt die Gesamtschwangerschaftsrate bei 25,40 %. Die Schwangerschaftsrate für das MVZ Kinderwunsch am Welfenhof Wiesbaden innerhalb der SET-Gruppe liegt bei 29,57 % und innerhalb der DET-Gruppe bei 22,27 %.

Laut der Auswertung des deutschen IVF-Registers liegen die Geburtenraten pro Embryotransfer für das MVZ Kinderwunsch am Welfenhof Wiesbaden beim Frischzyklus bei 18,55 % und im Auftauzyklus bei 32,35 % und damit einerseits unter und andererseits deutlich über dem ausgewerteten Mittel des Registers.

Unsere Beobachtungen legen nahe, dass Embryonen, die letztlich in einer klinischen Schwangerschaft resultieren oder das Blastozystenstadium erreichen, gewisse morphokinetische Endpunkte (t2, t3, t5, t6) früher erreichen, als Embryonen, die nicht zu einer Schwangerschaft oder Blastozyste führten (siehe Tabelle 20 und Tabelle 24). Die prognostische Aussagekraft der morphokinetischen Parameter nimmt jedoch deutlich ab, sobald sie in ein komplexes Modell mit weiteren klinisch relevanten Einflussfaktoren wie beispielsweise dem mütterlichen Alter integriert werden (siehe logistische Regressionen). Dieses Phänomen spricht dafür, dass die Interpretation der morphokinetischen Parameter im Praxisalltag differenziert erfolgen muss, da die einzelnen Parameter unter dem Einfluss variabler klinischer Rahmenbedingungen gegenseitig konkurrieren müssen. Somit ist eine alleinige Fokussierung auf morphokinetische Parameter nicht ausreichend, um eine verlässliche Vorhersage in Bezug auf den Eintritt einer Schwangerschaft oder das

Erreichen des Blastozystenstadiums zu treffen, sondern sie sollten stets im Kontext eines multivariaten Bewertungsschemas betrachtet werden. Obwohl die Parameter nicht als alleiniger Prädiktor fungieren, können sie dennoch als Indikator für eine potenziell verbesserte Einnistungsfähigkeit interpretiert werden. Eine erhöhte Synchronität der Zellteilungen im dritten Zellzyklus (s3), also das nahezu gleichzeitige, synchrone Teilen der Zellen in einem engen zeitlichen Rahmen, ein kürzerer dritter Zellzyklus (cc3) und das schnellere Erreichen des Morulastadiums (tMor) waren mit einer wahrscheinlicheren Blastozystenentwicklung im multivariaten Modell assoziiert (siehe Tabelle 31 und Tabelle 32). Dennoch erwiesen sich diese Parameter als Prädiktoren für den Eintritt einer Schwangerschaft nicht als ausreichend belastbare Vorhersagefaktoren in der logistischen Regression (siehe Tabelle 26 und Tabelle 27). Bezüglich des klinischen Endpunkts Geburt zeigten die untersuchten morphokinetischen Parameter keine deutlichen Mittelwertsdifferenzen (siehe Tabelle 22). Zwar wurde festgestellt, dass ein rascheres Erreichen des Sieben-Zellstadiums (t7) mit einer erhöhten Geburtswahrscheinlichkeit assoziiert sein könnte (siehe Tabelle 30), jedoch ist dieser Befund angesichts der begrenzten Kohortengröße kritisch zu bewerten. Ein entsprechender Zusammenhang wurde bislang in der Fachliteratur nicht dokumentiert, was den Bedarf an weiterführenden Forschungsarbeiten unterstreicht, um die prognostische Aussagekraft und Validierung ihrer Sicherheit abschließend zu überprüfen. Die Festlegung eines optimalen Zielbereichs (Zeitfenster) erwies sich als herausfordernd, da die Schätzgenauigkeit insbesondere bei weit auseinander liegenden Werten abnimmt.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass morphokinetische Parameter nützliche Informationen für die Erstellung von Modellen in der klinischen Praxis zur Verbesserung der Vorhersage von Schwangerschaften und Geburten beinhalten. Allerdings ist die embryonale Morphokinetik nicht die einzige Einflusskomponente, die für eine erfolgreiche Einnistung des Embryos und Geburt eines Kindes verantwortlich ist. Daher und aufgrund der Stichprobengröße ist ihr prädiktiver Wert zum Teil limitiert. Durch die Einbeziehung populationspezifischer klinischer Variablen können die Chancen auf eine Schwangerschaft individuell prognostiziert werden. Es ist von Bedeutung, dass zukünftige Studien dazu beitragen, die in dieser Arbeit aufgezeigten Ergebnisse zu validieren und durch weiterführende Untersuchungen mögliche Zusammenhänge zu präzisieren. Ziel ist es, ein umfassendes Modell zur Einschätzung der embryonalen Kompetenz anhand von nicht-invasiven Methoden erstellen zu können. Durch die zusätzlich zur Verfügung stehenden Daten ist es erstrebenswert, neben demografischen und klinischen Kohortencharakteristika (wie z.B. das Alter), die Morphologie und die durch das Timelapse-Verfahren gewonnenen Informationen optimal zu integrieren. Erfolgreiche assistierte reproduktive Techniken sind abhängig von der zuverlässigen Auswahl entwicklungsfähiger Embryonen, welche bislang die größte Herausforderung darstellt.

Zwischen der eigenen Lebenssituation, den medizinischen Optionen, Moral und Ethik sowie der Gesetzgebung üben eine Vielzahl von Faktoren Einfluss auf die Realisierung des eigenen Kinderwunsches aus. Durch den ausgeprägt beherrschenden Wunsch nach einem eigenen Kind werden von den Eltern häufig Risiken in Kauf genommen. Die um wenige Prozentpunkte höhere

Schwangerschaftswahrscheinlichkeit bei einem Transfer von zwei Embryonen überwiegt das damit verbundene Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft. Neben Zwillingschwangerschaften, die per se ein umfangreicheres Risikoprofil aufweisen, besteht darüber hinaus auch die Gefahr von Drillings- oder Vierlingsschwangerschaften. Angesichts der Tatsache, dass mehr als 85 % der Zwillingschwangerschaften und nahezu alle Drillings- sowie Vierlingsschwangerschaften mit Frühgeburten einhergehen (vgl. Deutsches IVF-Register e.V. (D·I·R), 2024b, S. 8), müssen diese Mehrlingskonstellationen kritisch gesehen werden. Das oberste Ziel einer jeden Kinderwunschbehandlung sollte nicht die Entstehung einer Schwangerschaft um jeden Preis sein, sondern die Geburt eines gesunden Kindes bei gleichzeitig gesunder Mutter.

## 8 Literaturverzeichnis

- ABRAMOV, R., ANTES, R., KUZNYETSOV, V., ZAVER, S., BALAKIER, H., MADJUNKOVA, S. & LIBRACH, C. 2018. Morphological blastocyst grade is not a determinant for implantation of euploid embryos. *Reproductive BioMedicine Online*, 36, e32-e33,
- ADAMSON, G. D., DYER, S., CHAMBERS, G., ISHIHARA, O., DE MOUZON, J., KUPKA, M., BANKER, M. & ZEGERS-HOCHSCHILD, F. 2022. O-151 ICMART preliminary world report 2018. *Human Reproduction*, 37 10.1093/humrep/deac105.057.
- ADELMANN, C. 2021. *Vom Suchen und Finden der Liebe – Ein wissenschaftlicher Blick auf die Partnerwahl [Dissertation]*, Nürnberg, Evangelische Hochschule Nürnberg, <https://kidoks.bsz-bw.de/frontdoor/deliver/index/docId/4268/file/BAAdelmann21.pdf>
- ADOLFSSON, E., PORATH, S. & ANDERSHED, A. N. 2018. External validation of a time-lapse model; a retrospective study comparing embryo evaluation using a morphokinetic model to standard morphology with live birth as endpoint. *Journal of Brazilian Assisted Reproduction (JBRA)*, 22, 205-214 10.5935/1518-0557.20180041.
- AGHAJANOVA, L., STAVREUS-EVERS, A., LINDEBERG, M., LANDGREN, B. M., SPARRE, L. S. & HOVATTA, O. 2011. Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology. *Fertility and Sterility*, 95, 230-7, 237.e1-2 10.1016/j.fertnstert.2010.06.079.
- AKREMI, L. & BAUR, N. 2008. *Kreuztabellen und Kontingenzanalyse [E-Book]*, Wiesbaden, VS Verlag für Sozialwissenschaften 10.1007/978-3-531-91034-5\_12.
- ALFARAWATI, S., FRAGOULI, E., COLLS, P., STEVENS, J., GUTIÉRREZ-MATEO, C., SCHOOLCRAFT, W. B., KATZ-JAFFE, M. G. & WELLS, D. 2011. The relationship between blastocyst morphology, chromosomal abnormality, and embryo gender. *Fertility and Sterility*, 95, 520-524 10.1016/j.fertnstert.2010.04.003.
- ALPHA SCIENTISTS IN REPRODUCTIVE MEDICINE ESHRE SPECIAL INTEREST GROUP OF EMBRYOLOGY 2011. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Human Reproduction*, 26, 1270-1283 10.1093/humrep/der037.
- AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE (ASRM) 2015. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril*, 104, 545-553 10.1016/j.fertnstert.2015.05.028.
- AMRANI, M. 2023. *Physiologie der menschlichen Fortpflanzung und Frühschwangerschaft [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-662-65371-5\_2.
- AMRANI, M., BIRKENBACH, J., SKALA, C., SEUFERT, R. & GOMEZ, R. 2020. Correlation between Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS); a retrospective study. *SunKrist Journal of Obstetrics and Gynecology Research*, 2, 1-13,
- AMRANI, M., SEUFERT, R. & BOCKMEYER, K. 2023. *Diagnostische Verfahren [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-662-65371-5\_3.
- ANDERSEN, A. N., GOOSSENS, V., FERRARETTI, A. P., BHATTACHARYA, S., FELBERBAUM, R., DE MOUZON, J. & NYGREN, K. G. 2008. Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction*, 23, 756-771 10.1093/humrep/den014.
- ANGEL-VELEZ, D., DE COSTER, T., AZARI-DOLATABAD, N., FERNÁNDEZ-MONTORO, A., BENEDETTI, C., PAVANI, K., VAN SOOM, A., BOGADO PASCOTTINI, O. & SMITS, K. 2023. Embryo morphokinetics derived from fresh and vitrified bovine oocytes predict blastocyst development and nuclear abnormalities. *Scientific Reports*, 13, 4765 10.1038/s41598-023-31268-6.
- ANTCZAK, M. & VAN BLERKOM, J. 1999. Temporal and spatial aspects of fragmentation in early human embryos: possible effects on developmental competence and association with the differential elimination of regulatory proteins from polarized domains. *Human Reproduction*, 14, 429-447 10.1093/humrep/14.2.429.
- APTER, S., EBNER, T., FREOUR, T., GUNS, Y., KOVACIC, B., LE CLEF, N., MARQUES, M., MESEGUER, M., MONTJEAN, D., SFONTOURIS, I., STURMEY, R. & COTICCHIO,

- G. 2020. Good practice recommendations for the use of time-lapse technology(+). *Human Reproduction Open*, 2020, hoaa008 10.1093/hropen/hoaa008.
- ARMSTRONG, S., BHIDE, P., JORDAN, V., PACEY, A. & FARQUHAR, C. 2018. Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5, Cd011320 10.1002/14651858.CD011320.pub3.
- ASCH, R. H., BALMACEDA, J. P., ORD, T., BORRERO, C., CEFALU, E., GASTALDI, C. & ROJAS, F. 1988. Oocyte donation and gamete intrafallopian transfer in premature ovarian failure. *Fertil Steril*, 49, 263-267.
- ASCH, R. H., BALMACEDA, J. P., ORD, T., BORRERO, C., RODRIGUEZ RIGAU, L. J. & ROJAS, F. J. 1987. Gamete intra fallopian transfer (GIFT) and oocyte donation--a novel treatment for infertility in premature ovarian failure. *Gynecological Endocrinology*, 1, 105-111 10.3109/09513598709082701.
- ATA, B., KAPLAN, B., DANZER, H., GLASSNER, M., OPSAHL, M., TAN, S. L. & MUNNÉ, S. 2012. Array CGH analysis shows that aneuploidy is not related to the number of embryos generated. *Reproductive Biomedicine Online*, 24, 614-620 10.1016/j.rbmo.2012.02.009.
- AZZARELLO, A., HOEST, T. & MIKKELSEN, A. 2014. Embryo kinetics in bright field vs dark field time-lapse in embryo selection for transfer. *Fertility and Sterility*, 102, e213.
- AZZARELLO, A., HOEST, T. & MIKKELSEN, A. L. 2012. The impact of pronuclei morphology and dynamicity on live birth outcome after time-lapse culture. *Human Reproduction*, 27, 2649-2657 10.1093/humrep/des210.
- BACHMANN, A. 2022. Der rätselhafte Fall. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie/Schweiz*, 25, 107-109 10.1007/s41975-022-00253-z.
- BACKHAUS, K., ERICHSON, B., GENSLER, S., WEIBER, R. & WEIBER, T. 2023. *Multivariate Analysemethoden : Eine anwendungsorientierte Einführung [E-Book]*, Wiesbaden, Springer, <https://doi.org/10.1007/978-3-658-40465-9>
- BACKHAUS, K., ERICHSON, B., PLINKE, W. & WEIBER, R. 2006. *Multivariate Analysemethoden [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer 10.1007/978-3-642-14987-0.
- BALTACI, V., SATIROGLU, H., KABUKÇU, C., UNSAL, E., AYDINURAZ, B., UNER, O., AKTAS, Y., CETINKAYA, E., TURHAN, F. & AKTAN, A. 2006. Relationship between embryo quality and aneuploidies. *Reproductive Biomedicine Online*, 12, 77-82 10.1016/s1472-6483(10)60984-4.
- BARTOLACCI, A., MARZANATI, D., BARBAGALLO, B. M., SOLANO NARDUCHE, L., D'ALESSANDRO, G., ESPOSITO, S., VANNI, V. S., MASCIANGELO, R., GENTILINI, D., PAPAEO, E. & PAGLIARDINI, L. 2024. To Assess or Not to Assess: Reconsidering Day 3 Embryo Quality in Planned Freeze-All Blastocyst Cycles. *Journal of Personalized Medicine*, 14 10.3390/jpm14060624.
- BASILE, N., CAIAZZO, M. & MESEGUER, M. 2015a. What does morphokinetics add to embryo selection and in-vitro fertilization outcomes? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 27, 193-200 10.1097/gco.000000000000166.
- BASILE, N., MORBECK, D., GARCÍA-VELASCO, J., BRONET, F. & MESEGUER, M. 2013. Type of culture media does not affect embryo kinetics: a time-lapse analysis of sibling oocytes. *Human Reproduction*, 28, 634-641 10.1093/humrep/des462.
- BASILE, N., NOGALES MDEL, C., BRONET, F., FLORENSA, M., RIQUEIROS, M., RODRIGO, L., GARCÍA-VELASCO, J. & MESEGUER, M. 2014. Increasing the probability of selecting chromosomally normal embryos by time-lapse morphokinetics analysis. *Fertility and Sterility*, 101, 699-704 10.1016/j.fertnstert.2013.12.005.
- BASILE, N., VIME, P., FLORENSA, M., APARICIO RUIZ, B., GARCÍA VELASCO, J. A., REMOHÍ, J. & MESEGUER, M. 2015b. The use of morphokinetics as a predictor of implantation: a multicentric study to define and validate an algorithm for embryo selection. *Human Reproduction*, 30, 276-283 10.1093/humrep/deu331.
- BELLOC, S., COHEN-BACRIE, P., BENKHALIFA, M., COHEN-BACRIE, M., DE MOUZON, J., HAZOUT, A. & MÉNÉZO, Y. 2008. Effect of maternal and paternal age on pregnancy and miscarriage rates after intrauterine insemination. *Reproductive Biomedicine Online*, 17, 392-397 10.1016/s1472-6483(10)60223-4.

- BELLOC, S., HAZOUT, A., ZINI, A., MERVIEL, P., CABRY, R., CHAHINE, H., COPIN, H. & BENKHALIFA, M. 2014. How to overcome male infertility after 40: Influence of paternal age on fertility. *Maturitas*, 78, 22-29 10.1016/j.maturitas.2014.02.011.
- BELLVER, J., GARRIDO, N., REMOHÍ, J., PELLICER, A. & MESEGUER, M. 2008. Influence of paternal age on assisted reproduction outcome. *Reproductive Biomedicine Online*, 17, 595-604 10.1016/s1472-6483(10)60305-7.
- BENDER, R., LANGE, S. & ZIEGLER, A. 2007a. Wichtige Signifikanztests. - *Artikel Nr. 11 der Statistik-Serie in der DMW* -, 132, e24-e25 10.1055/s-2007-959034.
- BENDER, R., ZIEGLER, A. & LANGE, S. 2007b. Varianzanalyse. - *Artikel Nr. 21 der Statistik-Serie in der DMW* -, 132, e57-e60 10.1055/s-2007-959044.
- BETTENDORF, G. 1963. HUMAN HYPOPHYSEAL GONADOTROPIN IN HYPOPHYSECTOMIZED WOMEN. *International Journal of Fertility*, 8, 799-809,
- BEYER, D. A., AMARI, F., DIEDRICH, K. & SCHROEER, A. 2010. Methoden der Embryoselektion vor der Implantation. *Der Gynäkologe*, 43, 9-14 10.1007/s00129-009-2383-1.
- BIERNACKA-BARTNIK, A., KOCEŁAK, P., OWCZAREK, A. J., CHOREŻA, P., PUZIANOWSKA-KUŹNICKA, M., MARKUSZEWSKI, L., MADEJ, P., CHUDEK, J. & OLSZANECKA-GLINIANOWICZ, M. 2022. Prediction of Insulin Resistance and Impaired Fasting Glucose Based on Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) Levels in Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Endocrinology*, 2022, 6498768 10.1155/2022/6498768.
- BLANCA, M. J., ALARCÓN, R., ARNAU, J., BONO, R. & BENDAYAN, R. 2017. Non-normal data: Is ANOVA still a valid option? *Psicothema*, 29, 552-557 10.7334/psicothema2016.383.
- BÓDIS, J., GÖDÖNY, K., VÁRNAGY, Á., KOVÁCS, K., KOPPÁN, M., NAGY, B., EROSTYÁK, J., HERCZEG, R., SZEKERES-BARTHÓ, J., GYENESEI, A. & KOVÁCS, G. L. 2020. How to Reduce the Potential Harmful Effects of Light on Blastocyst Development during IVF. *Medical Principles and Practice*, 29, 558-564 10.1159/000509016.
- BODRI, D., SUGIMOTO, T., SERNA, J. Y., KONDO, M., KATO, R., KAWACHIYA, S. & MATSUMOTO, T. 2015. Influence of different oocyte insemination techniques on early and late morphokinetic parameters: retrospective analysis of 500 time-lapse monitored blastocysts. *Fertility and Sterility*, 104, 1175-81.e1-2 10.1016/j.fertnstert.2015.07.1164.
- BODRI, D., SUGIMOTO, T., YAO SERNA, J., KAWACHIYA, S., KATO, R. & MATSUMOTO, T. 2016. Blastocyst collapse is not an independent predictor of reduced live birth: a time-lapse study. *Fertility and Sterility*, 105, 1476-1483.e3 10.1016/j.fertnstert.2016.02.014.
- BOGNAR, Z., CSABAI, T. J., PALLINGER, E., BALASSA, T., FARKAS, N., SCHMIDT, J., GÖRGEY, E., BERTA, G., SZEKERES-BARTHO, J. & BODIS, J. 2019. The effect of light exposure on the cleavage rate and implantation capacity of preimplantation murine embryos. *Journal of reproductive immunology*, 132, 21-28 10.1016/j.jri.2019.02.003.
- BOLTON, V. N., LEARY, C., HARBOTTLE, S., CUTTING, R. & HARPER, J. C. 2015. How should we choose the 'best' embryo? A commentary on behalf of the British Fertility Society and the Association of Clinical Embryologists. *Human Fertility (Cambridge)*, 18, 156-164 10.3109/14647273.2015.1072646.
- BORI, L., PAYA, E., ALEGRE, L., VILORIA, T. A., REMOHI, J. A., NARANJO, V. & MESEGUER, M. 2020. Novel and conventional embryo parameters as input data for artificial neural networks: an artificial intelligence model applied for prediction of the implantation potential. *Fertility and Sterility*, 114, 1232-1241 10.1016/j.fertnstert.2020.08.023.
- BORTH, R., LUNENFELD, B. & DE WATTEVILLE, H. 1954. Activite gonadotrope d'un extrait d'urines de femmes en menopause. *Experientia*, 10, 266-268,
- BRODIN, T., HADZIOSMANOVIC, N., BERGLUND, L., OLOVSSON, M. & HOLTE, J. 2013. Antimüllerian Hormone Levels Are Strongly Associated With Live-Birth Rates After Assisted Reproduction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98, 1107-1114 10.1210/jc.2012-3676.

- BUBLAK, R. 2022. Mehr Komplikationen nach künstlicher Befruchtung. *Gynäkologie + Geburtshilfe*, 27, 20 10.1007/s15013-022-4427-8.
- BUNDESAMT, S. & EUROPARAT 2023. *Durchschnittliches Alter der Mütter bei Geburt des ersten Kindes in der bestehenden Ehe (1960-2021) [Internet]*, Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB), <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/F20-Alter-Muetter-bei-Erstgeburt-Deutschland-West-Ost-ab-1960.html>
- BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ 1990. *Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz - ESchG) [Internet]*, Bundesgesetzblatt Teil I, Nr. 69, ausgegeben in Bonn am 19. Dezember 1990, Seite 2746, [http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger\\_BGBI&jumpTo=bgbl190s2746.pdf](http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&jumpTo=bgbl190s2746.pdf)
- BUNDESMINISTERIUM FÜR FAMILIE, S., FRAUEN UND JUGEND (BMFSFJ), 2022a. *Informationsportal Kinderwunsch - Das übernimmt die Krankenkasse [Internet]*, Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend, <https://www.informationsportal-kinderwunsch.de/kiwu/finanzielle-foerderung/krankenkasse>
- BUNDESMINISTERIUM FÜR FAMILIE, S., FRAUEN UND JUGEND (BMFSFJ), 2022b. *Informationsportal Kinderwunsch - Unterstützung von Bund und Ländern [Internet]*, Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend, <https://www.informationsportal-kinderwunsch.de/kiwu/finanzielle-foerderung/finanzielle-unterstuetzung>
- BUNDESOSZIALGERICHT 2019. *Bundessozialgericht Urteil vom 17.12.2019, B 1 KR 7/19 R [Internet]*, Bundessozialgericht, [https://www.bsg.bund.de/SharedDocs/Entscheidungen/DE/2019/2019\\_12\\_17\\_B\\_01\\_KR\\_07\\_19\\_R.html](https://www.bsg.bund.de/SharedDocs/Entscheidungen/DE/2019/2019_12_17_B_01_KR_07_19_R.html)
- CAMPBELL, A. & FISHEL, S. 2015. *Atlas of time lapse embryology [E-Book]*, Boca Raton, Florida, Chemical Rubber Company (CRC) Press 10.1201/b18006.
- CAMPBELL, A., FISHEL, S., BOWMAN, N., DUFFY, S., SEDLER, M. & HICKMAN, C. F. 2013a. Modelling a risk classification of aneuploidy in human embryos using non-invasive morphokinetics. *Reproductive Biomedicine Online*, 26, 477-485 10.1016/j.rbmo.2013.02.006.
- CAMPBELL, A., FISHEL, S., BOWMAN, N., DUFFY, S., SEDLER, M. & THORNTON, S. 2013b. Retrospective analysis of outcomes after IVF using an aneuploidy risk model derived from time-lapse imaging without PGS. *Reproductive Biomedicine Online*, 27, 140-146 10.1016/j.rbmo.2013.04.013.
- CAPALBO, A., POLI, M., JALAS, C., FORMAN, E. J. & TREFF, N. R. 2022. On the reproductive capabilities of aneuploid human preimplantation embryos. *American Journal of Human Genetics*, 109, 1572-1581 10.1016/j.ajhg.2022.07.009.
- CECCELE, A., CERMISONI, G. C., GIACOMINI, E., PINNA, M. & VIGANO, P. 2022. Cellular and Molecular Nature of Fragmentation of Human Embryos. *Int J Mol Sci*, 23 10.3390/ijms23031349.
- CEVIK, M., KOCYIGIT, A., SEN, U. & KURAN, M. 2014. Can Sequential Human Embryo Culture Media be Used in Bovine in vitro Embryo Culture? *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 20, 145-149 10.9775/kvfd.2013.9676.
- CHAMAYOU, S., PATRIZIO, P., STORACI, G., TOMASELLI, V., ALECCI, C., RAGOLIA, C., CRESCENZO, C. & GUGLIELMINO, A. 2013. The use of morphokinetic parameters to select all embryos with full capacity to implant. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 30, 703-710 10.1007/s10815-013-9992-2.
- CHAUVIN, S., COHEN-TANNOUDJI, J. & GUIGON, C. J. 2022. Estradiol Signaling at the Heart of Folliculogenesis: Its Potential Deregulation in Human Ovarian Pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 10.3390/ijms23010512.
- CHAVEZ, S. L., LOEWKE, K. E., HAN, J., MOUSSAVI, F., COLLS, P., MUNNE, S., BEHR, B. & REIJO PERA, R. A. 2012. Dynamic blastomere behaviour reflects human embryo ploidy by the four-cell stage. *Nature Communications*, 3, 1251 10.1038/ncomms2249.
- CHAWLA, M., FAKIH, M., SHUNNAR, A., BAYRAM, A., HELLANI, A., PERUMAL, V., DIVAKARAN, J. & BUDAK, E. 2015. Morphokinetic analysis of cleavage stage embryos

- and its relationship to aneuploidy in a retrospective time-lapse imaging study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 32, 69-75 10.1007/s10815-014-0372-3.
- CHÉLES, D. S., MOLIN, E. A. D., ROCHA, J. C. & NOGUEIRA, M. F. G. 2020. Mining of variables from embryo morphokinetics, blastocyst's morphology and patient parameters: an approach to predict the live birth in the assisted reproduction service. *JBRA Assisted Reproduction*, 24, 470-479 10.5935/1518-0557.20200014.
- CHEN, C. 1986. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet*, 1, 884-886 10.1016/s0140-6736(86)90989-x.
- CHI, H.-J., PARK, J.-S., YOO, C.-S., KWAK, S.-J., SON, H.-J., KIM, S.-G., SIM, C.-H., LEE, K.-H. & KOO, D.-B. 2020. Effect of evaporation-induced osmotic changes in culture media in a dry-type incubator on clinical outcomes in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine Journal*, 47, 284-292 10.5653/cerm.2020.03552.
- CIRAY, H. N., AKSOY, T., GOKTAS, C., OZTURK, B. & BAHCECI, M. 2012. Time-lapse evaluation of human embryo development in single versus sequential culture media--a sibling oocyte study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 29, 891-900 10.1007/s10815-012-9818-7.
- CIRAY, H. N., CAMPBELL, A., AGERHOLM, I. E., AGUILAR, J., CHAMAYOU, S., ESBERT, M. & SAYED, S. 2014. Proposed guidelines on the nomenclature and annotation of dynamic human embryo monitoring by a time-lapse user group. *Human Reproduction*, 29, 2650-2660 10.1093/humrep/deu278.
- CISION 2014. *Vitrolife AB (publ) acquires Unisense FertilTech A/S [Internet]*, Gothenburg, Cision News, <https://news.cision.com/vitrolife-ab--publ-r/vitrolife-ab--publ-acquires-unisense-fertilitech-a-s.c9673790>
- COCHIUS, J., BURNS, R., BLUMBERGS, P., MACK, K. & ALDERMAN, C. 1990. Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of human pituitary-derived gonadotrophin. *Australian and New Zealand journal of medicine*, 20, 592-593.
- CONAGHAN, J., CHEN, A. A., WILLMAN, S. P., IVANI, K., CHENETTE, P. E., BOOSTANFAR, R., BAKER, V. L., ADAMSON, G. D., ABUSIEF, M. E., GVAKHARIA, M., LOEWKE, K. E. & SHEN, S. 2013. Improving embryo selection using a computer-automated time-lapse image analysis test plus day 3 morphology: results from a prospective multicenter trial. *Fertility and Sterility*, 100, 412-9.e5 10.1016/j.fertnstert.2013.04.021.
- COONEN, E., GOOSSENS, V. & GERAEDTS, J. 2016. Europäische Datensammlung zur Präimplantationsdiagnostik seit 1999. *Medizinische Genetik*, 28, 326-331 10.1007/s11825-016-0101-7.
- COSTA-BORGES, N., BELLÉS, M., MESEGUER, M., GALLIANO, D., BALLESTEROS, A. & CALDERÓN, G. 2016. Blastocyst development in single medium with or without renewal on day 3: a prospective cohort study on sibling donor oocytes in a time-lapse incubator. *Fertility and Sterility*, 105, 707-713 10.1016/j.fertnstert.2015.11.038.
- COSTERMANS, N. G. J., KEIJER, J., VAN SCHOTHORST, E. M., KEMP, B., KESHTKAR, S., BUNSCHOTEN, A., SOEDE, N. M. & TEERDS, K. J. 2019. In ovaries with high or low variation in follicle size, granulosa cells of antral follicles exhibit distinct size-related processes. *Molecular Human Reproduction*, 25, 614-624 10.1093/molehr/gaz042.
- COTICCHIO, G., EZOE, K., LAGALLA, C., SHIMAZAKI, K., OHATA, K., NINOMIYA, M., WAKABAYASHI, N., OKIMURA, T., UCHIYAMA, K., KATO, K. & BORINI, A. 2021. Perturbations of morphogenesis at the compaction stage affect blastocyst implantation and live birth rates. *Human Reproduction*, 36, 918-928 10.1093/humrep/deab011.
- D'ASSUNÇÃO, V. R. N., MONTAGNA, E., D'ASSUNÇÃO, L. E. N., CALDAS, M. M. P., CHRISTOFOLINI, D. M., BARBOSA, C. P., NEGREIROS, R. A. M., LAGANÀ, A. S., OLIVEIRA, R. D. & BIANCO, B. 2022. Effect of thyroid function on assisted reproduction outcomes in euthyroid infertile women: A single center retrospective data analysis and a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 13 10.3389/fendo.2022.1023635.
- DAL CANTO, M., COTICCHIO, G., MIGNINI RENZINI, M., DE PONTI, E., NOVARA, P. V., BRAMBILLASCA, F., COMI, R. & FADINI, R. 2012. Cleavage kinetics analysis of

- human embryos predicts development to blastocyst and implantation. *Reproductive Biomedicine Online*, 25, 474-480 10.1016/j.rbmo.2012.07.016.
- DALE, B., MENEZO, Y. & COPPOLA, G. 2015. Trends, fads and ART! *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 32, 489-493 10.1007/s10815-014-0420-z.
- DAMEWOOD, M. D., SHEN, W., ZACUR, H. A., SCHLAFF, W. D., ROCK, J. A. & WALLACH, E. E. 1989. Disappearance of exogenously administered human chorionic gonadotropin. *Fertility and Sterility*, 52, 398-400 [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)60906-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)60906-8).
- DAYA, S. 2005. Life table (survival) analysis to generate cumulative pregnancy rates in assisted reproduction: are we overestimating our success rates? *Human Reproduction*, 20, 1135-1143 10.1093/humrep/deh889.
- DE BOER, E. J., DEN TONKELAAR, I., BURGER, C. W., LOOMAN, C. W., VAN LEEUWEN, F. E. & TE VELDE, E. R. 2004. The number of retrieved oocytes does not decrease during consecutive gonadotrophin-stimulated IVF cycles. *Human Reproduction*, 19, 899-904 10.1093/humrep/deh178.
- DE CONTO, E., GENRO, V. K., DA SILVA, D. S., CHAPON, R. C. & CUNHA-FILHO, J. S. 2015. AMH as a Prognostic Factor for Blastocyst Development. *JBRA Assisted Reproduction*, 19, 131-134 10.5935/1518-0557.20150029.
- DE LA ROCHEBROCHARD, E., DE MOUZON, J., THÉPOT, F. & THONNEAU, P. 2006. Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lessons of in vitro fertilization in France. *Fertility and Sterility*, 85, 1420-1424 10.1016/j.fertnstert.2005.11.040.
- DE WAAL, E., VROOMAN, L. A., FISCHER, E., ORD, T., MAINIGI, M. A., COUTIFARIS, C., SCHULTZ, R. M. & BARTOLOMEI, M. S. 2015. The cumulative effect of assisted reproduction procedures on placental development and epigenetic perturbations in a mouse model. *Human Molecular Genetics Journal*, 24, 6975-6985 10.1093/hmg/ddv400.
- DEL CARMEN NOGALES, M., BRONET, F., BASILE, N., MARTÍNEZ, E. M., LIÑÁN, A., RODRIGO, L. & MESEGUER, M. 2017. Type of chromosome abnormality affects embryo morphology dynamics. *Fertility and Sterility*, 107, 229-235.e2 10.1016/j.fertnstert.2016.09.019.
- DEL GIUDICE, M. 2011. Alone in the dark? Modeling the conditions for visual experience in human fetuses. *Developmental Psychobiology Journal*, 53, 214-219 10.1002/dev.20506.
- DENYER, M. 2010. Medical Statistics at a Glance. *Journal of Anatomy*, 216, 1469-7580 10.1111/j.1469-7580.2010.01210.x.
- DESAI, N., PLOSKONKA, S., GOODMAN, L. R., AUSTIN, C., GOLDBERG, J. & FALCONE, T. 2014. Analysis of embryo morphokinetics, multinucleation and cleavage anomalies using continuous time-lapse monitoring in blastocyst transfer cycles. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 12, 54 10.1186/1477-7827-12-54.
- DEUTSCHES IVF-REGISTER E.V. (D·I·R) 2020. *D.I.R. Jahrbuch 2019 inklusive FertiPROTEKT [Internet]*, Krause & Pachernegg GmbH, <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/dir-jahrbuch-2019-de.pdf>
- DEUTSCHES IVF-REGISTER E.V. (D·I·R) 2021. *D.I.R. Jahrbuch 2020 inklusive FertiPROTEKT [Internet]*, Krause & Pachernegg GmbH, <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/dirjb2020de.pdf>
- DEUTSCHES IVF-REGISTER E.V. (D·I·R) 2022. *D.I.R. Jahrbuch 2021 inklusive FertiPROTEKT [Internet]*, Krause & Pachernegg GmbH, <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/dir-jahrbuch-2021-deutsch-1.pdf>
- DEUTSCHES IVF-REGISTER E.V. (D·I·R) 2023. *D.I.R. Jahrbuch 2022 inklusive FertiPROTEKT [Internet]*, Krause & Pachernegg GmbH, <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/dir-jahrbuch-2022-deutsch.pdf>
- DEUTSCHES IVF-REGISTER E.V. (D·I·R) 2024a. *D.I.R. Jahrbuch 2023 inklusive FertiPROTEKT [Internet]*, Krause & Pachernegg GmbH, <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/dir-jahrbuch-2023-deutsch.pdf>
- DEUTSCHES IVF-REGISTER E.V. (D·I·R) 2024b. *Sonderausgabe als Auszug aus dem D·I·R Jahrbuch 2023 Sonderthema „Warum Sie sich keine zwei Embryonen zurückgeben*

- lassen sollten?“ [Internet], <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/dir-jahrbuch-2023-sonderausgabe-fuer-paare.pdf>
- DEWAILLY, D., ANDERSEN, C. Y., BALEN, A., BROEKMANS, F., DILAVER, N., FANCHIN, R., GRIESINGER, G., KELSEY, T. W., LA MARCA, A., LAMBALK, C., MASON, H., NELSON, S. M., VISSER, J. A., WALLACE, W. H. & ANDERSON, R. A. 2014. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Human Reproduction Update Journal*, 20, 370-385 10.1093/humupd/dmt062.
- DEWAILLY, D., BARBOTIN, A. L., DUMONT, A., CATTEAU-JONARD, S. & ROBIN, G. 2020. Role of Anti-Müllerian Hormone in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 11, 641 10.3389/fendo.2020.00641.
- DÍAZ-CUETO, L. & GERTON, G. L. 2001. The influence of growth factors on the development of preimplantation mammalian embryos. *Archives of Medical Research*, 32, 619-626 10.1016/s0188-4409(01)00326-5.
- DIEDRICH, K., LUDWIG, M. & GRIESINGER, G. 2020. *Reproduktionsmedizin [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Reference Medizin 10.1007/978-3-662-57636-6.
- DONINI, P., PUZZUOLI, D. & MONTEZEMOLO, R. 1964. Purification of gonadotrophin from human menopausal urine. *European Journal of Endocrinology*, 45, 321-328,
- DU PREL, J. B., RÖHRIG, B., HOMMEL, G. & BLETTNER, M. 2010. Choosing statistical tests: part 12 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt International*, 107, 343-348 10.3238/arztebl.2010.0343.
- DUMBLE, L. & KLEIN, R. 1992. Creutzfeldt-Jakob legacy for Australian women treated with human pituitary gonadotropins. *The Lancet*, 340, 847-848,
- EBNER, T., SHEBL, O., MOSER, M., MAYER, R. B., ARZT, W. & TEWS, G. 2010. Group culture of human zygotes is superior to individual culture in terms of blastulation, implantation and life birth. *Reproductive BioMedicine Online*, 21, 762-768 10.1016/j.rbmo.2010.06.038.
- ELDER, K., MATHEWS, T., KUTNER, E., KIM, E., ESPENBERG, D., FADDY, M. & GOSDEN, R. 2008. Impact of gonadotrophin stimulation for assisted reproductive technology on ovarian ageing and menopause. *Reproductive BioMedicine Online*, 16, 611-616 10.1016/s1472-6483(10)60472-5.
- ESHRE SPECIAL INTEREST GROUP OF EMBRYOLOGY ALPHA SCIENTISTS IN REPRODUCTIVE MEDICINE 2017. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of art laboratory performance indicators†‡. *Human Reproduction Open*, 2017 10.1093/hropen/hox011.
- EUROPÄISCHE ARZNEIMITTEL-AGENTUR 1995. *GONAL-f* [Internet], Europäische Arzneimittel-Agentur (Behörde der Europäischen Union), <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gonal-f>
- EUROPÄISCHE ARZNEIMITTEL-AGENTUR 1996. *Puregon* [Internet], Europäische Arzneimittel-Agentur (Behörde der Europäischen Union), <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/puregon>
- EUROPÄISCHE ARZNEIMITTEL-AGENTUR 1999. *Cetrotide* [Internet], Europäische Arzneimittel-Agentur (Behörde der Europäischen Union), <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cetrotide>
- EUROPÄISCHE ARZNEIMITTEL-AGENTUR 2000a. *Luveris* [Internet], Europäische Arzneimittel-Agentur (Behörde der Europäischen Union), <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luveris>
- EUROPÄISCHE ARZNEIMITTEL-AGENTUR 2000b. *Orgalutran* [Internet], Europäische Arzneimittel-Agentur (Behörde der Europäischen Union), <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orgalutran>
- EUROPÄISCHE ARZNEIMITTEL-AGENTUR 2001. *Ovitrelle* [Internet], Europäische Arzneimittel-Agentur (Behörde der Europäischen Union), <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ovitrelle>
- FANG, Z., HUANG, J., MAO, J., YU, L. & WANG, X. 2023. Effect of endometrial thickness on obstetric and neonatal outcomes in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 21, 55 10.1186/s12958-023-01105-6.

- FARRERA, AYESTARAN, A., MONTALVO, V., MASSO, J., GARCIA-FAURA, A., MARQUES, B. & LOPEZ-TEIJON, M. 2021. P-188 Ambient light intensity and wavelength in the IVF laboratory does not affect life birth rates. *Human Reproduction*, 36 10.1093/humrep/deab130.187.
- FAZELI, P. K. & LEE, H. 2018. Response to the Letter to the Editor: "Higher TSH Levels Within the Normal Range Are Associated With Unexpected Infertility". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103, 3112-3113 10.1210/jc.2018-00910.
- FEIL, K. 2023. PUL – die schwierige Diagnostik in der Frühschwangerschaft. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie/Österreich*, 33, 95-99 10.1007/s41974-023-00275-w.
- FELBERBAUM, R., KÜPKER, W., STROWITZKI, T., EMONS, G. & DIEDRICH, K. 2020. GnRH-Antagonisten 2.0. *Der Gynäkologe*, 53, 492-493 10.1007/s00129-020-04635-x.
- FENWICK, J., PLATTEAU, P., MURDOCH, A. P. & HERBERT, M. 2002. Time from insemination to first cleavage predicts developmental competence of human preimplantation embryos in vitro. *Human Reproduction*, 17, 407-412 10.1093/humrep/17.2.407.
- FINDEKLEE, S., DÖHMEN, G. & DIEDRICH, K. 2021. 35/w mit starken Schmerzen nach IVF-Behandlung. *Der Gynäkologe*, 54, 23-27 10.1007/s00129-021-04775-8.
- FIRMIN, J., ECKER, N., RIVET-DANON, D., OZGUC, O., BARRAUD-LANGE, V., TURLIER, H., PATRAT, C. & MAITRE, J. L. 2023. O-003 Mechanics of human embryo compaction. *Human Reproduction*, 38 10.1093/humrep/dead093.003.
- FISCHER, J., COLLS, P., ESCUDERO, T. & MUNNÉ, S. 2010. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) improves pregnancy outcome for translocation carriers with a history of recurrent losses. *Fertility and Sterility*, 94, 283-289 10.1016/j.fertnstert.2009.02.060.
- FISHEL, S., CAMPBELL, A., FOAD, F., DAVIES, L., BEST, L., DAVIS, N., SMITH, R., DUFFY, S., WHEAT, S., MONTGOMERY, S., WACHTER, A. & BECCLES, A. 2020. Evolution of embryo selection for IVF from subjective morphology assessment to objective time-lapse algorithms improves chance of live birth. *Reproductive Biomedicine Online*, 40, 61-70 10.1016/j.rbmo.2019.10.005.
- FOWLES, J. & DYBING, E. 2003. Application of toxicological risk assessment principles to the chemical constituents of cigarette smoke. *Tobacco Control*, 12, 424-30 10.1136/tc.12.4.424.
- FRAGOULI, E., ALFARAWATI, S., SPATH, K. & WELLS, D. 2013. Morphological and cytogenetic assessment of cleavage and blastocyst stage embryos. *Molecular Human Reproduction*, 20, 117-126 10.1093/molehr/gat073.
- FRATTARELLI, J. L. & GERBER, M. D. 2006. Basal and cycle androgen levels correlate with in vitro fertilization stimulation parameters but do not predict pregnancy outcome. *Fertility and Sterility*, 86, 51-57 10.1016/j.fertnstert.2005.12.028.
- FRUCHTER-GOLDMEIER, Y., KANTOR, B., BEN-MEIR, A., WAINSTOCK, T., ERLICH, I., LEVITAS, E., SHUFARO, Y., SAPIR, O. & HAR-VARDI, I. 2023. An artificial intelligence algorithm for automated blastocyst morphometric parameters demonstrates a positive association with implantation potential. *Scientific Reports*, 13, 14617 10.1038/s41598-023-40923-x.
- FUJII, J., IUCHI, Y. & OKADA, F. 2005. Fundamental roles of reactive oxygen species and protective mechanisms in the female reproductive system. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 3, 43 10.1186/1477-7827-3-43.
- FUMAROLA, A., GRANI, G., ROMANZI, D., DEL SORDO, M., BIANCHINI, M., ARAGONA, A., TRANQUILLI, D. & ARAGONA, C. 2013. Thyroid function in infertile patients undergoing assisted reproduction. *American Journal of Reproductive Immunology*, 70, 336-341 10.1111/aji.12113.
- GAMEIRO, S., BOIVIN, J., PERONACE, L. & VERHAAK, C. M. 2012. Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment. *Human Reproduction Update*, 18, 652-669 10.1093/humupd/dms031.
- GAO, G., CUI, X., LI, S., DING, P., ZHANG, S. & ZHANG, Y. 2020. Endometrial thickness and IVF cycle outcomes: a meta-analysis. *Reproductive Biomedicine Online*, 40, 124-133 10.1016/j.rbmo.2019.09.005.

- GARCIA-VELASCO, J. A., RODRÍGUEZ, S., AGUDO, D., PACHECO, A., SCHNEIDER, J. & PELLICER, A. 2012. FSH receptor in vitro modulation by testosterone and hCG in human luteinized granulosa cells. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 165, 259-264 10.1016/j.ejogrb.2012.08.020.
- GARDNER, D. K., LANE, M., STEVENS, J., SCHLENKER, T. & SCHOOLCRAFT, W. B. 2000. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*, 73, 1155-1158 10.1016/s0015-0282(00)00518-5.
- GARDNER, D. K., SCHOOLCRAFT, W. B., WAGLEY, L., SCHLENKER, T., STEVENS, J. & HESLA, J. 1998. A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in in-vitro fertilization. *Human Reproduction*, 13, 3434-3440 10.1093/humrep/13.12.3434.
- GARDNER, R. L. & EDWARDS, R. G. 1968. Control of the Sex Ratio at Full Term in the Rabbit by transferring Sexed Blastocysts. *Nature*, 218, 346-348 10.1038/218346a0.
- GAZZO, E., PEÑA, F., VALDÉZ, F., CHUNG, A., VELIT, M., ASCENZO, M. & ESCUDERO, E. 2020. Blastocyst contractions are strongly related with aneuploidy, lower implantation rates, and slow-cleaving embryos: a time lapse study. *JBRA Assisted Reproduction*, 24, 77-81 10.5935/1518-0557.20190053.
- GEHRAU, V., MAUBACH, K. & FUJARSKI, S. 2022. *Kreuztabellen [E-Book]*, Wiesbaden, Springer Fachmedien Wiesbaden 10.1007/978-3-658-34285-2\_10.
- GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 1990. *Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung („Richtlinien über künstliche Befruchtung“)* [Internet], Bundesarbeitsblatt Nr. 12, Bundesanzeiger, [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2746/KB-RL\\_2021-12-16\\_iK-2022-02-09.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2746/KB-RL_2021-12-16_iK-2022-02-09.pdf)
- GEMZELL, C. A., DICZFALUSY, E. & TILLINGER, G. 1958. Clinical effect of human pituitary follicle-stimulating hormone (FSH). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 18, 1333-1348,
- GERMOND, M., URNER, F., CHANSON, A., PRIMI, M. P., WIRTHNER, D. & SENN, A. 2004. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction?: The cumulated singleton/twin delivery rates per oocyte pick-up: the CUSIDERA and CUTWIDERA. *Human Reproduction*, 19, 2442-2444 10.1093/humrep/deh501.
- GHAEDRAHMATI, A., MAMOUEI, M. & ZANDI, M. 2023. Comparison of Single-step and Sequential Embryo Culture Systems: Replacement of Serum with Platelet Lysate. *Gene, Cell and Tissue*, In Press, e136416 10.5812/gct-136416.
- GIL, M. A., MASIDE, C., CUELLO, C., PARRILLA, I., VAZQUEZ, J. M., ROCA, J. & MARTINEZ, E. A. 2012. Effects of Hoechst 33342 staining and ultraviolet irradiation on mitochondrial distribution and DNA copy number in porcine oocytes and preimplantation embryos. *Molecular Reproduction and Development*, 79, 651-663 10.1002/mrd.22071.
- GILBERT, J. H., SETTLE, J. C., NICHOLS, J. E., TAYLOR, T. H., WININGER, J. D. & ROUDEBUSH, W. E. 2010. Circulating anti-mullerian hormone levels may predict blastocyst formation rates in donor IVF cycles. *Fertility and Sterility*, 94, S265 10.1016/j.fertnstert.2010.07.1020.
- GLEICHER, N., KIM, A., WEGHOFER, A., KUSHNIR, V. A., SHOHAT-TAL, A., LAZZARONI, E., LEE, H. J. & BARAD, D. H. 2013. Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve. *Human Reproduction*, 28, 1084-1091 10.1093/humrep/det033.
- GLEICHER, N., WEGHOFER, A. & BARAD, D. H. 2011. The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment? *Reproductive Biology and Endocrinology*, 9, 116 10.1186/1477-7827-9-116.
- GLUJOVSKY, D., FARQUHAR, C., QUINTEIRO RETAMAR, A. M., ALVAREZ SEDO, C. R. & BLAKE, D. 2016. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Cd002118 10.1002/14651858.CD002118.pub5.

- GNOTH, C., FREUNDL-SCHÜTT, T. & FREUNDL, G. 2020. *Natürlicher Zyklus und Spontanschwangerschaftsraten [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-662-57636-6\_11.
- GOODMAN, L. R., GOLDBERG, J., FALCONE, T., AUSTIN, C. & DESAI, N. 2016. Does the addition of time-lapse morphokinetics in the selection of embryos for transfer improve pregnancy rates? A randomized controlled trial. *Fertility and Sterility*, 105, 275-285.e10 10.1016/j.fertnstert.2015.10.013.
- GREENBLATT, R. B., BARFIELD, W. E., JUNGCK, E. C. & RAY, A. W. 1961. Induction of Ovulation with MRL/41: Preliminary Report. *Journal of the American Medical Association*, 178, 101-104 10.1001/jama.1961.03040410001001.
- GRIESINGER, G. 2020. *Ovulationsinduktion und ovarielle Stimulation [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-662-57636-6\_15.
- GRØNDAHL, M. L., CHRISTIANSEN, S. L., KESMODEL, U. S., AGERHOLM, I. E., LEMMEN, J. G., LUNDSTRØM, P., BOGSTAD, J., RAASCHOU-JENSEN, M. & LADELUND, S. 2017. Effect of women's age on embryo morphology, cleavage rate and competence- A multicenter cohort study. *Public Library of Science One*, 12, e0172456 10.1371/journal.pone.0172456.
- GRUBER-GERARDY, K.-F., HAHN, T., SCHORSCH, M. & LUDWIG, M. 2008. *Von Fruchtbarkeitsritualen zur in-vitro-Fertilisation – kleine Ikonographie zur Entstehung des Lebens*, Mainz, Gruber-Gerardy, K.-F.,
- GUDERMANN, T. 2014. *Endokrinpharmakologie [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-642-38043-3\_20.
- GUO, S. & FRASER, M. W. 2014. *Propensity score analysis: Statistical methods and applications*, Los Angeles, SAGE publications,
- GUO, Y. H., LIU, Y., QI, L., SONG, W. Y. & JIN, H. X. 2021. Can Time-Lapse Incubation and Monitoring Be Beneficial to Assisted Reproduction Technology Outcomes? A Randomized Controlled Trial Using Day 3 Double Embryo Transfer. *Frontiers in Physiology*, 12, 794601 10.3389/fphys.2021.794601.
- HAEMMERLI KELLER, K., ALDER, G., LOEWER, L., FAEH, M., ROHNER, S. & VON WOLFF, M. 2018. Treatment-related psychological stress in different in vitro fertilization therapies with and without gonadotropin stimulation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 97, 269-276 10.1111/aogs.13281.
- HAMADA, M., HORIKAWA, M., ENSAKA, C., ENOMOTO, M., ISHII, R., TORIUMI, R., TACHIBANA, N. & TAKETANI, Y. 2022. A novel orally active gonadotropin-releasing hormone antagonist, relugolix, is a potential substitute for injectable GnRH antagonists in controlled ovarian stimulation in assisted reproductive technology. *Reproductive Medicine and Biology*, 21, e12424 10.1002/rmb2.12424.
- HANDYSIDE, A. H., KONTOGIANNI, E. H., HARDY, K. & WINSTON, R. M. 1990. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature*, 344, 768-770 10.1038/344768a0.
- HARDARSON, T., BUNGUM, M., CONAGHAN, J., MEINTJES, M., CHANTILIS, S. J., MOLNAR, L., GUNNARSSON, K. & WIKLAND, M. 2015. Noninferiority, randomized, controlled trial comparing embryo development using media developed for sequential or undisturbed culture in a time-lapse setup. *Fertility and Sterility*, 104, 1452-9.e1-4 10.1016/j.fertnstert.2015.08.037.
- HARDARSON, T., CAISANDER, G., SJÖGREN, A., HANSON, C., HAMBERGER, L. & LUNDIN, K. 2003. A morphological and chromosomal study of blastocysts developing from morphologically suboptimal human pre-embryos compared with control blastocysts. *Human Reproduction*, 18, 399-407 10.1093/humrep/deg092.
- HARDARSON, T., LÖFMAN, C., COULL, G., SJÖGREN, A., HAMBERGER, L. & EDWARDS, R. G. 2002. Internalization of cellular fragments in a human embryo: time-lapse recordings. *Reproductive BioMedicine Online*, 5, 36-38 10.1016/S1472-6483(10)61594-5.
- HASHIMOTO, S., KATO, N., SAEKI, K. & MORIMOTO, Y. 2012. Selection of high-potential embryos by culture in poly(dimethylsiloxane) microwells and time-lapse imaging. *Fertility and Sterility*, 97, 332-337 10.1016/j.fertnstert.2011.11.042.

- HAZEKAMP, J., BERGH, C., WENNERHOLM, U. B., HOVATTA, O., KARLSTRÖM, P. O. & SELBING, A. 2000. Avoiding multiple pregnancies in ART: consideration of new strategies. *Human Reproduction*, 15, 1217-1219 10.1093/humrep/15.6.1217.
- HENRY SATHANANTHAN, A., WOOD, C. & LEETON, J. F. 1982. Ultrastructural evaluation of 8–16 cell human embryos cultured in vitro. *Micron (1969)*, 13, 193-203 10.1016/0047-7206(82)90084-X.
- HENZE, N. 2023. *Zentraler Grenzwertsatz [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-662-67729-2\_28.
- HERBEMONT, C., SARANDI, S., BOUJENAH, J., CEDRIN-DURNERIN, I., SERMONDADE, N., VIVOT, A., PONCELET, C., GRYNBERG, M. & SIFER, C. 2017. Should we consider day-2 and day-3 embryo morphology before day-5 transfer when blastocysts reach a similar good quality? *Reproductive BioMedicine Online*, 35, 521-528 10.1016/j.rbmo.2017.07.014.
- HERRERO, J. & MESEGUER, M. 2013. Selection of high potential embryos using time-lapse imaging: the era of morphokinetics. *Fertility and Sterility*, 99, 1030-1034 10.1016/j.fertnstert.2013.01.089.
- HERRERO, J., TEJERA, A., ALBERT, C., VIDAL, C., DE LOS SANTOS, M. J. & MESEGUER, M. 2013. A time to look back: analysis of morphokinetic characteristics of human embryo development. *Fertility and Sterility*, 100, 1602-1609.e4 10.1016/j.fertnstert.2013.08.033.
- HERREROS, M., MARTÍ, L., DÍAZ, N., TIÓ, M. C., RODRIGUEZ-ARNEDO, A., GUERRERO, J., ORTIZ, J., TEN, J. & BERNABEU, R. 2022. O-063 Impact of group embryo culture vs individual embryo culture strategies on blastocyst rate and quality. *Human Reproduction*, 37 10.1093/humrep/deac104.077.
- HESSISCHES MINISTERIUM FÜR SOZIALES UND INTEGRATION 2022. *Förderung von Maßnahmen der assistierten Reproduktion [Internet]*, Wiesbaden, Hessisches Ministerium für Soziales und Integration, <https://www.foerderdatenbank.de/FDB/Content/DE/Foerderprogramm/Land/Hessen/foerderung-massnahmen-assistierte-reproduktion.html>
- HIRAO, Y. & YANAGIMACHI, R. 1978. Detrimental effect of visible light on meiosis of mammalian eggs in vitro. *The Journal of experimental zoology*, 206, 365-369 10.1002/jez.1402060308.
- HSUEH, A. J., KAWAMURA, K., CHENG, Y. & FAUSER, B. C. 2015. Intraovarian control of early folliculogenesis. *Endocrine Reviews*, 36, 1-24 10.1210/er.2014-1020.
- HULL, M. G. 1994. Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 47, 99-108 10.1016/0020-7292(94)90348-4.
- IEDA, S., AKAI, T., SAKAGUCHI, Y., SHIMAMURA, S., SUGAWARA, A., KANEDA, M., MATOBA, S., KAGOTA, M., SUGIMURA, S. & KAIJIMA, H. 2018. A microwell culture system that allows group culture and is compatible with human single media. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35, 1869-1880 10.1007/s10815-018-1252-z.
- JACQUES, S. L., WEAVER, D. R. & REPERT, S. M. 1987. Penetration of light into the uterus of pregnant animals. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 45, 637-641 10.1111/j.1751-1097.1987.tb07391.x.
- JIANG, R., YANG, G., WANG, H., FANG, J., HU, J., ZHANG, T., KONG, Y., WU, Z., HUANG, X., QI, L., SONG, N., SONG, W., JIN, H. & YAO, G. 2024. Exploring key embryonic developmental morphokinetic parameters that affect clinical outcomes during the PGT cycle using time-lapse monitoring systems. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 24, 870 10.1186/s12884-024-07080-z.
- JØLVING, L. R., LARSEN, M. D., FEDDER, J., FRIEDMAN, S. & NØRGÅRD, B. M. 2019. The chance of a live birth after assisted reproduction in women with thyroid disorders. *Clinical Epidemiology*, 11, 683-694 10.2147/cep.S208574.
- JUNDI, S. I., PEREIRA, N. C. A., MERIGHI, T. M., SANTOS, J. F. D., YADID, I. M., COSLOVSKY, M., CRISCUOLO, T. S. & PENNA, I. A. A. 2021. Monozygotic dichorionic-diamniotic twin pregnancy after single embryo transfer at blastocyst stage:

- a case report. *JBRA Assisted Reproduction*, 25, 168-170 10.5935/1518-0557.20200052.
- KALISCH, M. & MEIER, L. 2021. *Ausblick [E-Book]*, Wiesbaden, Springer Fachmedien Wiesbaden 10.1007/978-3-658-34225-8\_6.
- KAMATH, M. S., MASCARENHAS, M., KIRUBAKARAN, R. & BHATTACHARYA, S. 2020. Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8, 1-3 10.1002/14651858.CD003416.pub5.
- KASIUS, A., SMIT, J. G., TORRANCE, H. L., EIJKEMANS, M. J., MOL, B. W., OPMEER, B. C. & BROEKMANS, F. J. 2014. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 20, 530-541 10.1093/humupd/dmu011.
- KCIUK, M., MARCINIAK, B., MOJZYCH, M. & KONTEK, R. 2020. Focus on UV-Induced DNA Damage and Repair-Disease Relevance and Protective Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 1-33 10.3390/ijms21197264.
- KENTENICH, H., WOLDT, B. & KRÜSSEL, S. 2013. Sozialrechtliche Regelungen zur künstlichen Befruchtung. *Gynäkologische Endokrinologie*, 11, 302-306 10.1007/s10304-013-0584-0.
- KIESLINGER, D. C., DE GHESELLE, S., LAMBALK, C. B., DE SUTTER, P., KOSTELIJK, E. H., TWISK, J. W., VAN RIJSWIJK, J., VAN DEN ABBEEL, E. & VERGOUW, C. G. 2016. Embryo selection using time-lapse analysis (Early Embryo Viability Assessment) in conjunction with standard morphology: a prospective two-center pilot study. *Human Reproduction*, 31, 2450-2457 10.1093/humrep/dew207.
- KIESLINGER, D. C., VERGOUW, C. G., RAMOS, L., ARENDS, B., CURFS, M., SLAPPENDEL, E., KOSTELIJK, E. H., PIETERS, M., CONSTEN, D., VERHOEVEN, M. O., BESSELINK, D. E., BROEKMANS, F., COHLEN, B. J., SMEENK, J. M. J., MASTENBROEK, S., DE KONING, C. H., VAN KASTEREN, Y. M., MOLL, E., VAN DISSELDORP, J., BRINKHUIS, E. A., KUIJPER, E. A. M., VAN BAAL, W. M., VAN WEERING, H. G. I., VAN DER LINDEN, P. J. Q., GERARDS, M. H., BOSSUYT, P. M., VAN WELY, M. & LAMBALK, C. B. 2023. Clinical outcomes of uninterrupted embryo culture with or without time-lapse-based embryo selection versus interrupted standard culture (SelecTIMO): a three-armed, multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 401, 1438-1446 10.1016/s0140-6736(23)00168-x.
- KIESSLING, A. A. 2010. Timing is everything in the human embryo. *Nature Biotechnology*, 28, 1025-1026 10.1038/nbt1010-1025.
- KIM, J. J. & CHOI, Y. M. 2019. Phenotype and genotype of polycystic ovary syndrome in Asia: Ethnic differences. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 45, 2330-2337 10.1111/jog.14132.
- KIM, S. G., KIM, Y. Y., PARK, J. Y., KWAK, S. J., YOO, C. S., PARK, I. H., SUN, H. G., KIM, J. W., LEE, K. H., PARK, H. D. & CHI, H. J. 2018. Early fragment removal on in vitro fertilization day 2 significantly improves the subsequent development and clinical outcomes of fragmented human embryos. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, 45, 122-128 10.5653/cerm.2018.45.3.122.
- KIRKEGAARD, K., HINDKJAER, J. J. & INGERSLEV, H. J. 2012. Human embryonic development after blastomere removal: a time-lapse analysis. *Human Reproduction*, 27, 97-105 10.1093/humrep/der382.
- KLEIN, T. & RAPP, I. 2014. *Die altersbezogene Partnerwahl im Lebenslauf und ihr Einfluss auf die Beziehungsstabilität [E-Book]*, Wiesbaden, Springer Fachmedien Wiesbaden 10.1007/978-3-658-02895-4\_9.
- KNÖRR, K., KNÖRR-GÄRTNER, H., BELLER, F. K. & LAURITZEN, C. 1982. *Mehrlingsschwangerschaft und -geburt [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-662-00526-2\_28.
- KOCHAN, J., NOWAK, A., KIJ, B., PROCHOWSKA, S. & NIŻAŃSKI, W. 2021. Analysis of Morphokinetic Parameters of Feline Embryos Using a Time-Lapse System. *Animals*, 11, 748, <https://www.mdpi.com/2076-2615/11/3/748>

- KOLA, I., TROUNSON, A., DAWSON, G. & ROGERS, P. 1987. Tripronuclear human oocytes: altered cleavage patterns and subsequent karyotypic analysis of embryos. *Biology of Reproduction*, 37, 395-401 10.1095/biolreprod37.2.395.
- KONSTANTINIDOU, F., STUPPIA, L. & GATTA, V. 2020. Looking Inside the World of Granulosa Cells: The Noxious Effects of Cigarette Smoke. *Biomedicines*, 8 10.3390/biomedicines8090309.
- KORELL, M. 2017. *Gestörte Frühschwangerschaft – Diagnostik und Therapie [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-662-49480-6\_12.
- KOVACS, P. 2014. Embryo selection: the role of time-lapse monitoring. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 12, 124 10.1186/1477-7827-12-124.
- KRAMER, Y. G., KOFINAS, J. D., MELZER, K., NOYES, N., MCCAFFREY, C., BULDO-LICCIARDI, J., MCCULLOH, D. H. & GRIFO, J. A. 2014. Assessing morphokinetic parameters via time lapse microscopy (TLM) to predict euploidy: are aneuploidy risk classification models universal? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 31, 1231-1242 10.1007/s10815-014-0285-1.
- KRASSAS, G. E. 2000. Thyroid disease and female reproduction. *Fertility and Sterility*, 74, 1063-1070 10.1016/s0015-0282(00)01589-2.
- LAI, I., NEAL, M., GERVAIS, N., AMIN, S., TAERK, E. & FAGHIH, M. 2020. Transfers of lower quality embryos based on morphological appearance result in appreciable live birth rates: a Canadian center's experience. *Fertility and Sterility Reports*, 1, 264-269 10.1016/j.xfre.2020.09.003.
- LANCASTER, E. E., LAPATO, D. M., JACKSON-COOK, C., STRAUSS, J. F., 3RD, ROBERSON-NAY, R. & YORK, T. P. 2021. Maternal biological age assessed in early pregnancy is associated with gestational age at birth. *Scientific Reports*, 11, 15440 10.1038/s41598-021-94281-7.
- LANDESAMT FÜR SOZIALES, J. U. V. L. 2022. *Zuwendungen zur Förderung von Maßnahmen der assistierten Reproduktion durch das Land Rheinland-Pfalz [Internet]*, Rheinland-Pfalz, Landesamt für Soziales, Jugend und Versorgung, <https://lsjv.rlp.de/de/unsere-aufgaben/foerderung/assistierte-reproduktion/>
- LAURENT, M. R., HAMMOND, G. L., BLOKLAND, M., JARDÍ, F., ANTONIO, L., DUBOIS, V., KHALIL, R., STERK, S. S., GIELEN, E., DECALLONNE, B., CARMELIET, G., KAUFMAN, J. M., FIERS, T., HUHTANIEMI, I. T., VANDERSCHUEREN, D. & CLAESSENS, F. 2016. Sex hormone-binding globulin regulation of androgen bioactivity in vivo: validation of the free hormone hypothesis. *Scientific Reports*, 6, 35539 10.1038/srep35539.
- LAVI, R., ANKRI, R., SINYAKOV, M., EICHLER, M., FRIEDMANN, H., SHAINBERG, A., BREITBART, H. & LUBART, R. 2012. The plasma membrane is involved in the visible light-tissue interaction. *Photomedicine and Laser Surgery*, 30, 14-19 10.1089/pho.2011.3083.
- LAWS-KING, A., TROUNSON, A., SATHANANTHAN, H. & KOLA, I. 1987. Fertilization of human oocytes by microinjection of a single spermatozoon under the zona pellucida. *Fertility and Sterility*, 48, 637-642 10.1016/s0015-0282(16)59478-3.
- LE, P., LE, A., NGUYEN, L. & DANG, V. 2021. Morphokinetic parameters comparison between euploid and aneuploid blastocysts. *Biomedical Research and Therapy*, 8, 4325-4332 10.15419/bmrat.v8i5.671.
- LEE, S. Y., CABRAL, H. J., ASCHENGRAU, A. & PEARCE, E. N. 2020. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105, e2015-23 10.1210/clinem/dgz275.
- LI, H. J., SEIFER, D. B. & TAL, R. 2023. AMH independently predicts aneuploidy but not live birth per transfer in IVF PGT-A cycles. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 21, 19 10.1186/s12958-023-01066-w.
- LI, R., PEDERSEN, K. S., LIU, Y., PEDERSEN, H. S., LÆGDSMAND, M., RICKELT, L. F., KÜHL, M. & CALLESEN, H. 2014. Effect of red light on the development and quality of mammalian embryos. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 31, 795-801 10.1007/s10815-014-0247-7.

- LI, Y., LI, X., YANG, X., CAI, S., LU, G., LIN, G., HUMAIDAN, P. & GONG, F. 2019. Cumulative Live Birth Rates in Low Prognosis Patients According to the POSEIDON Criteria: An Analysis of 26,697 Cycles of in vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 10, 642 10.3389/fendo.2019.00642.
- LIAO, Z., LIU, C., CAI, L., SHEN, L., SUI, C., ZHANG, H. & QIAN, K. 2021. The Effect of Endometrial Thickness on Pregnancy, Maternal, and Perinatal Outcomes of Women in Fresh Cycles After IVF/ICSI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 12, 814648 10.3389/fendo.2021.814648.
- LIU, Y., CHAPPLE, V., FEENAN, K., ROBERTS, P. & MATSON, P. 2016. Time-lapse deselection model for human day 3 in vitro fertilization embryos: the combination of qualitative and quantitative measures of embryo growth. *Fertility and Sterility*, 105, 656-662.e1 10.1016/j.fertnstert.2015.11.003.
- LOUMAYE, E. 1990. The control of endogenous secretion of LH by gonadotrophin-releasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in-vitro fertilization and embryo transfer. *Human Reproduction*, 5, 357-376 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137105.
- LUDWIG, M. 2020. *Langzeit-Follow-up von Patientinnen nach ovarieller Stimulation und Kinderwunschtherapien [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-662-57636-6\_51.
- LUDWIG, M. & DIEDRICH, K. 2020. *Historischer Abriss zur Reproduktionsmedizin [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-662-57636-6\_2.
- LUK, J. & ARICI, A. 2010. Does the ovarian reserve decrease from repeated ovulation stimulations? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 22, 177-182 10.1097/GCO.0b013e328338c165.
- LUKE, B., BROWN, M. B., WANTMAN, E., LEDERMAN, A., GIBBONS, W., SCHATTMAN, G. L., LOBO, R. A., LEACH, R. E. & STERN, J. E. 2012. Cumulative birth rates with linked assisted reproductive technology cycles. *New England Journal of Medicine*, 366, 2483-2491 10.1056/NEJMoa1110238.
- LÜLLMANN-RAUCH, R. 2015a. *20 Männliche Geschlechtsorgane [E-Book]*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag 10.1055/b-003-124637.
- LÜLLMANN-RAUCH, R. 2015b. *21 Weibliche Geschlechtsorgane [E-Book]*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag 10.1055/b-003-124637.
- LUNDIN, K. & AHLSTRÖM, A. 2015. Quality control and standardization of embryo morphology scoring and viability markers. *Reproductive BioMedicine Online*, 31, 459-471 10.1016/j.rbmo.2015.06.026.
- LUTJEN, P., TROUNSON, A., LEETON, J., FINDLAY, J., WOOD, C. & RENOU, P. 1984. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature*, 307, 174-175 10.1038/307174a0.
- LV, H., LI, X., DU, J., LING, X., DIAO, F., LU, Q., TAO, S., HUANG, L., CHEN, S., HAN, X., ZHOU, K., XU, B., LIU, X., MA, H., XIA, Y., SHEN, H., HU, Z., JIN, G., GUAN, Y. & WANG, X. 2020. Effect of endometrial thickness and embryo quality on live-birth rate of fresh IVF/ICSI cycles: a retrospective cohort study. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 18, 89 10.1186/s12958-020-00636-6.
- MA, S., LIAO, J., ZHANG, S., YANG, X., HOCHER, B., TAN, J., TAN, Y., HU, L., GONG, F., XIE, P. & LIN, G. 2023. Exploring the efficacy and beneficial population of preimplantation genetic testing for aneuploidy start from the oocyte retrieval cycle: a real-world study. *Journal of Translational Medicine*, 21, 779 10.1186/s12967-023-04641-2.
- MACKENNA, A., SCHWARZE, J. E., CROSBY, J. & ZEGERS-HOCHSCHILD, F. 2020. Factors associated with embryo splitting and clinical outcome of monozygotic twins in pregnancies after IVF and ICSI. *Human Reproduction Open*, 2020, hoaa024 10.1093/hropen/hoaa024.
- MACKENS, S., SANTOS-RIBEIRO, S., ORINX, E., DE MUNCK, N., RACCA, A., ROELEN, C., POPOVIC-TODOROVIC, B., DE VOS, M., TOURNAYE, H. & BLOCQUEEL, C. 2020. Impact of Serum Estradiol Levels Prior to Progesterone Administration in Artificially

- Prepared Frozen Embryo Transfer Cycles. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 11, 255 10.3389/fendo.2020.00255.
- MAHAJAN, N. & SHARMA, S. 2016. The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? *Journal of Human Reproductive Sciences*, 9, 3-8 10.4103/0974-1208.178632.
- MAÎTRE, J. L., TURLIER, H., ILLUKKUMBURA, R., EISMANN, B., NIWAYAMA, R., NÉDÉLEC, F. & HIIRAGI, T. 2016. Asymmetric division of contractile domains couples cell positioning and fate specification. *Nature*, 536, 344-348 10.1038/nature18958.
- MAJUMDAR, G., MAJUMDAR, A., VERMA, I. C. & UPADHYAYA, K. C. 2017. Relationship Between Morphology, Euploidy and Implantation Potential of Cleavage and Blastocyst Stage Embryos. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 10, 49-57 10.4103/0974-1208.204013.
- MANI, S., GHOSH, J., COUTIFARIS, C., SAPIENZA, C. & MAINIGI, M. 2020. Epigenetic changes and assisted reproductive technologies. *Epigenetics*, 15, 12-25 10.1080/15592294.2019.1646572.
- MARAKA, S., SINGH OSPINA, N. M., MASTORAKOS, G. & O'KEEFFE, D. T. 2018. Subclinical Hypothyroidism in Women Planning Conception and During Pregnancy: Who Should Be Treated and How? *Journal of the Endocrine Society*, 2, 533-546 10.1210/js.2018-00090.
- MARCOS, J., PÉREZ-ALBALÁ, S., MIFSUD, A., MOLLA, M., LANDERAS, J. & MESEGUER, M. 2015. Collapse of blastocysts is strongly related to lower implantation success: a time-lapse study. *Human Reproduction*, 30, 2501-2508 10.1093/humrep/dev216.
- MCCOLLIN, A., SWANN, R. L., SUMMERS, M. C., HANDYSIDE, A. H. & OTTOLINI, C. S. 2020. Abnormal cleavage and developmental arrest of human preimplantation embryos in vitro. *European Journal of Medical Genetics*, 63, 103651 10.1016/j.ejmg.2019.04.008.
- MELDRUM, D. R. 2015. Introduction: nongenetic markers of oocyte and embryo competence. *Fertility and Sterility*, 103, 301-302 10.1016/j.fertnstert.2014.12.117.
- MERCK HEALTHCARE GERMANY GMBH 2022. *Erweiterte Kostenübernahme bei künstlicher Befruchtung [Internet]*, Weiterstadt, Merck Healthcare Germany GmbH, <https://kinderwunsch-dorsten.de/wp-content/uploads/2023/02/Tabelle-Satzungsleistungen-01-2023.pdf>
- MERCK KGAA 2024. *The Eeva™ system: early embryo viability assessment [Internet]*, Merck KGaA, <https://hcp.merckgroup.com/en/fertility/technologies/Eeva.html>
- MESEGUER, M., HERRERO, J., TEJERA, A., HILLIGSØE, K. M., RAMSING, N. B. & REMOHÍ, J. 2011. The use of morphokinetics as a predictor of embryo implantation. *Human Reproduction*, 26, 2658-2671 10.1093/humrep/der256.
- MILEWSKI, R. & AJDUK, A. 2017. Time-lapse imaging of cleavage divisions in embryo quality assessment. *Reproduction*, 154, R37-r53 10.1530/rep-17-0004.
- MILEWSKI, R., CZERNIECKI, J., KUCZYŃSKA, A., STANKIEWICZ, B. & KUCZYŃSKI, W. 2016. Morphokinetic parameters as a source of information concerning embryo developmental and implantation potential. *Ginekologia Polska*, 87, 677-684 10.5603/gp.2016.0067.
- MILEWSKI, R., KUĆ, P., KUCZYŃSKA, A., STANKIEWICZ, B., ŁUKASZUK, K. & KUCZYŃSKI, W. 2015. A predictive model for blastocyst formation based on morphokinetic parameters in time-lapse monitoring of embryo development. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 32, 571-579 10.1007/s10815-015-0440-3.
- MINTZIORI, G., GOULIS, D. G. & KOLIBIANAKIS, E. M. 2016. Thyroid function and IVF outcome: when to investigate and when to intervene? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 28, 191-197 10.1097/gco.0000000000000263.
- MIO, Y. & MAEDA, K. 2008. Time-lapse cinematography of dynamic changes occurring during in vitro development of human embryos. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199, 660.e1-5 10.1016/j.ajog.2008.07.023.
- MITCHELL, J. M., FEE, N., ROOPNARINESINGH, R. & MOCANU, E. V. 2023. Investigating the relationship between body composition, lifestyle factors, and anti-Müllerian

- hormone serum levels in women undergoing infertility assessment. *Irish Journal of Medical Science (1971 -)*, 192, 1909-1915 10.1007/s11845-022-03148-x.
- MOLLOY, D., SPEIRS, A., DU PLESSIS, Y., GELLERT, S., BOURNE, H. & JOHNSTON, W. I. 1985. Gamete intra-fallopian transfer. *Medical Journal of Australia*, 143, 428 10.5694/j.1326-5377.1985.tb123121.x.
- MONTAG, M. & GNOTH, C. 2020. *Labortechniken: PID, PKD, PGT, Time-lapse Imaging [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-662-47329-0\_33-1.
- MONTAG, M. & TOTH, B. 2013. »Assisted Hatching« [E-Book], Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-642-30181-0\_23.
- MONTAG, M., TOTH, B. & STROWITZKI, T. 2020. *Polkörper- und Präimplantationsdiagnostik [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-662-57636-6\_28.
- MONTANELLI, L., DELBAERE, A., DI CARLO, C., NAPPI, C., SMITS, G., VASSART, G. & COSTAGLIOLA, S. 2004. A mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89, 1255-1258 10.1210/jc.2003-031910.
- MOOLHUIJSEN, L. M. E. & VISSER, J. A. 2020. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105, 3361-3373 10.1210/clinem/dgaa513.
- MORALES, H. S. G., GUIOT, M. L., LÓPEZ, G. G. P., CÓRTEZ, D. V., MALDONADO, B. F., HERNÁNDEZ, H. S., TORRES, G. C. R., CAMACHO, F. M. R. & MONTOYA, G. A. 2021. Serum estradiol level on the day of trigger as a predictor of number of metaphase II oocytes from IVF antagonist cycles and subsequent impact on pregnancy rates. *JBRA Assisted Reproduction*, 25, 447-452 10.5935/1518-0557.20210007.
- MOTATO, Y., DE LOS SANTOS, M. J., ESCRIBA, M. J., RUIZ, B. A., REMOHÍ, J. & MESEGUER, M. 2016. Morphokinetic analysis and embryonic prediction for blastocyst formation through an integrated time-lapse system. *Fertility and Sterility*, 105, 376-384.e9 10.1016/j.fertnstert.2015.11.001.
- MÜLLER-TERPITZ, R. 2007. *Der Schutz des pränatalen Lebens* Tübingen, Mohr Siebeck,
- MUNNÉ, S. & COHEN, J. 1998. Chromosome abnormalities in human embryos. *Human Reproduction Update*, 4, 842-855 10.1093/humupd/4.6.842.
- NASIRI, N. & EFTEKHARI-YAZDI, P. 2015. An overview of the available methods for morphological scoring of pre-implantation embryos in in vitro fertilization. *Cell Journal*, 16, 392-405 10.22074/cellj.2015.486.
- NASTRI, C. O., FERRIANI, R. A., ROCHA, I. A. & MARTINS, W. P. 2010. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 27, 121-128 10.1007/s10815-010-9387-6.
- NAVOT, D., BERGH, P. A., WILLIAMS, M. A., GARRISI, G. J., GUZMAN, I., SANDLER, B. & GRUNFELD, L. 1991. Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. *Lancet*, 337, 1375-1377 10.1016/0140-6736(91)93060-m.
- NAVOT, D., MARGALIOTH, E. J., LAUFER, N., BIRKENFELD, A., RELOU, A., ROSLER, A. & SCHENKER, J. G. 1987. Direct correlation between plasma renin activity and severity of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and Sterility*, 48, 57-61 10.1016/s0015-0282(16)59290-5.
- NEAL, S. A., MORIN, S. J., FRANASIAK, J. M., GOODMAN, L. R., JUNEAU, C. R., FORMAN, E. J., WERNER, M. D. & SCOTT, R. T., JR. 2018. Preimplantation genetic testing for aneuploidy is cost-effective, shortens treatment time, and reduces the risk of failed embryo transfer and clinical miscarriage. *Fertility and Sterility*, 110, 896-904 10.1016/j.fertnstert.2018.06.021.
- NEIDERT, R. 2009. Embryonenschutzgesetz. Juristischer Kommentar mit medizinisch-naturwissenschaftlichen Einführungen. *Medizinrecht*, 27, 251-252 10.1007/s00350-009-2389-7.

- NG, S. C., BONGSO, A., RATNAM, S. S., SATHANANTHAN, H., CHAN, C. L., WONG, P. C., HAGGLUND, L., ANANDAKUMAR, C., WONG, Y. C. & GOH, V. H. 1988. Pregnancy after transfer of sperm under zona. *Lancet*, 2, 790 10.1016/s0140-6736(88)92433-6.
- NIEMITZ, E. L. & FEINBERG, A. P. 2004. Epigenetics and assisted reproductive technology: a call for investigation. *American Journal of Human Genetics*, 74, 599-609 10.1086/382897.
- NORDHOFF, V., SIBOLD, C. & HIRCHENHAIN, J. 2023. Time-lapse-Monitoring – Pro und Kontra. *Gynäkologische Endokrinologie*, 21, 211-216 10.1007/s10304-023-00514-5.
- NORMAN, R. J., DEWAILLY, D., LEGRO, R. S. & HICKEY, T. E. 2007. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*, 370, 685-697 10.1016/s0140-6736(07)61345-2.
- NOURI, K., HASLINGER, P., SZABO, L., SATOR, M., SCHREIBER, M., SCHNEEBERGER, C. & PIETROWSKI, D. 2014. Polymorphisms of VEGF and VEGF receptors are associated with the occurrence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)—a retrospective case–control study. *Journal of Ovarian Research*, 7, 54 10.1186/1757-2215-7-54.
- ODERMATT, A. 2023. *Methoden und Modelle [E-Book]*, Wiesbaden, Springer Fachmedien Wiesbaden 10.1007/978-3-658-41147-3\_5.
- OH, S. J., GONG, S. P., LEE, S. T., LEE, E. J. & LIM, J. M. 2007. Light intensity and wavelength during embryo manipulation are important factors for maintaining viability of preimplantation embryos in vitro. *Fertility and Sterility*, 88, 1150-1157 10.1016/j.fertnstert.2007.01.036.
- OLIVIU, K., FRIDEN, B., LUNDIN, K. & BERGH, C. 2002. Cumulative probability of live birth after three in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertility and Sterility*, 77, 505-510 10.1016/s0015-0282(01)03217-4.
- OLZEN, D. 2015. Embryonenschutzgesetz – Juristischer Kommentar mit medizinisch-naturwissenschaftlichen Grundlagen. *Juristische Rundschau*, 2014, 598-598 doi:10.1515/juru-2014-0097.
- OSTERTAGOVA, E., OSTERTAG, O. & KOVÁČ, J. 2014. Methodology and Application of the Kruskal-Wallis Test. *Applied Mechanics and Materials*, 611, 115-120 10.4028/www.scientific.net/AMM.611.115.
- OTTOSEN, L. D., HINDKJAER, J. & INGERSLEV, J. 2007. Light exposure of the ovum and preimplantation embryo during ART procedures. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 24, 99-103 10.1007/s10815-006-9081-x.
- PALERMO, G., JORIS, H., DEVROEY, P. & VAN STEIRTEGHEM, A. C. 1992a. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*, 340, 17-18 10.1016/0140-6736(92)92425-f.
- PALERMO, G., JORIS, H., DEVROEY, P. & VAN STEIRTEGHEM, A. C. 1992b. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *The Lancet*, 340, 17-18,
- PALMA, F. R., GANTNER, B. N., SAKIYAMA, M. J., KAYZUKA, C., SHUKLA, S., LACCHINI, R., CUNNIFF, B. & BONINI, M. G. 2024. ROS production by mitochondria: function or dysfunction? *Oncogene*, 43, 295-303 10.1038/s41388-023-02907-z.
- PANDIAN, Z., MARJORIBANKS, J., OZTURK, O., SEROUR, G. & BHATTACHARYA, S. 2013. Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013, Cd003416 10.1002/14651858.CD003416.pub4.
- PANZER, C., WISE, S., FANTINI, G., KANG, D., MUNARRIZ, R., GUAY, A. & GOLDSTEIN, I. 2006. ORIGINAL RESEARCH—WOMEN'S SEXUAL DYSFUNCTION: Impact of Oral Contraceptives on Sex Hormone-Binding Globulin and Androgen Levels: A Retrospective Study in Women with Sexual Dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine*, 3, 104-113 10.1111/j.1743-6109.2005.00198.x.
- PAYNE, D., FLAHERTY, S. P., BARRY, M. F. & MATTHEWS, C. D. 1997. Preliminary observations on polar body extrusion and pronuclear formation in human oocytes using time-lapse video cinematography. *Human Reproduction*, 12, 532-541 10.1093/humrep/12.3.532.

- PELLICCIONE, F., LANIA, A., PIZZOCARO, A., CAFARO, L., NEGRI, L., MORENGHI, E., BETELLA, N., MONARI, M. & LEVI-SETTI, P. E. 2018. Levothyroxine supplementation on assisted reproduction technology (ART) outcomes in women with subtle hypothyroidism: a retrospective study. *Gynecological Endocrinology*, 34, 1053-1058 10.1080/09513590.2018.1499087.
- PETERSEN, B. M., BOEL, M., MONTAG, M. & GARDNER, D. K. 2016. Development of a generally applicable morphokinetic algorithm capable of predicting the implantation potential of embryos transferred on Day 3. *Human Reproduction*, 31, 2231-2244 10.1093/humrep/dew188.
- POLGE, C., SMITH, A. U. & PARKES, A. S. 1949. Revival of spermatozoa after vitrification and dehydration at low temperatures. *Nature*, 164, 666 10.1038/164666a0.
- PORTER, R., SMITH, W., CRAFT, I., ABDULWAHID, N. & JACOBS, H. 1984. Induction of ovulation for in-vitro fertilisation using busserelin and gonadotropins. *The Lancet*, 324, 1284-1285 10.1016/s0140-6736(84)92840-x.
- POULAIN, M., YOUNES, R., PIRTEA, P., TRICHEREAU, J., DE ZIEGLER, D., BENAMMAR, A. & AYOUBI, J. M. 2021. Impact of Ovarian Yield-Number of Total and Mature Oocytes Per Antral Follicular Count-On Live Birth Occurrence After IVF Treatment. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, 8, 702010 10.3389/fmed.2021.702010.
- POYATOS, A. A., DE MUNCK, N., ELKHATIB, I., BAYRAM, A., NKUHLU, A., MELADO, L., LAWRENZ, B., LIÑAN, A. & FATEMI, H. M. 2019. Anti-Müllerian Hormone as a Quantitative and Qualitative Marker of Euploid Blastocysts. *European Medical Journal*, 5, 56-57, <https://www.emjreviews.com/reproductive-health/abstract/anti-mullerian-hormone-as-a-quantitative-and-qualitative-marker-of-euploid-blastocysts/>
- PRASAD, S., KUMAR, Y., SINGHAL, M. & SHARMA, S. 2014. Estradiol Level on Day 2 and Day of Trigger: A Potential Predictor of the IVF-ET Success. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*, 64, 202-207 10.1007/s13224-014-0515-6.
- RASCH, B., HOFMANN, W., FRIESE, M. & NAUMANN, E. 2010. *Der t-Test [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-642-05272-9\_3.
- REIGNIER, A., LAMMERS, J., BARRIERE, P. & FREOUR, T. 2018. Can time-lapse parameters predict embryo ploidy? A systematic review. *Reproductive BioMedicine Online*, 36, 380-387 10.1016/j.rbmo.2018.01.001.
- RHENMAN, A., BERGLUND, L., BRODIN, T., OLOVSSON, M., MILTON, K., HADZIOSMANOVIC, N. & HOLTE, J. 2015. Which set of embryo variables is most predictive for live birth? A prospective study in 6252 single embryo transfers to construct an embryo score for the ranking and selection of embryos. *Human Reproduction*, 30, 28-36 10.1093/humrep/deu295.
- RIBEIRO, V. C., SANTOS-RIBEIRO, S., DE MUNCK, N., DRAKOPOULOS, P., POLYZOS, N. P., SCHUTYSER, V., VERHEYEN, G., TOURNAYE, H. & BLOCKEEL, C. 2018. Should we continue to measure endometrial thickness in modern-day medicine? The effect on live birth rates and birth weight. *Reproductive BioMedicine Online*, 36, 416-426 10.1016/j.rbmo.2017.12.016.
- RIENZI, L., CIMADOMO, D., DELGADO, A., MINASI, M. G., FABOZZI, G., GALLEG0, R. D., STOPPA, M., BELLVER, J., GIANCANI, A., ESBERT, M., CAPALBO, A., REMOHÌ, J., GRECO, E., UBALDI, F. M. & MESEGUER, M. 2019. Time of morulation and trophectoderm quality are predictors of a live birth after euploid blastocyst transfer: a multicenter study. *Fertility and Sterility*, 112, 1080-1093.e1 10.1016/j.fertnstert.2019.07.1322.
- RITZINGER, P. 2013. Mutterschaft mit 40 – ovarielle Reserve und Risiken *Der Gynäkologe*, 46, 29-36 10.1007/s00129-012-3040-7
- RODIEN, P., BEAU, I. & VASSEUR, C. 2010. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) due to mutations in the follicle-stimulating hormone receptor. *Annales d'Endocrinologie (Paris)*, 71, 206-209 10.1016/j.ando.2010.02.019.
- RON, E., BOICE JR, J. D., HAMBURGER, S. & STOVALL, M. 1994. Mortality following radiation treatment for infertility of hormonal origin or amenorrhoea. *International journal of epidemiology*, 23, 1165-1173 10.1093/ije/23.6.1165.

- ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 81, 19-25 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
- SACKS, G. C., MOZES, H., RONN, R., ELDER-GEVA, T., SCHONBERGER, O., BEN-AMI, I. & SREBNIK, N. 2024. Time-Lapse Incubation for Embryo Culture-Morphokinetics and Environmental Stability May Not Be Enough: Results from a Pilot Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine*, 13, 9-12 10.3390/jcm13061701.
- SAYED, S., REIGSTAD, M. M., PETERSEN, B. M., SCHWENNICKE, A., WEGNER HAUSKEN, J. & STORENG, R. 2020. Time-lapse imaging derived morphokinetic variables reveal association with implantation and live birth following in vitro fertilization: A retrospective study using data from transferred human embryos. *Public Library of Science ONE*, 15, e0242377 10.1371/journal.pone.0242377.
- SCHACHTER-SAFRAI, N., KAN-TOR, Y., KARAVANI, G., OR, Y., SHUFARO, Y., HARVARDI, I., BUXBOIM, A. & BEN-MEIR, A. 2021. Does quantity equal quality?-A morphokinetic assessment of embryos obtained from young women with decreased ovarian response to controlled ovarian stimulation. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 38, 1115-1122 10.1007/s10815-021-02113-4.
- SCHELLEN, A. C. 1958. Artificial insemination in the human. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 37, 333, [https://journals.lww.com/ajpmr/citation/1958/12000/artificial\\_insemination\\_in\\_the\\_hu\\_man.62.aspx](https://journals.lww.com/ajpmr/citation/1958/12000/artificial_insemination_in_the_hu_man.62.aspx)
- SCHIEBLER, T. H. & KORF, H.-W. 2007. *Allgemeine Entwicklungsgeschichte [E-Book]*, Heidelberg, Steinkopff 10.1007/978-3-7985-1771-4\_3.
- SCHINDLER, M. 2011. MEDITEX IVF-Software - Therapiedokumentation und Qualitätssicherung für die Reproduktionsmedizin. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie*, 8, 72, <https://www.kup.at/kup/pdf/9658.pdf>
- SCHMIDT-RECLA, A. & NOACK, J. 2011. Reproduktion und Recht. *Der Gynäkologe*, 44, 482-486 10.1007/s00129-011-2792-9.
- SCHOLTES, M. C. & ZEILMAKER, G. H. 1996. A prospective, randomized study of embryo transfer results after 3 or 5 days of embryo culture in in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 65, 1245-1248 10.1016/s0015-0282(16)58349-6.
- SCHRÖER, A. & WEICHERT, J. 2020. *Mehrlingsschwangerschaften [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-662-57636-6\_33.
- SCIORIO, R. 2021. Use of time-lapse monitoring in medically assisted reproduction treatments: a mini-review. *Zygote*, 29, 93-101 10.1017/S0967199420000623.
- SCIORIO, R., HERRER SAURA, R., THONG, K. J., ESBERT ALGAM, M., PICKERING, S. J. & MESEGUER, M. 2020a. Blastocyst collapse as an embryo marker of low implantation potential: a time-lapse multicentre study. *Zygote*, 1-9 10.1017/s0967199419000819.
- SCIORIO, R., THONG, J. K. & PICKERING, S. J. 2018. Comparison of the development of human embryos cultured in either an EmbryoScope or benchtop incubator. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35, 515-522 10.1007/s10815-017-1100-6.
- SCIORIO, R., THONG, K. J. & PICKERING, S. J. 2020b. Spontaneous blastocyst collapse as an embryo marker of low pregnancy outcome: A Time-Lapse study. *JBRA Assisted Reproduction*, 24, 34-40 10.5935/1518-0557.20190044.
- SERRANO-NOVILLO, C., UROZ, L. & MÁRQUEZ, C. 2023. Novel Time-Lapse Parameters Correlate with Embryo Ploidy and Suggest an Improvement in Non-Invasive Embryo Selection. *Journal of Clinical Medicine*, 12 10.3390/jcm12082983.
- SEUFERT, R. 2023. *Hormone – Rezeptoren und der weibliche Zyklus [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-662-65371-5\_1.
- SHAHROKH TEHRANINEZHAD, E., MEHRABI, F., TAATI, R., KALANTAR, V., AZIMINEKOO, E. & TARAFDARI, A. 2016. Analysis of ovarian reserve markers (AMH, FSH, AFC) in different age strata in IVF/ICSI patients. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 14, 501-506, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5015663/>

- SIMONI, M., TEMPFER, C. B., DESTENAVES, B. & FAUSER, B. C. 2008. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part I: Polycystic ovary syndrome and ovarian response. *Human Reproduction Update*, 14, 459-484 10.1093/humupd/dmn024.
- SOBREIRO, B. P., LUCON, A. M., PASQUALOTTO, F. F., HALLAK, J., ATHAYDE, K. S. & ARAP, S. 2005. Semen analysis in fertile patients undergoing vasectomy: reference values and variations according to age, length of sexual abstinence, seasonality, smoking habits and caffeine intake. *São Paulo Medical Journal*, 123, 161-166 10.1590/s1516-31802005000400002.
- SOKOL, P., CLUA, E., PONS, M. C., GARCÍA, S., RACCA, A., FREOUR, T. & POLYZOS, N. P. 2024. Developing and validating a prediction model of live birth following single vitrified-warmed blastocyst transfer. *Reproductive BioMedicine Online*, 49, 103890 10.1016/j.rbmo.2024.103890.
- SONNTAG, B. 2020. *Beurteilung und Therapie der Lutealphase [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-662-57636-6\_8.
- SONNTAG, B. 2023. Schwangerschaftsraten durch IVF-Therapie mit Time-lapse-Technologie oder Routinekultur der Embryonen. *Gynäkologische Endokrinologie*, 21, 217-218 10.1007/s10304-023-00513-6.
- SOZOU, P. D. & HARTSHORNE, G. M. 2012. Time to pregnancy: a computational method for using the duration of non-conception for predicting conception. *Public Library of Science One*, 7 10.1371/journal.pone.0046544.
- STATISTISCHES BUNDESAMT 2023. *Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen und Geschlecht [Internet]*, Statistisches Bundesamt (Destatis), <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/rauchverhalten-frauen.html?view=main>
- STECKLER, T., WANG, J., BARTOL, F. F., ROY, S. K. & PADMANABHAN, V. 2005. Fetal programming: prenatal testosterone treatment causes intrauterine growth retardation, reduces ovarian reserve and increases ovarian follicular recruitment. *Endocrinology*, 146, 3185-3193 10.1210/en.2004-1444.
- STEFFENSEN, L. L., ERNST, E. H., AMOUSHAH, M., ERNST, E. & LYKKE-HARTMANN, K. 2018. Transcripts Encoding the Androgen Receptor and IGF-Related Molecules Are Differently Expressed in Human Granulosa Cells From Primordial and Primary Follicles. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 6, 85 10.3389/fcell.2018.00085.
- STEPTOE, P. C. & EDWARDS, R. G. 1970. LAPAROSCOPIC RECOVERY OF PREOVULATORY HUMAN OOCYTES AFTER PRIMING OF OVARIES WITH GONADOTROPHINS. *The Lancet*, 295, 683-689 10.1016/S0140-6736(70)90923-2.
- STEPTOE, P. C. & EDWARDS, R. G. 1976. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *The Lancet (London, England)*, 1, 880-882 10.1016/s0140-6736(76)92096-1.
- STEPTOE, P. C. & EDWARDS, R. G. 1978. Birth after the reimplantation of a human embryo. *The Lancet*, 2, 366 10.1016/s0140-6736(78)92957-4.
- STILLER, R. 2021. Assistierte Fertilisation. *Urologie in der Praxis*, 23, 40-50 10.1007/s41973-021-00143-0.
- STOETZER, M.-W. 2020. *Abhängige Variablen mit begrenztem Wertebereich [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-662-61438-9\_2.
- SUMMERS, M. C., BIRD, S., MIRZAI, F. M., THORNHILL, A. & BIGGERS, J. D. 2013. Human preimplantation embryo development in vitro: a morphological assessment of sibling zygotes cultured in a single medium or in sequential media. *Human Fertility (Cambridge)*, 16, 278-285 10.3109/14647273.2013.806823.
- SUN, B., WANG, F., SUN, J., YU, W. & SUN, Y. 2014. Basal serum testosterone levels correlate with ovarian response but do not predict pregnancy outcome in non-PCOS women undergoing IVF. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 31, 829-835 10.1007/s10815-014-0246-8.
- SUNKARA, S. K., LAMARCA, A., POLYZOS, N. P., SEED, P. T. & KHALAF, Y. 2016. Live birth and perinatal outcomes following stimulated and unstimulated IVF: analysis of

- over two decades of a nationwide data. *Human Reproduction*, 31, 2261-2267 10.1093/humrep/dew184.
- TAHMASBOUR MARZOUNI, E., ILKHANI, H., BEIGI HARCHEGANI, A., SHAFAGHATIAN, H., LAYALI, I. & SHAHRIARY, A. 2022. Epigenetic Modifications, A New Approach to Male Infertility Etiology: A Review. *International Journal of Fertility and Sterility*, 16, 1-9 10.22074/ijfs.2021.138499.1032.
- TAKAHASHI, M., SAKA, N., TAKAHASHI, H., KANAI, Y., SCHULTZ, R. M. & OKANO, A. 1999. Assessment of DNA damage in individual hamster embryos by comet assay. *Molecular Reproduction and Development*, 54, 1-7 10.1002/(sici)1098-2795(199909)54:1<1::Aid-mrd1>3.0.Co;2-0.
- TAKENAKA, M., HORIUCHI, T. & YANAGIMACHI, R. 2007. Effects of light on development of mammalian zygotes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, 14289-93 10.1073/pnas.0706687104.
- TAO, T., ROBICHAUD, A., MERCIER, J. & OUELLETTE, R. 2013. Influence of group embryo culture strategies on the blastocyst development and pregnancy outcome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 30, 63-68 10.1007/s10815-012-9892-x.
- TASK FORCE VCJK 2002. Die Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 45, 376-394 10.1007/s00103-002-0393-4.
- TEN, J., HERRERO, L., LINARES, Á., ÁLVAREZ, E., ORTIZ, J. A., BERNABEU, A. & BERNABÉU, R. 2024. Enhancing predictive models for egg donation: time to blastocyst hatching and machine learning insights. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 22, 116 10.1186/s12958-024-01285-9.
- THOMAS, M. R., SPARKS, A. E., RYAN, G. L. & VAN VOORHIS, B. J. 2010. Clinical predictors of human blastocyst formation and pregnancy after extended embryo culture and transfer. *Fertility and Sterility*, 94, 543-548 10.1016/j.fertnstert.2009.03.051.
- THOMPSON, J. R. & WILLIAMS, C. J. 2005. Genomic imprinting and assisted reproductive technology: connections and potential risks. *Seminars in Reproductive Medicine*, 23, 285-295 10.1055/s-2005-872457.
- TRAN, D., COOKE, S., ILLINGWORTH, P. J. & GARDNER, D. K. 2019. Deep learning as a predictive tool for fetal heart pregnancy following time-lapse incubation and blastocyst transfer. *Human Reproduction*, 34, 1011-1018 10.1093/humrep/dez064.
- TRAPPE, H. 2015. *Reproduktionsmedizin in Deutschland: Eine Bestandsaufnahme aus bevölkerungssoziologischer Sicht [E-Book]*, Wiesbaden, Springer Fachmedien Wiesbaden 10.1007/978-3-658-04255-4\_19-1.
- TROUNSON, A., LEETON, J., BESANKO, M., WOOD, C. & CONTI, A. 1983. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilised in vitro. *British Medical Journal (Clinical Research Edition)*, 286, 835-838 10.1136/bmj.286.6368.835.
- TROUNSON, A. & MOHR, L. 1983. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature*, 305, 707-709 10.1038/305707a0.
- TROUNSON, A. O., MOHR, L. R., WOOD, C. & LEETON, J. F. 1982. Effect of delayed insemination on in-vitro fertilization, culture and transfer of human embryos. *Journal of Reproduction and Fertility*, 64, 285-294 10.1530/jrf.0.0640285.
- TVRDONOVA, K., BELASKOVA, S., RUMPIKOVA, T., MALENOVSKA, A., RUMPIK, D., MYSLIVCOVA FUCIKOVA, A. & MALIR, F. 2021. Differences in Morphokinetic Parameters and Incidence of Multinucleations in Human Embryos of Genetically Normal, Abnormal and Euploid Embryos Leading to Clinical Pregnancy. *Journal of Clinical Medicine*, 10 10.3390/jcm10215173.
- TVRDONOVA, K., BELASKOVA, S., RUMPIKOVA, T., RUMPIK, D., MYSLIVCOVA FUCIKOVA, A. & MALIR, F. 2024. Prediction of live birth - selection of embryos using morphokinetic parameters. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University of Palacký, Olomouc, Czech Republic*, 168, 74-80 10.5507/bp.2022.052.
- VAEGTER, K. K., LAKIC, T. G., OLOVSSON, M., BERGLUND, L., BRODIN, T. & HOLTE, J. 2017. Which factors are most predictive for live birth after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments? Analysis of 100 prospectively

- recorded variables in 8,400 IVF/ICSI single-embryo transfers. *Fertility and Sterility*, 107, 641-648.e2 10.1016/j.fertnstert.2016.12.005.
- VAN DER VEN, H., MONTAG, M. & VAN DER VEN, K. 2002. Schwangerschaft nach Polkörperbiopsie und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) der Chromosomen 13, 16, 18, 21 und 22. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 62, 585-588 10.1055/s-2002-32420.
- VAN STEIRTEGHEM, A. C., LIU, J., JORIS, H., NAGY, Z., JANSSENSWILLEN, C., TOURNAYE, H., DERDE, M. P., VAN ASSCHE, E. & DEVROEY, P. 1993a. Higher success rate by intracytoplasmic sperm injection than by subzonal insemination. Report of a second series of 300 consecutive treatment cycles. *Human Reproduction*, 8, 1055-1060 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138191.
- VAN STEIRTEGHEM, A. C., NAGY, Z., JORIS, H., LIU, J., STAESSEN, C., SMITZ, J., WISANTO, A. & DEVROEY, P. 1993b. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction*, 8, 1061-1066 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138192.
- VERBAND DER PRIVATEN KRANKENVERSICHERUNG E.V. 2022. *Musterbedingungen 2009 für die Krankheitskosten- und Krankenhaustagegeldversicherung (MB/KK 2009) §§ 1–20 [Internet]*, Deutschland, Verband der Privaten Krankenversicherung e.V., <https://www.pkv.de/wissen/private-krankenversicherung/#c690>
- VILLANI, M. T., MORINI, D., SPAGGIARI, G., FALBO, A. I., MELLI, B., LA SALA, G. B., ROMEO, M., SIMONI, M., AGUZZOLI, L. & SANTI, D. 2022. Are sperm parameters able to predict the success of assisted reproductive technology? A retrospective analysis of over 22,000 assisted reproductive technology cycles. *Andrology*, 10, 310-321 10.1111/andr.13123.
- VIÑALS GONZALEZ, X., ODIA, R., CAWOOD, S., GAUNT, M., SAAB, W., SESHADRI, S. & SERHAL, P. 2018. Contraction behaviour reduces embryo competence in high-quality euploid blastocysts. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35, 1509-1517 10.1007/s10815-018-1246-x.
- VITROLIFE AB 2024. *Time-lapse systems & Evaluation tools [Internet]*, Göteborg, Schweden, Vitrolife AB, <https://www.vitrolife.com/products/time-lapse-systems/>
- VON WOLFF, M. & MAGATON, I. 2020. Klassische IVF vs. Natural-Cycle- und Minimal-Stimulation-IVF. *Der Gynäkologe*, 53, 588-596 10.1007/s00129-020-04641-z.
- VON WOLFF, M., ROHNER, S., SANTI, A., STUTE, P., POPOVICI, R. & WEISS, B. 2014. Modified natural cycle in vitro fertilization an alternative in vitro fertilization treatment with lower costs per achieved pregnancy but longer treatment time. *Journal of Reproductive Medicine*, 59, 553-559, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25552127/>
- VON WOLFF, M. & STUTE, P. 2021. Neues und praktisch Relevantes aus der gynäkologischen Endokrinologie, Menopausen- und Reproduktionsmedizin. *Gynäkologische Endokrinologie*, 19, 240-245 10.1007/s10304-021-00389-4.
- VONZUN, L. & OCHSENBEIN-KÖLBLE, N. 2023. Mehrlinge. *Die Gynäkologie*, 56, 485-494 10.1007/s00129-023-05111-y.
- WALE, P. L. & GARDNER, D. K. 2016. The effects of chemical and physical factors on mammalian embryo culture and their importance for the practice of assisted human reproduction. *Human Reproduction Update*, 22, 2-22 10.1093/humupd/dmv034.
- WANG, J., GUO, Y., ZHANG, N. & LI, T. 2023. Research progress of time-lapse imaging technology and embryonic development potential: A review. *Medicine (Baltimore)*, 102, e35203 10.1097/md.00000000000035203.
- WARNER, C. M., CAO, W., EXLEY, G. E., MCELHINNY, A. S., ALIKANI, M., COHEN, J., SCOTT, R. T. & BRENNER, C. A. 1998. Genetic regulation of egg and embryo survival. *Human Reproduction*, 13 Suppl 3, 178-190; discussion 191-196 10.1093/humrep/13.suppl\_3.178.
- WEIL, S., VENDOLA, K., ZHOU, J. & BONDY, C. A. 1999. Androgen and Follicle-Stimulating Hormone Interactions in Primate Ovarian Follicle Development. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84, 2951-2956 10.1210/jcem.84.8.5929.
- WEIMANN, J. & BROSIG-KOCH, J. 2019. *Auswahl statistischer Tests [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-642-32765-0\_24.

- WEIS, C. 2019. *Tests zum Vergleich von Häufigkeiten [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-662-56588-9\_11.
- WIKLAND, M. & HAMBERGER, L. 1984. Ultrasound as a diagnostic and operative tool for in vitro fertilization and embryo replacement (IVF/ER) programs. *Journal of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer*, 1, 213-216 10.1007/bf01131618.
- WILKINSON, A. L., ZORZAN, I. & RUGG-GUNN, P. J. 2023. Epigenetic regulation of early human embryo development. *Cell Stem Cell*, 30, 1569-1584 10.1016/j.stem.2023.09.010.
- WILSON, J. R. & LORENZ, K. A. 2015. *Overdispersed Logistic Regression Model [E-Book]*, Cham, Springer International Publishing 10.1007/978-3-319-23805-0\_4.
- WIPPERMANN, C. 2021. *Ungewollte Kinderlosigkeit – Zahlen, Daten, Fakten [Internet]*, Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend Referat Öffentlichkeitsarbeit, <https://www.bmfsfj.de/resource/blob/161018/b36a36635c77e98bcf7b4089cd1e562e/ungewollte-kinderlosigkeit-2020-data.pdf>
- WONG, C. C., LOEWKE, K. E., BOSSERT, N. L., BEHR, B., DE JONGE, C. J., BAER, T. M. & REIJO PERA, R. A. 2010. Non-invasive imaging of human embryos before embryonic genome activation predicts development to the blastocyst stage. *Nature Biotechnology*, 28, 1115-1121 10.1038/nbt.1686.
- WORLD HEALTH ORGANISATION 2012. *Standardverfahren [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-642-40736-9\_2.
- WU, X., ZHOU, W.-J., XU, B.-F., CHEN, Q., XIA, L., ZHAO, S., XU, H.-H., ZHANG, A.-J. & NIU, Z.-H. 2023. Association between transferred embryos and multiple pregnancy/live birth rate in frozen embryo transfer cycles: A retrospective study. *Frontiers in Endocrinology*, 13 10.3389/fendo.2022.1073164.
- WU, Y., KANG, X., ZHENG, H., LIU, H. & LIU, J. 2015. Effect of Paternal Age on Reproductive Outcomes of In Vitro Fertilization. *Public Library of Science One*, 10, e0135734 10.1371/journal.pone.0135734.
- WÜSTER, C. 2021. *Hormone und Altern [R54] [E-Book]*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg 10.1007/978-3-662-63429-5\_56.
- WYNS, C., DE GEYTER, C., CALHAZ-JORGE, C., KUPKA, M. S., MOTRENKO, T., BERGH, C., TANDLER-SCHNEIDER, A., RUGESCU, I. A., VIDA KOVIC, S. & GOOSSENS, V. 2021. O-042 Assisted Reproductive Technology (ART) in Europe 2018 and development of a strategy of vigilance. preliminary results generated from european registers by ESHRE. *Human Reproduction*, 36 10.1093/humrep/deab126.041.
- YANG, S.-H., WU, C.-H., CHEN, Y.-C., YANG, C.-K., WU, T.-H., CHEN, P.-C. & TSAI, H.-D. 2018. Effect of morphokinetics and morphological dynamics of cleavage stage on embryo developmental potential: A time-lapse study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 57, 76-82 10.1016/j.tjog.2017.12.013.
- YUAN, X., SARAVELOS, S. H., WANG, Q., XU, Y., LI, T. C. & ZHOU, C. 2016. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcomes in 10787 fresh IVF-ICSI cycles. *Reproductive BioMedicine Online*, 33, 197-205 10.1016/j.rbmo.2016.05.002.
- ZEILMAKER, G. H., ALBERDA, A. T., VAN GENT, I., RIJKMANS, C. M. & DROGENDIJK, A. C. 1984. Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos. *Fertility and Sterility*, 42, 293-296 10.1016/s0015-0282(16)48029-5.
- ZHAI, J., LI, S., ZHU, Y., SUN, Y., CHEN, Z. J. & DU, Y. 2021. Serum Sex Hormone Binding Globulin Concentration as a Predictor of Ovarian Response During Controlled Ovarian Hyperstimulation. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, 8, 719818 10.3389/fmed.2021.719818.
- ZHANG, X. D., LIU, J. X., LIU, W. W., GAO, Y., HAN, W., XIONG, S., WU, L. H. & HUANG, G. N. 2013. Time of insemination culture and outcomes of in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 19, 685-695 10.1093/humupd/dmt036.
- ZHANG, Y., LIU, Y., WU, W., LI, Z., REN, B. & GUAN, Y. 2023. TSH levels after fresh embryo transfer are associated with reproductive outcomes in euthyroid women undergoing the first IVF/ICSI cycles. *Scientific Reports*, 13, 8963 10.1038/s41598-023-36276-0.

- ZHENG, Y., CHEN, B., DAI, J., XU, B., AI, J., JIN, L. & DONG, X. 2022. Thin endometrium is associated with higher risks of preterm birth and low birth weight after frozen single blastocyst transfer. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 13, 1040140 10.3389/fendo.2022.1040140.
- ZHU, J., ZOU, J., WU, L., XIONG, S., GAO, Y., LIU, J., HUANG, G. & HAN, W. 2024. Total duration of spontaneous blastocyst collapse during the expansion stage is an independent predictor of euploidy and live birth rates. *Reproductive BioMedicine Online*, 49, 103863 10.1016/j.rbmo.2024.103863.
- ZHU, M., SHAHBAZI, M., MARTIN, A., ZHANG, C., SOZEN, B., BORSOS, M., MANDELBAUM, R. S., PAULSON, R. J., MOLE, M. A., ESBERT, M., TITUS, S., SCOTT, R. T., CAMPBELL, A., FISHEL, S., GRADINARU, V., ZHAO, H., WU, K., CHEN, Z. J., SELI, E., DE LOS SANTOS, M. J. & ZERNICKA GOETZ, M. 2021. Human embryo polarization requires PLC signaling to mediate trophoctoderm specification. *Elife*, 10 10.7554/eLife.65068.
- ZHU, Q., LIN, J., GAO, H., WANG, N., WANG, B. & WANG, Y. 2020. The Association Between Embryo Quality, Number of Transferred Embryos and Live Birth Rate After Vitrified Cleavage-Stage Embryos and Blastocyst Transfer. *Frontiers in Physiology*, 11, 930 10.3389/fphys.2020.00930.
- ZILBERBERG, E., CASPER, R., MERIANO, J., BARZILAY, E., AIZER, A., KIRSHENBAUM, M., ORVIETO, R. & HAAS, J. 2021. Cleavage vs blastocyst stage embryos: how are they interrelating? *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 304, 1083-1088 10.1007/s00404-021-06003-z.

## 9 Anhang

Tabelle 33 Berechnung Geburtenraten

	Anzahl (absolut)	Geburtenrate (Anzahl der Geburten/Anzahl der Transfers)
Gesamt-Geburten	85	
Gesamt-Transfers	433	$85 : 433 = 0,1963$
Geburten SET-Gruppe	35	
SET-Transfers	186	$35 : 186 = 0,1882$
Geburten DET-Gruppe	50	
DET-Transfers	247	$50 : 247 = 0,2024$
Geburten Frischzyklus	74	
Frischzyklus-Transfers	399	$74 : 399 = 0,1855$
Geburten-Kryozyklus	11	
Kryozyklus-Transfers	34	$11 : 34 = 0,3235$

Tabelle 34 Berechnung Abortraten

	Anzahl (absolut)	Geburtenrate (Anzahl der Geburten/Anzahl der Transfers)
Gesamt-Aborte	25	
Gesamt-klinische Schwangerschaften	110	$25 : 110 = 0,2273$
Aborte SET-Gruppe	20	
SET-klinische Schwangerschaften	55	$20 : 55 = 0,3636$
Aborte DET-Gruppe	5	
DET-klinische Schwangerschaften	55	$5 : 55 = 0,0909$
Aborte Frischzyklus	22	
Frischzyklus-klinische Schwangerschaften	96	$22 : 96 = 0,2292$
Aborte-Kryozyklus	3	
Kryozyklus-klinische Schwangerschaften	14	$3 : 14 = 0,2143$

Tabelle 35 Berechnung der Schwangerschafts-, Geburten- und Abortraten

	Rate in Prozent (inklusive Berechnung)
Gesamtschwangerschaftsrate	$110 : 433 \times 100 = 25,40 \%$
Gesamtgeburtenrate („Baby-Take-Home-Rate“)	$85 : 433 \times 100 = 19,63 \%$
Gesamtabortrate	$25 : 110 \times 100 = 22,73 \%$
SET-Schwangerschaftsrate	$55 : 186 \times 100 = 29,57 \%$
DET-Schwangerschaftsrate	$55 : 247 \times 100 = 22,27 \%$
Frischzyklus-Schwangerschaftsrate	$96 : 399 \times 100 = 24,06 \%$
Kryozyklus-Schwangerschaftsrate	$14 : 34 \times 100 = 41,18 \%$
SET-Geburtenrate	$35 : 186 \times 100 = 18,82 \%$
DET-Geburtenrate	$50 : 247 \times 100 = 20,24 \%$
Frischzyklus-Geburtenrate	$74 : 399 \times 100 = 18,55 \%$
Kryozyklus-Geburtenrate	$11 : 34 \times 100 = 32,35 \%$
SET-Abortrate	$20 : 55 \times 100 = 36,36 \%$
DET-Abortrate	$5 : 55 \times 100 = 9,09 \%$
Frischzyklus-Abortrate	$22 : 96 \times 100 = 22,92 \%$
Kryozyklus-Abortrate	$3 : 14 \times 100 = 21,43 \%$

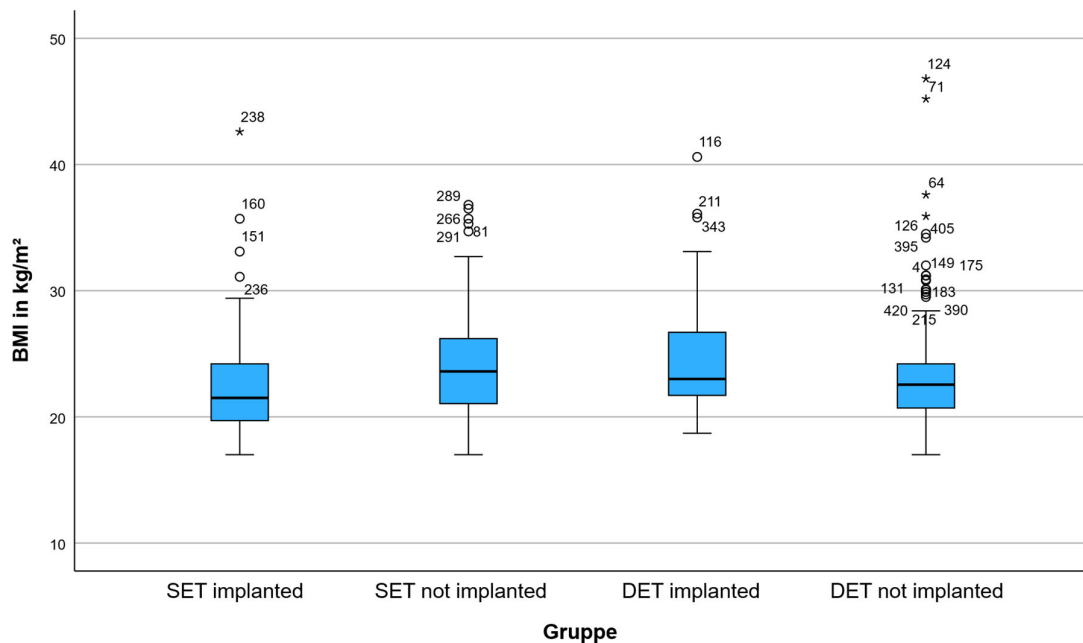


Abbildung 48 Boxplots BMI der Gruppen

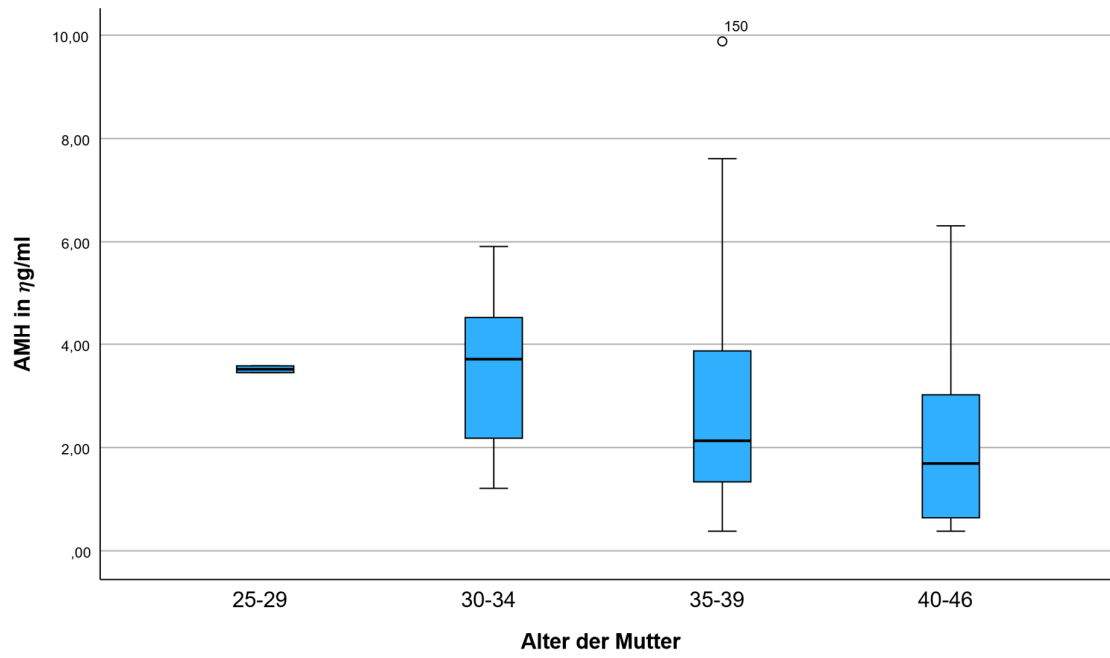


Abbildung 49 Boxplots AMH der Altersgruppen (SET implanted)

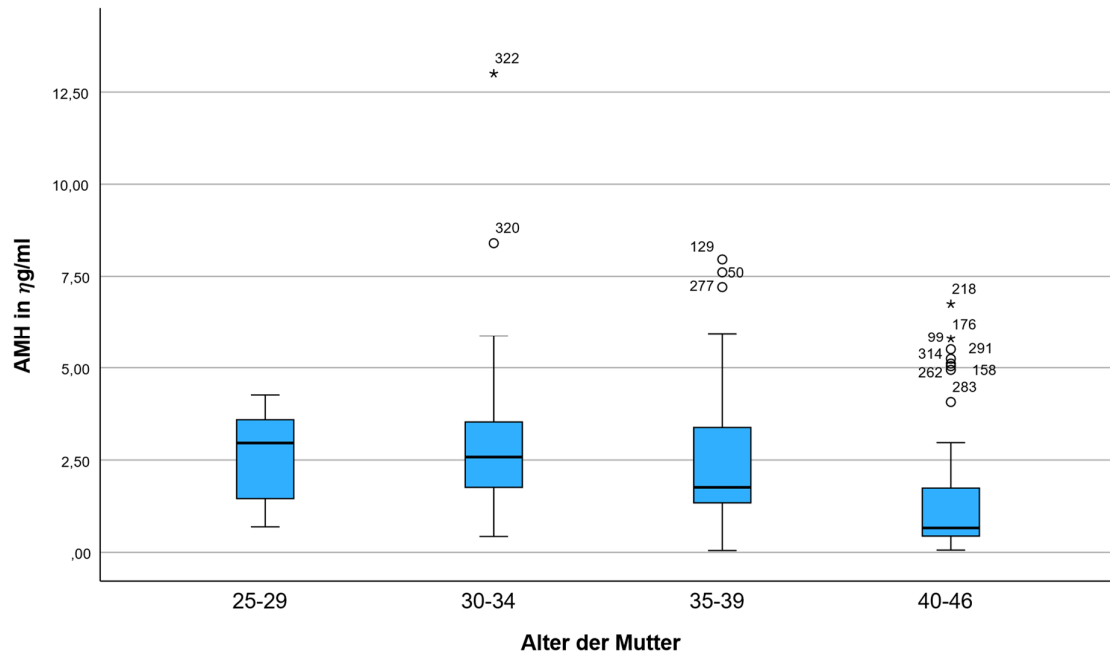


Abbildung 50 Boxplots AMH der Altersgruppen (SET not implanted)

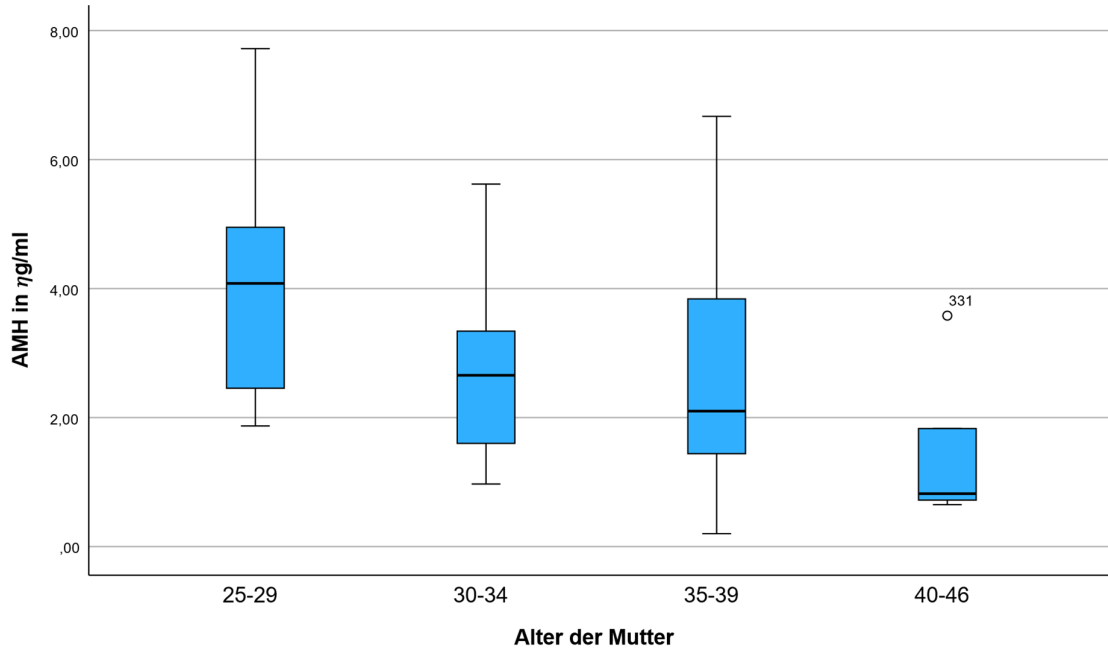


Abbildung 51 Boxplots AMH der Altersgruppen (DET implanted)

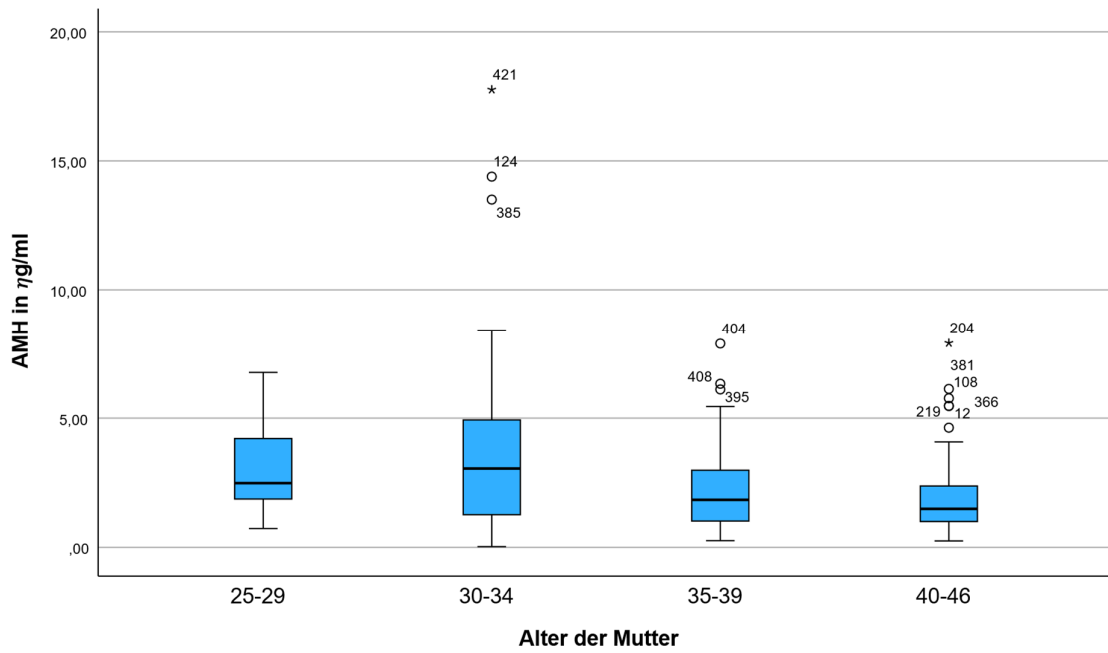


Abbildung 52 Boxplots AMH der Altersgruppen (DET not implanted)

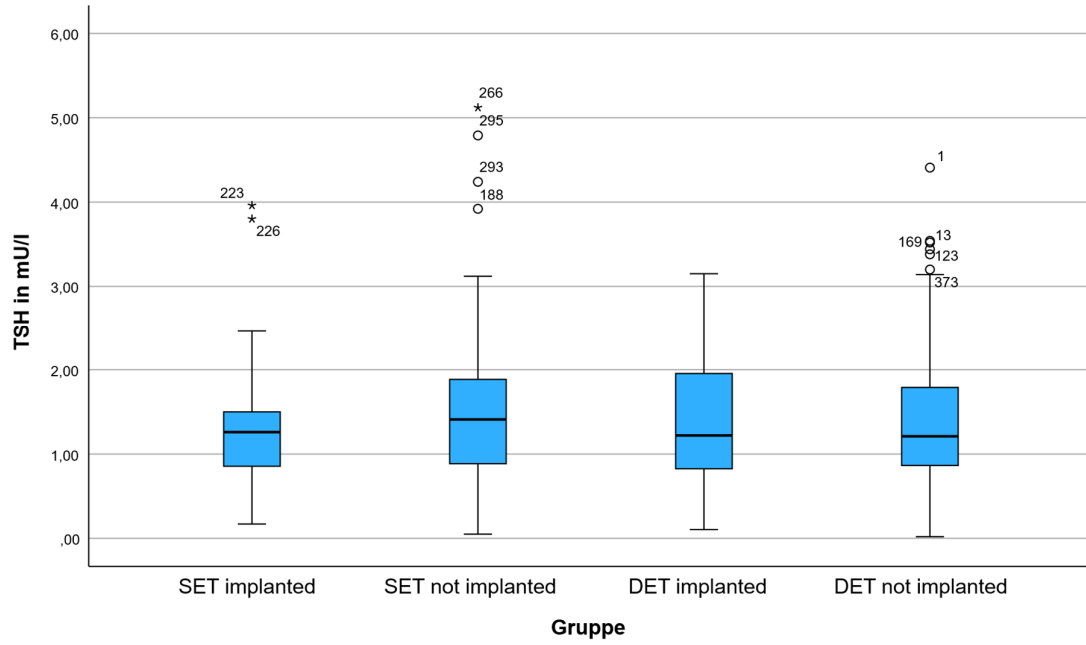


Abbildung 53 Boxplots TSH der Gruppen

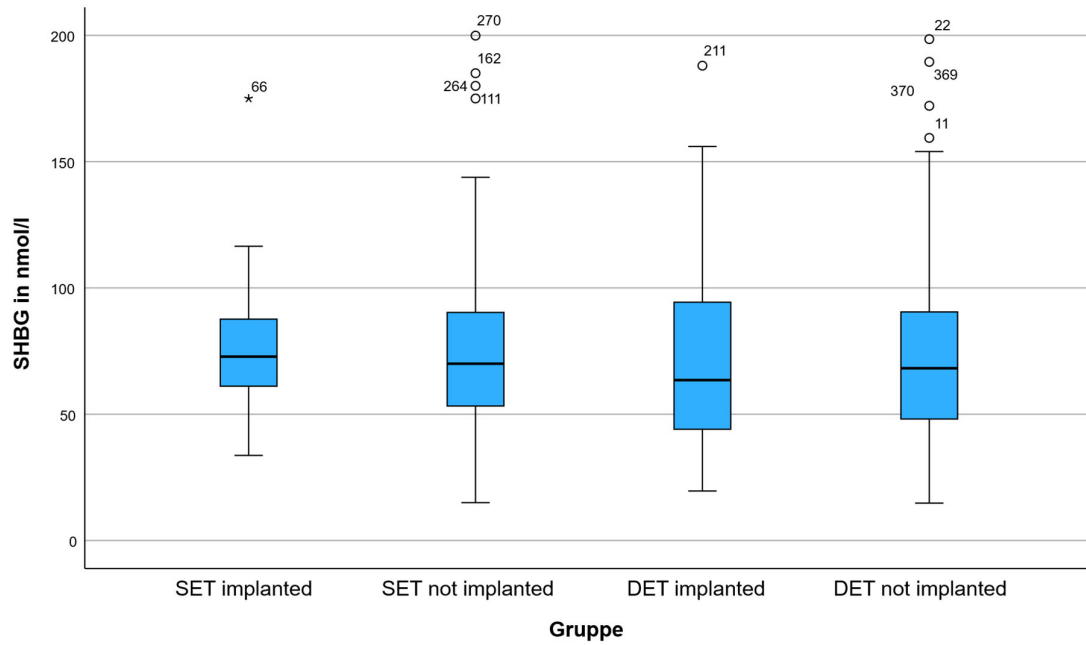


Abbildung 54 Boxplots SHBG der Gruppen

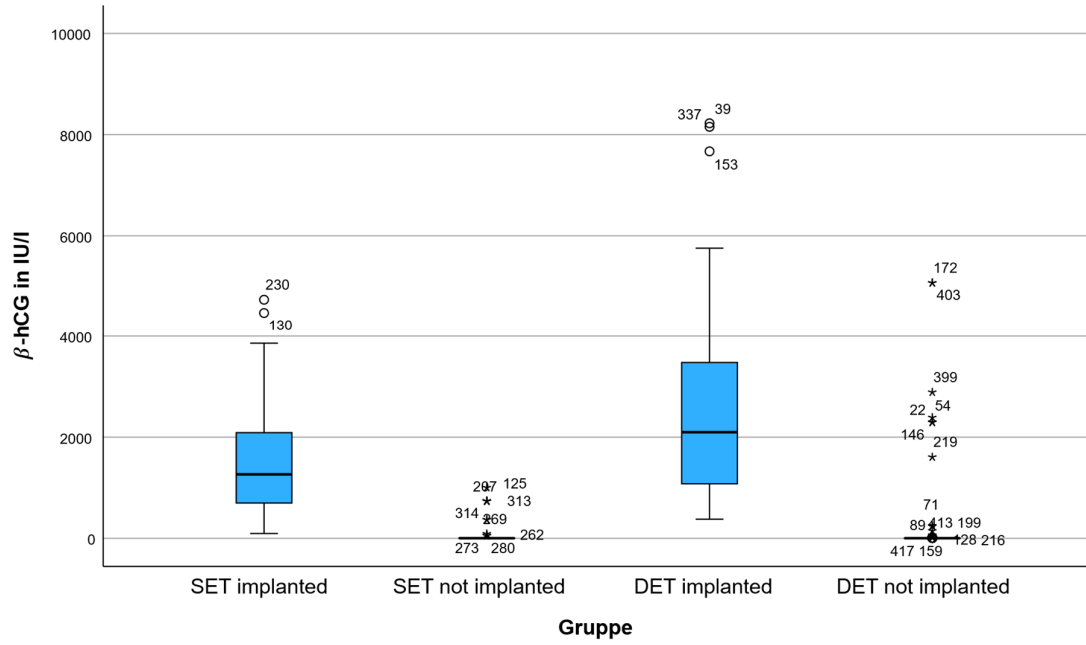


Abbildung 55 Boxplots  $\beta$ -hCG der Gruppen

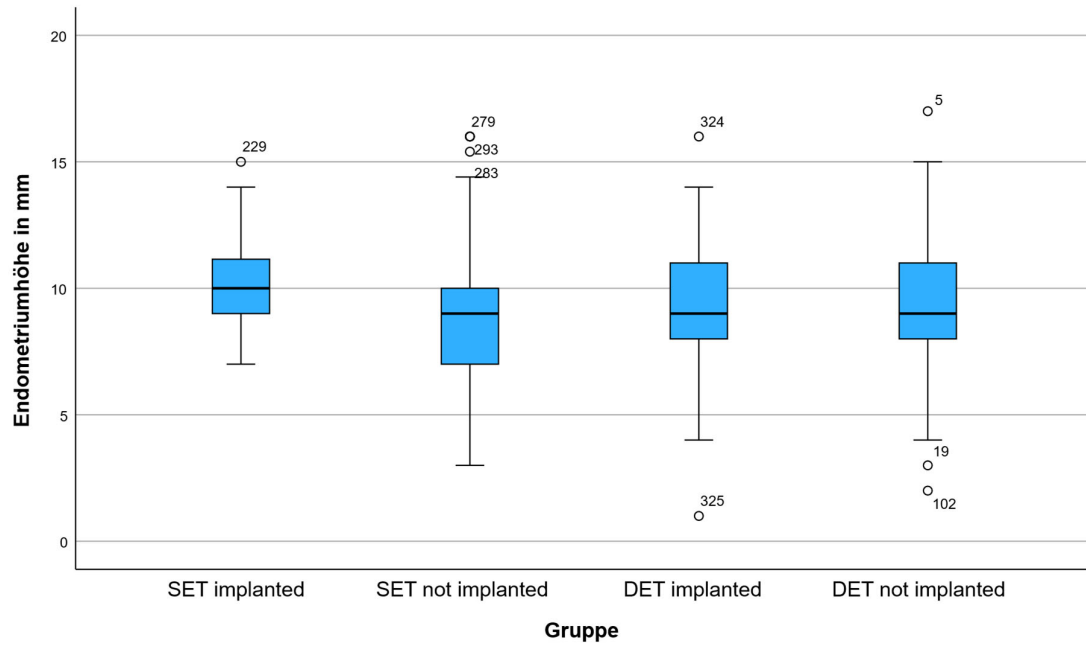


Abbildung 56 Boxplots Endometriumhöhe der Gruppen

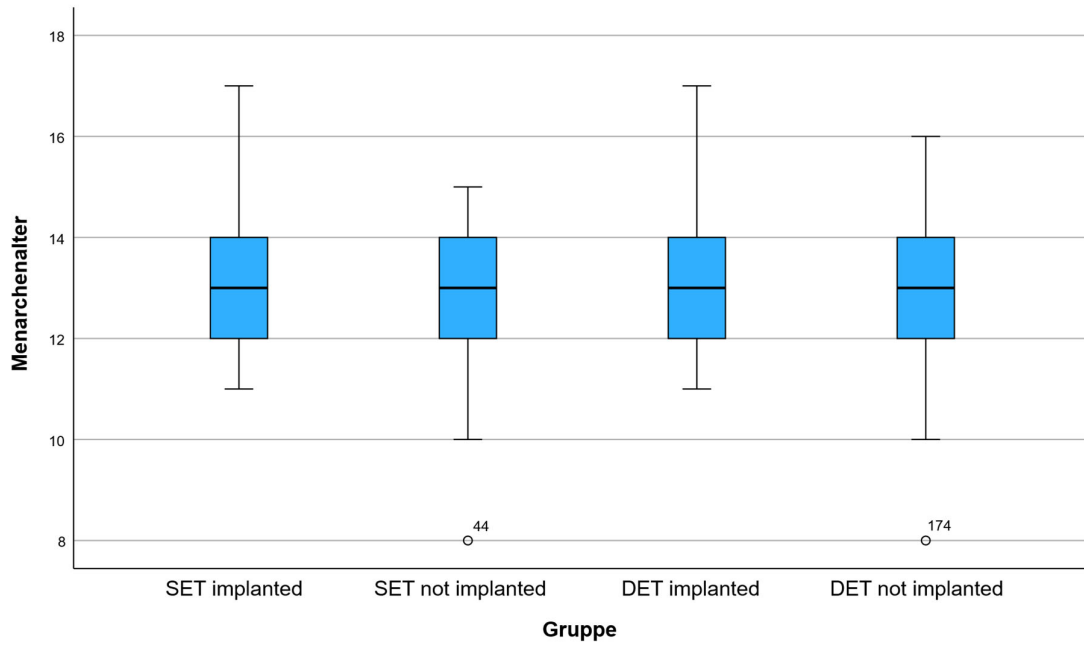


Abbildung 57 Boxplots Menarchenalter der Gruppen

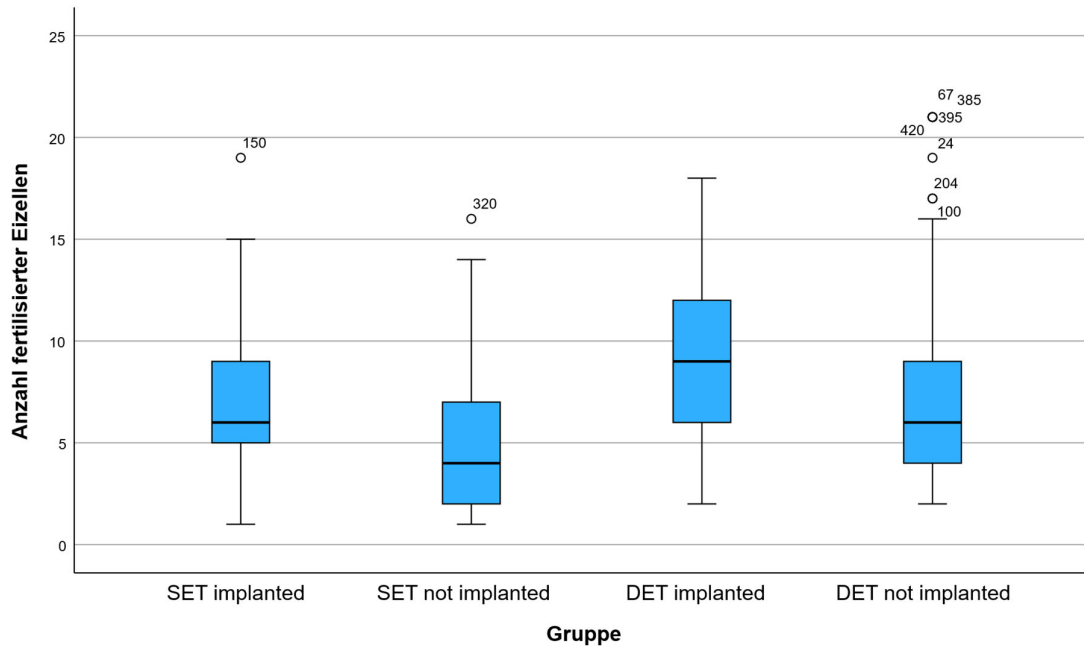


Abbildung 58 Boxplots Anzahl fertilisierter Eizellen der Gruppen

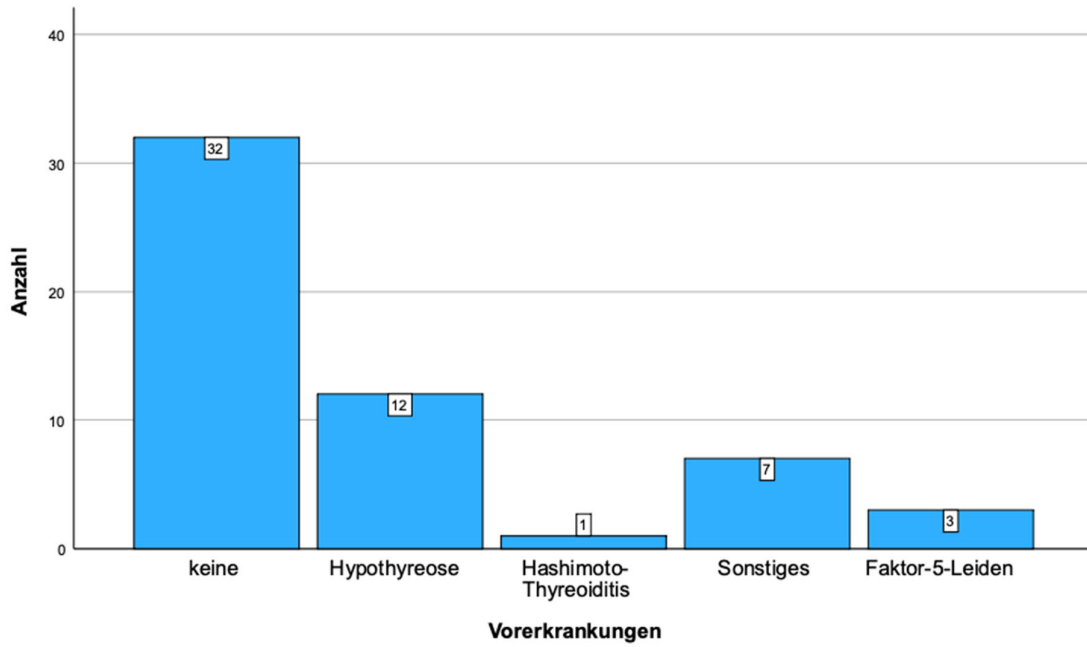


Abbildung 59 Balkendiagramm Vorerkrankungen (SET implanted)

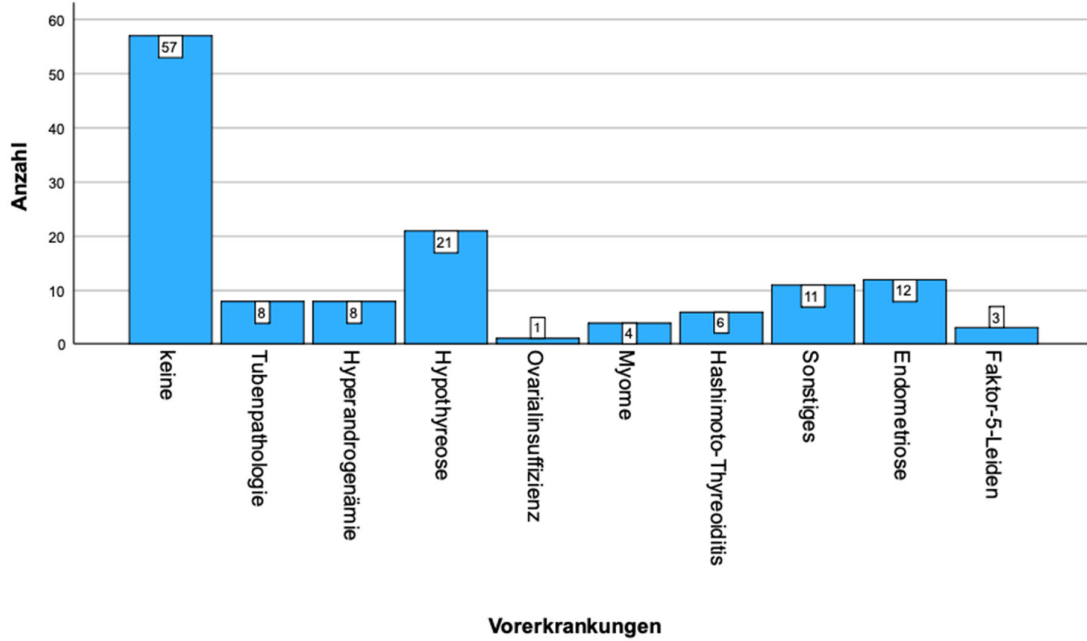


Abbildung 60 Balkendiagramm Vorerkrankungen (SET not implanted)

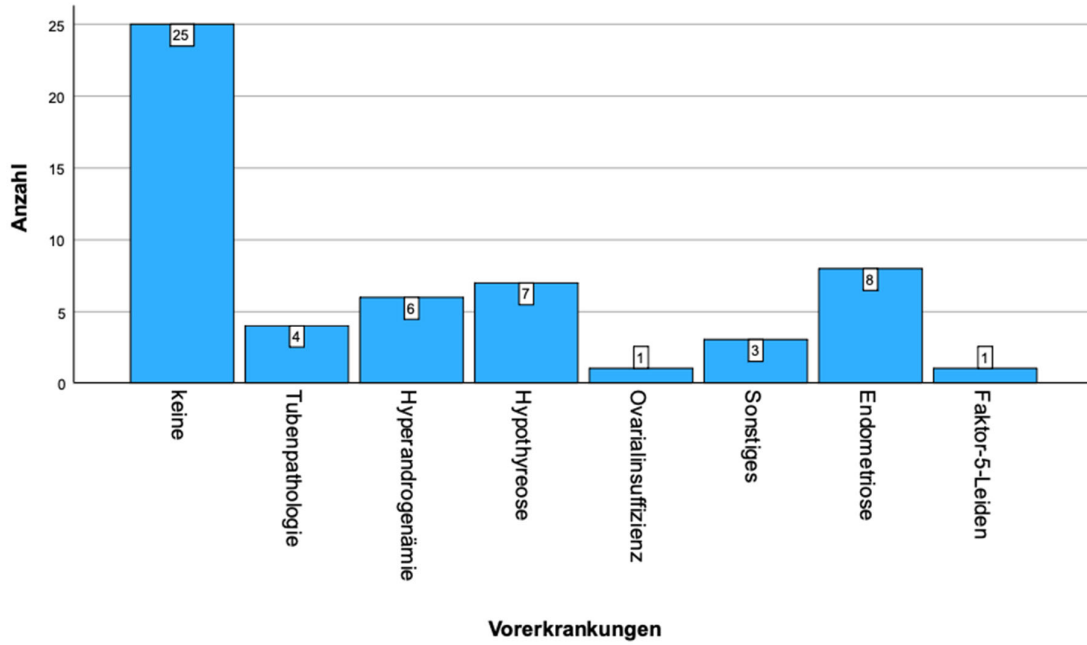


Abbildung 61 Balkendiagramm Vorerkrankungen (DET implanted)

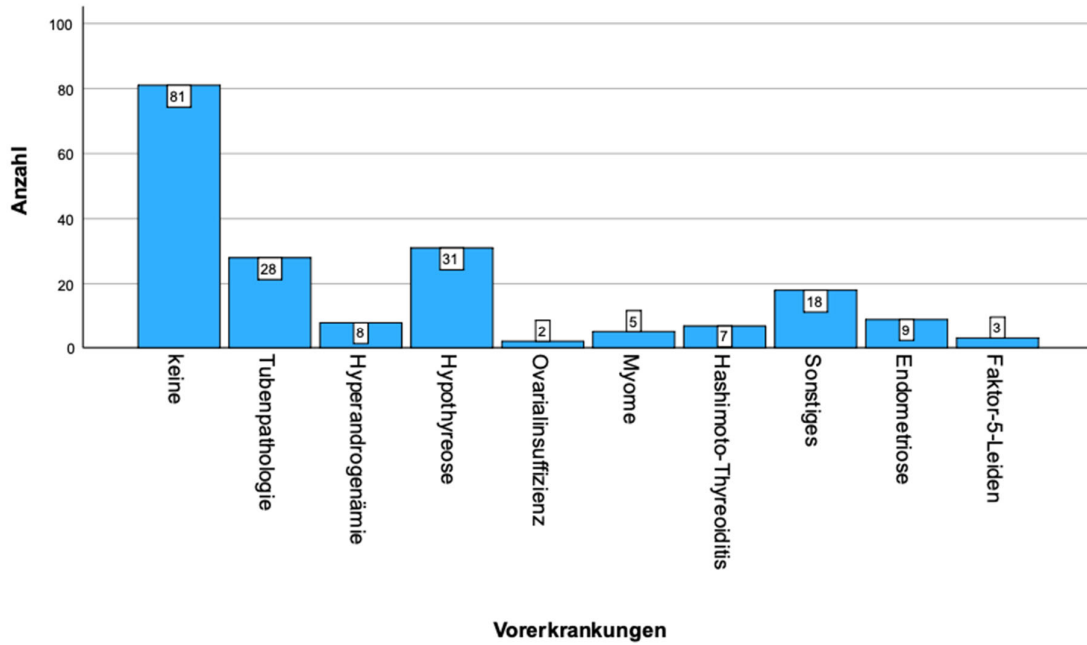


Abbildung 62 Balkendiagramm Vorerkrankungen (DET not implanted)

Tabelle 36 Auftreten vom ovariellen Hyperstimulationssyndrom in den Gruppen

	nicht aufgetreten	Grad I	Grad II	Grad III
SET implanted	53	0	2	0
SET not implanted	126	3	2	0
DET implanted	54	0	0	1
DET not implanted	190	0	2	0

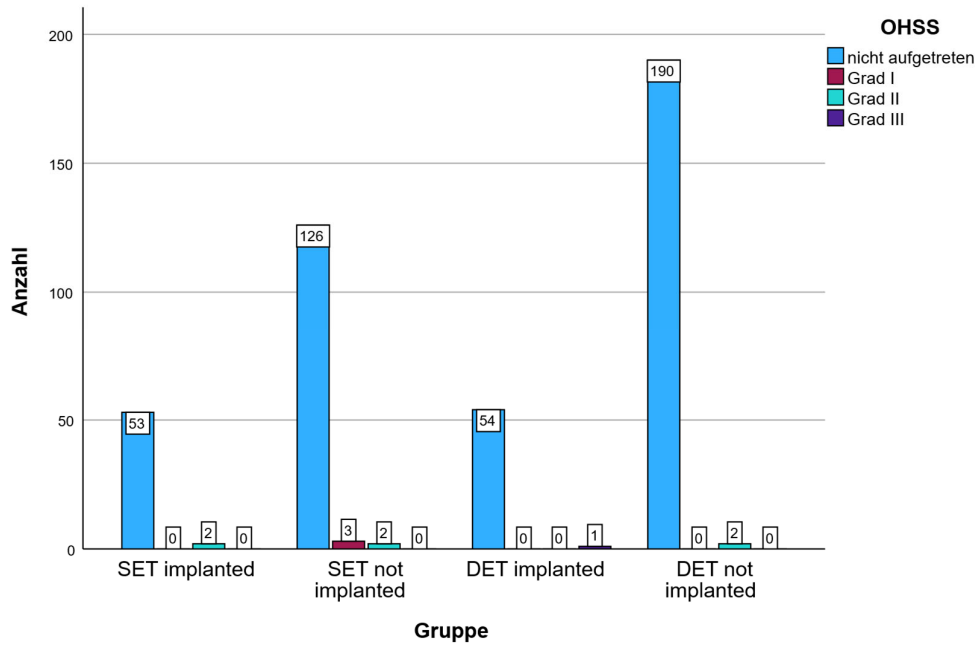


Abbildung 63 Balkendiagramm Auftreten des ovariellen Hyperstimulationssyndroms in den Gruppen

Tabelle 37 Durchführungen der Polkörperdiagnostik in den Gruppen

	durchgeführt	nicht durchgeführt
SET implanted	11	44
SET not implanted	25	106
DET implanted	4	51
DET not implanted	14	178

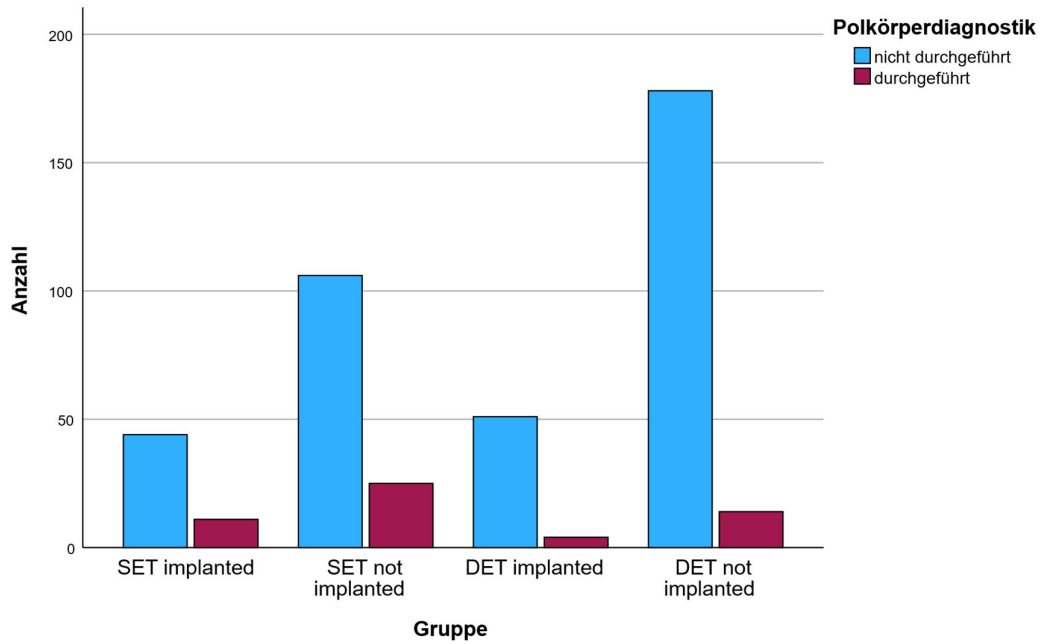


Abbildung 64 Balkendiagramm Durchführungen der Polkörperdiagnostik in den Gruppen

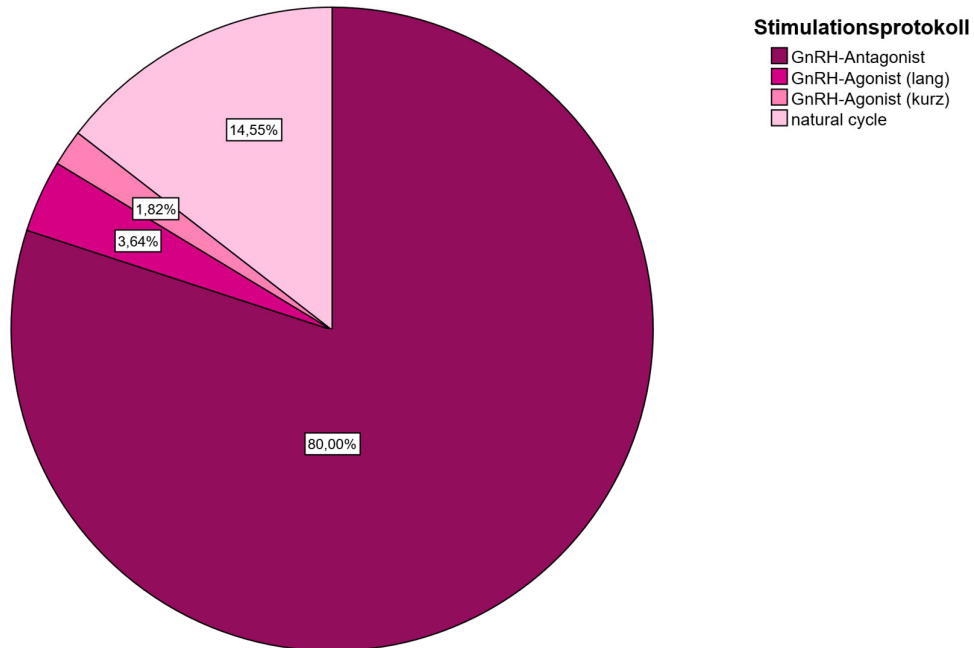


Abbildung 65 Kreisdiagramm verwendetes Stimulationsprotokoll (SET implanted)

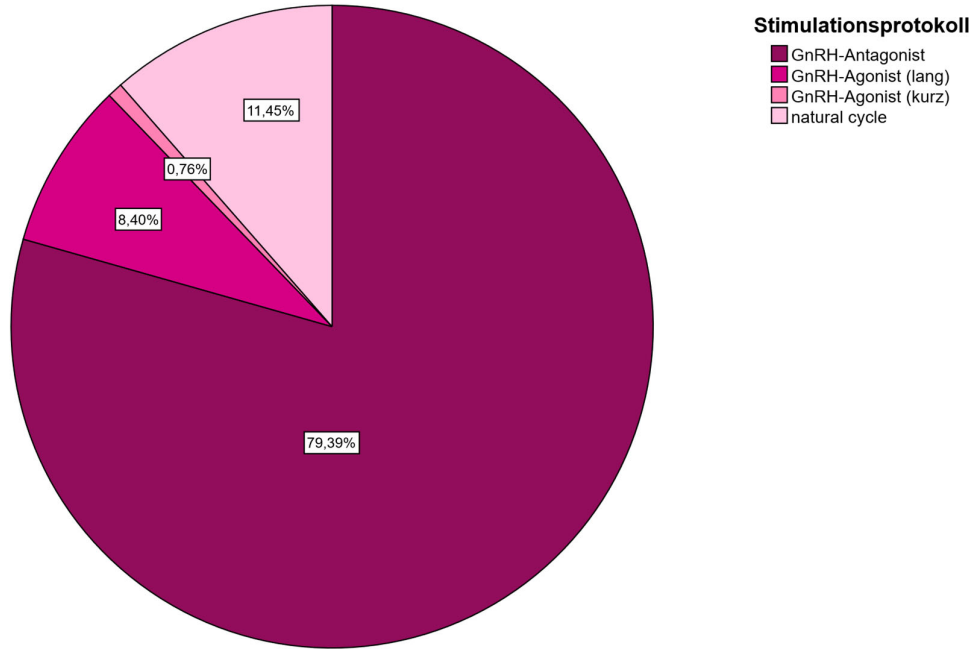


Abbildung 66 Kreisdiagramm verwendetes Stimulationsprotokoll (SET not implanted)

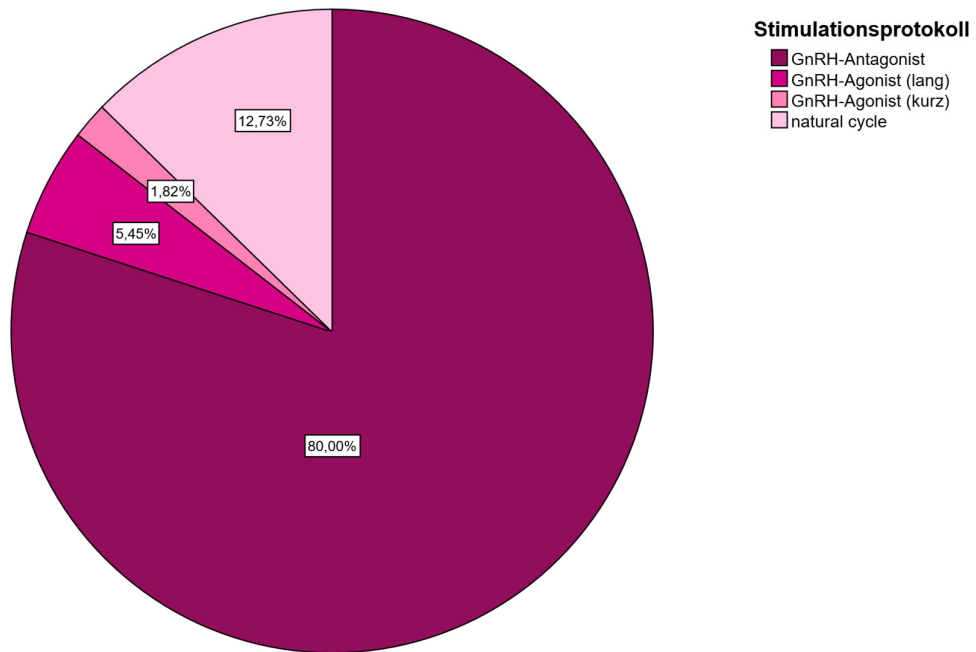


Abbildung 67 Kreisdiagramm verwendetes Stimulationsprotokoll (DET implanted)

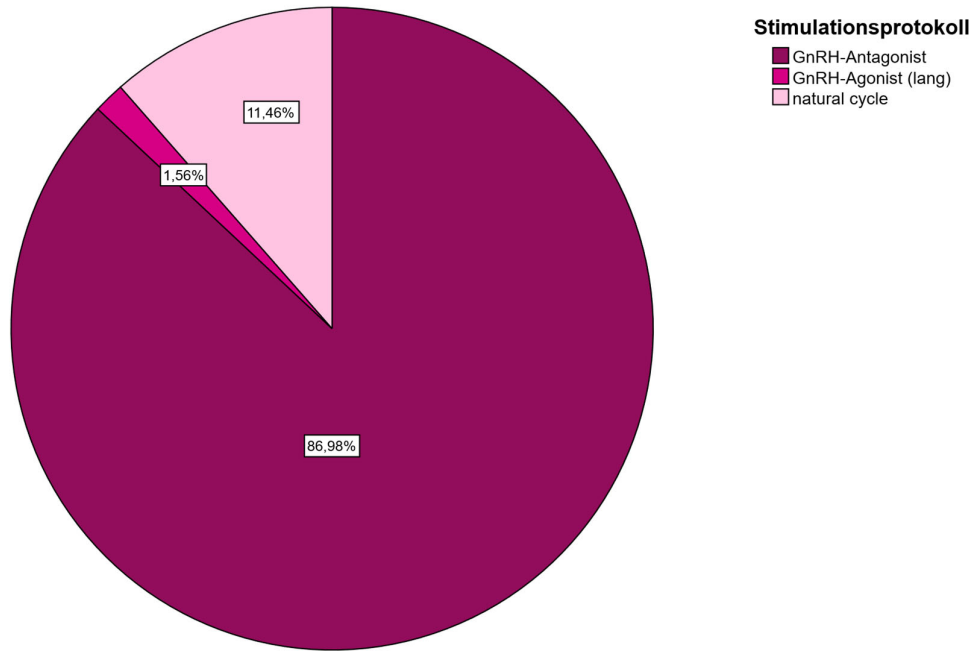


Abbildung 68 Kreisdiagramm verwendetes Stimulationsprotokoll (DET not implanted)

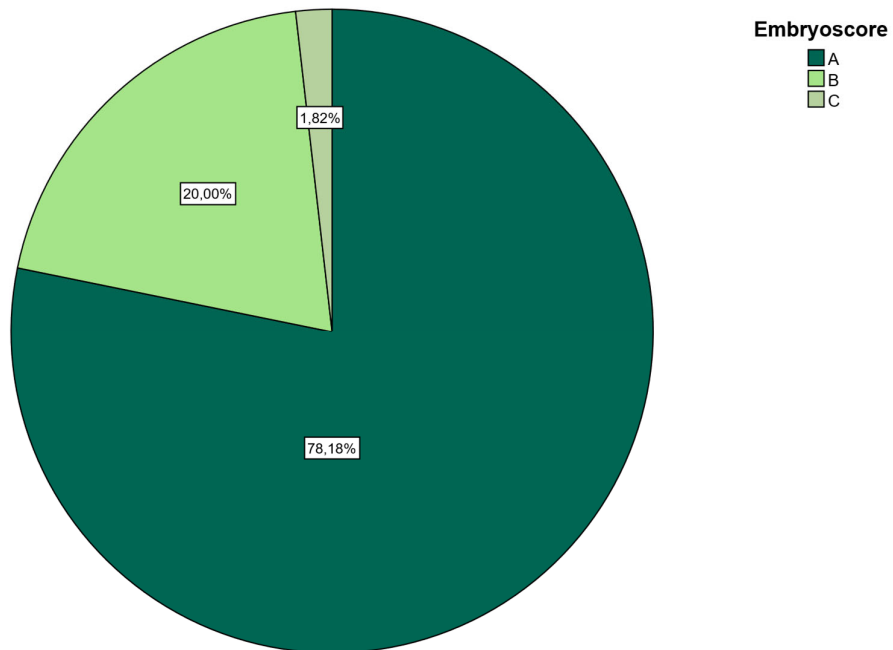


Abbildung 69 Kreisdiagramm Embryoscore (SET implanted)

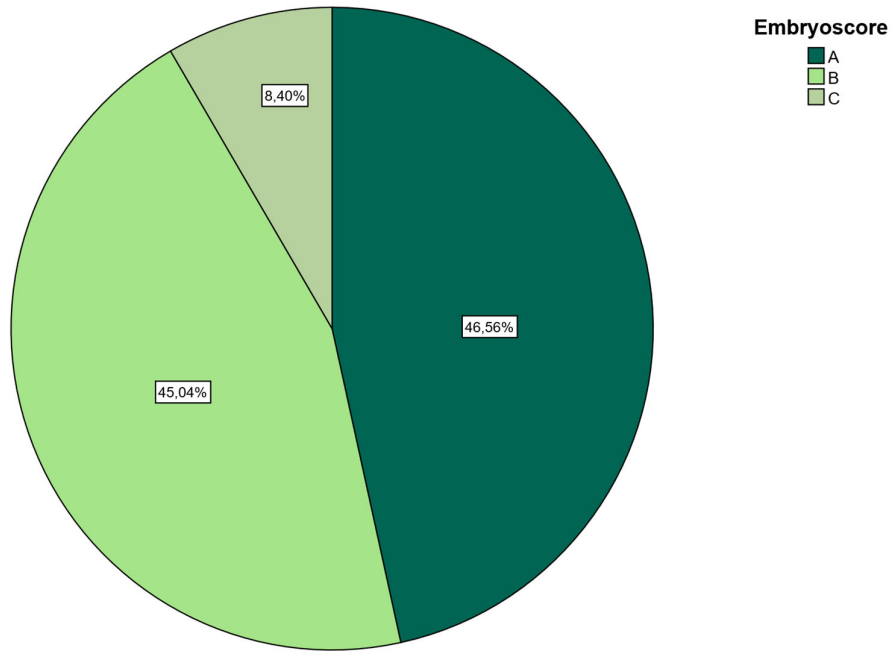


Abbildung 70 Kreisdiagramm Embryoscore (SET not implanted)

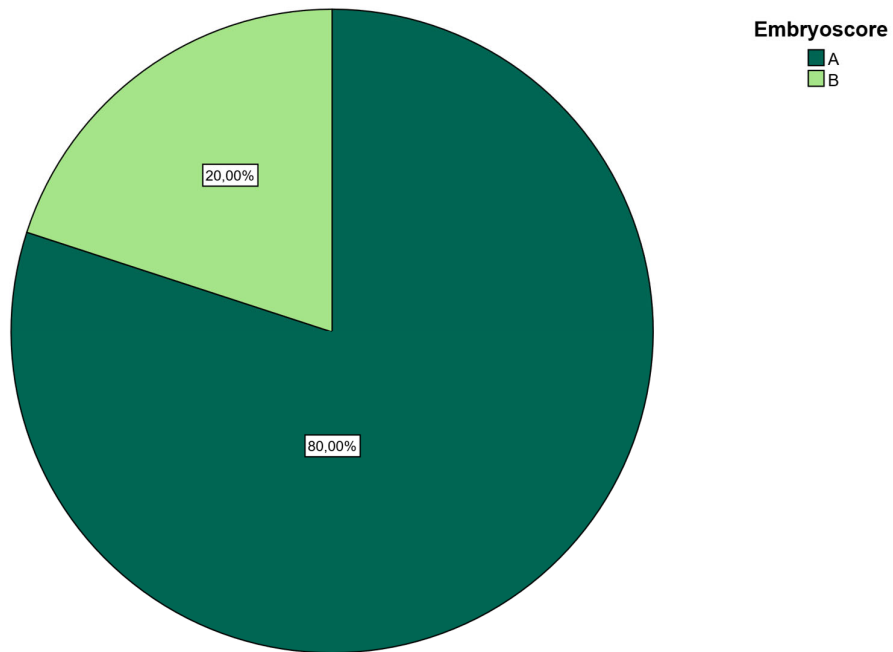


Abbildung 71 Kreisdiagramm Embryoscore (DET implanted)

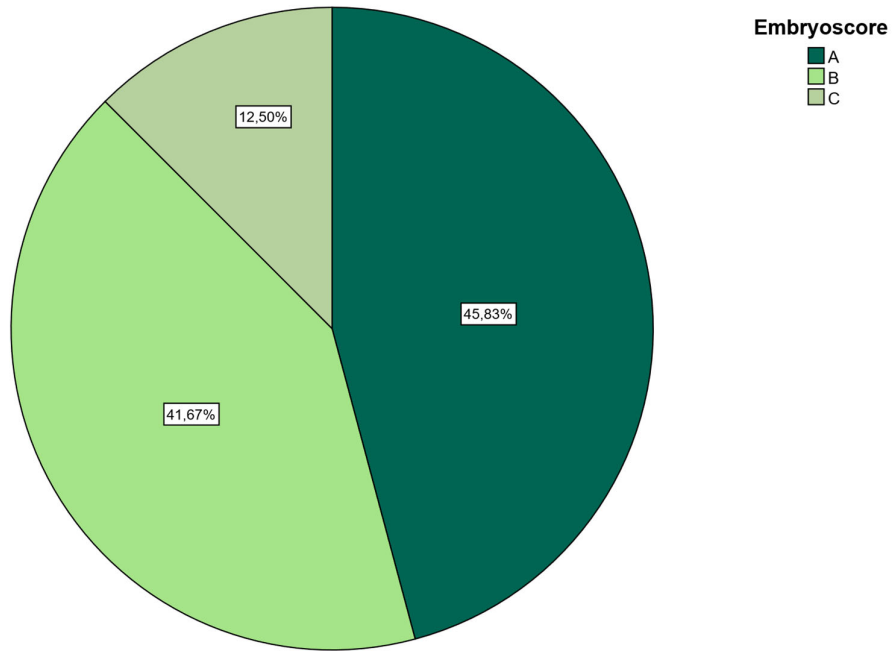


Abbildung 72 Kreisdiagramm Embryoscore (DET not implanted)

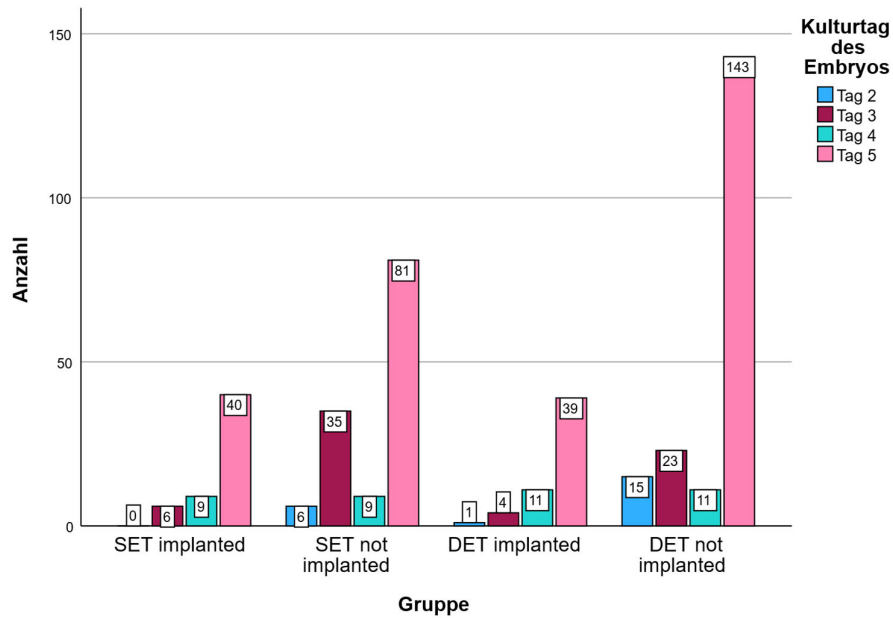


Abbildung 73 Balkendiagramm Kulturtag der Embryonen bei Transfer nach Gruppen aufgeschlüsselt

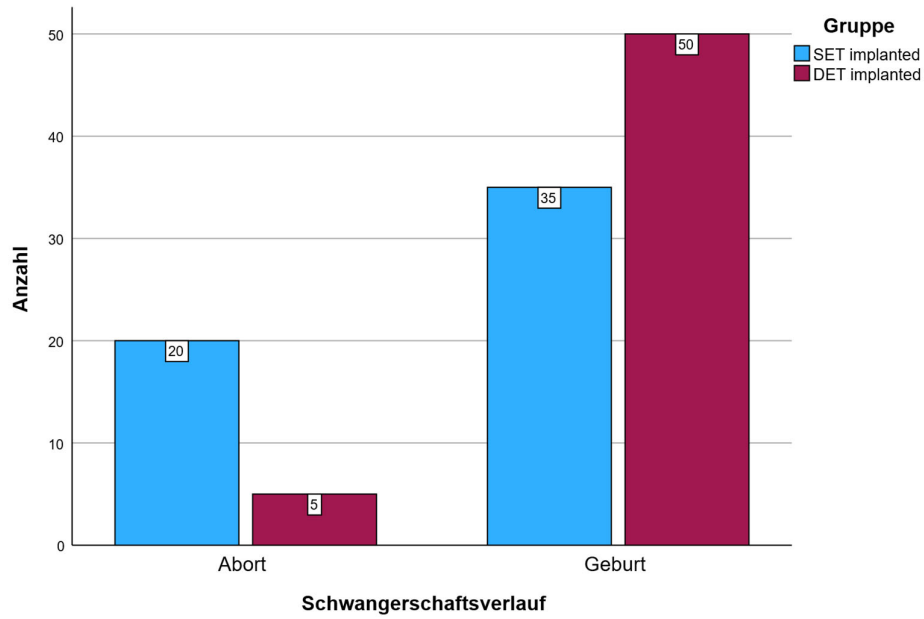


Abbildung 74 Balkendiagramm Schwangerschaftsverlauf (SET- und DET implanted)

Tabelle 38 Häufigkeitsverteilung Nikotinkonsum

n = 433	Raucher	Nichtraucher
Häufigkeit (absolut)	25	408
Häufigkeit (prozentual)	5,8	94,2

Tabelle 39 Häufigkeitsverteilung Anzahl der Embryonen, die das Blastozystenstadium bei Kultur bis zum 4. oder 5. Tag erreicht haben

n = 343	Blastozystenstadium erreicht	Blastozystenstadium nicht erreicht
Häufigkeit (absolut)	271	72

Tabelle 40 Deskriptive Analyse morphokinetischer Variablen (alle Gruppen)

	N	Fehlend	Mittelwert	Std.- Abweichung	Median	Minimum	Maximum
cc1	433	0	2,77	1,50	2,42	1,08	17,08
cc2	432	1	10,94	2,93	11,33	0,00	19,08
cc3	426	7	13,56	4,08	13,58	0,25	32,42
s1	433	0	2,77	1,50	2,42	1,08	17,08
s2	431	2	1,52	2,53	0,83	0,00	21,33
s3	415	18	7,59	6,56	5,08	0,58	41,17
t4int	426	7	12,10	4,48	12,58	0,00	30,08
t5t2	426	7	24,51	5,53	24,67	3,08	48,50
tPNf	433	0	25,47	3,33	25,00	16,67	42,92
t2	433	0	28,24	3,46	27,83	19,08	44,75
t3	432	1	39,14	4,66	38,96	25,50	55,75
t4	432	1	40,67	4,77	40,08	26,25	59,42
t5	426	7	52,66	6,97	52,33	30,42	79,08
t6	425	8	54,99	7,08	54,58	33,17	83,17
t7	419	14	57,47	7,91	56,17	40,67	87,58
t8	416	17	60,13	9,01	58,38	41,17	95,42
compaction	390	43	81,96	9,99	82,08	50,58	111,25
tMor	381	52	89,36	9,50	89,58	52,67	114,92
tSB	343	90	98,39	8,05	98,33	58,17	116,00
tBL	281	152	103,95	6,23	104,50	83,92	116,25
tEBL	202	231	108,35	5,39	108,83	91,67	117,92
fragmentation	161	272	36,99	16,49	32,92	20,42	113,42
multinucleation	30	403	38,35	18,50	36,46	2,92	116,83
hatchingblastocyst	32	401	108,51	4,24	109,13	99,17	115,33
direct cleavage	21	412	38,11	13,08	35,92	27,67	88,50
irregular division	12	421	41,22	15,88	33,13	26,58	79,00
reverse cleavage	2	431	38,13	6,89	38,13	33,25	43,00

Tabelle 41 Deskriptive Analyse morphokinetischer Variablen (Schwangerschaft nicht eingetreten/not implanted)

	N	Fehlend	Mittelwert	Std.- Abweichung	Median	Minimum	Maximum
cc1	323	0	2,79	1,57	2,42	1,08	17,08
cc2	322	1	11,06	3,08	11,58	0,00	19,08
cc3	316	7	13,67	4,36	13,88	0,25	32,42
s1	323	0	2,79	1,57	2,42	1,08	17,08
s2	321	2	1,53	2,52	0,83	0,00	21,33
s3	306	17	7,87	6,77	5,21	0,58	41,17
t4int	316	7	12,23	4,74	12,88	0,00	30,08
t5t2	316	7	24,75	5,95	25,17	3,08	48,50
tPNf	323	0	25,95	3,38	25,67	16,67	42,92
t2	323	0	28,74	3,47	28,50	19,08	44,75
t3	322	1	39,75	4,75	39,58	25,50	55,75
t4	322	1	41,29	4,84	40,92	26,25	59,42
t5	316	7	53,37	7,26	53,58	30,42	79,08
t6	315	8	55,98	7,31	55,42	33,17	83,17
t7	309	14	58,46	8,17	57,50	40,67	87,58
t8	307	16	61,12	9,24	59,67	41,17	95,42
compaction	284	39	83,04	10,31	83,38	50,58	111,25
tMor	275	48	90,66	9,68	90,67	52,67	114,92
tSB	241	82	99,45	8,23	99,33	58,17	116,00
tBL	185	138	104,75	5,99	105,25	83,92	116,25
tEBL	126	197	109,19	4,87	109,25	93,83	117,92
fragmentation	132	191	37,43	17,65	32,79	20,42	113,42
multinucleation	24	299	36,03	11,81	37,34	2,92	60,08
hatchingblastocyst	17	306	108,95	3,78	109,67	100,17	113,42
direct cleavage	17	306	39,66	14,08	36,58	27,75	88,50
irregular division	11	312	42,55	15,93	34,42	28,92	79,00
reverse cleavage	2	321	38,13	6,89	38,13	33,25	43,00

Tabelle 42 Deskriptive Analyse morphokinetischer Variablen (Schwangerschaft eingetreten/ implanted)

	N	Fehlend	Mittelwert	Std.- Abweichung	Median	Minimum	Maximum
cc1	110	0	2,69	1,26	2,42	1,33	9,75
cc2	110	0	10,58	2,44	10,79	0,67	15,50
cc3	110	0	13,24	3,10	12,92	0,58	26,92
s1	110	0	2,69	1,26	2,42	1,33	9,75
s2	110	0	1,50	2,58	0,75	0,00	15,42
s3	109	1	6,79	5,91	4,67	0,75	28,08
t4int	110	0	11,74	3,61	11,96	0,25	25,92
t5t2	110	0	23,83	4,03	23,88	10,25	42,42
tPNf	110	0	24,07	2,73	23,46	18,50	33,58
t2	110	0	26,77	3,00	26,58	21,25	37,75
t3	110	0	37,35	3,85	36,92	26,75	49,33
t4	110	0	38,85	4,06	38,00	30,67	52,25
t5	110	0	50,59	5,58	50,67	35,92	73,50
t6	110	0	52,15	5,50	52,00	38,17	73,75
t7	110	0	54,70	6,37	53,46	41,92	79,33
t8	109	1	57,33	7,68	55,33	43,33	80,75
compaction	106	4	79,09	8,45	79,13	58,17	101,42
tMor	106	4	85,98	8,17	86,04	66,00	109,42
tSB	102	8	95,87	7,02	95,46	77,50	113,58
tBL	96	14	102,40	6,43	103,25	86,75	115,33
tEBL	76	34	106,96	5,92	107,80	91,67	115,92
fragmentation	29	81	34,97	9,55	33,33	24,83	72,75
multinucleation	6	104	47,61	34,85	30,92	28,58	116,83
hatchingblastocyst	15	95	108,02	4,80	107,17	99,17	115,33
direct cleavage	4	106	31,54	3,54	31,29	27,67	35,92
irregular division	1	109	26,58	1,26	26,58	26,58	26,58
reverse cleavage	0	110	2,69	2,44	2,42	1,33	9,75

Tabelle 43 Deskriptive Analyse morphokinetischer Variablen (Abort)

	N	Fehlend	Mittelwert	Std.- Abweichung	Median	Minimum	Maximum
cc1	25	0	2,49	2,42	0,47	1,58	3,58
cc2	25	0	10,70	11,00	2,43	0,67	15,50
cc3	25	0	13,14	12,58	4,02	1,42	26,92
s1	25	0	2,49	2,42	0,47	1,58	3,58
s2	25	0	1,17	0,67	2,08	0,00	10,58
s3	25	0	6,63	5,17	4,67	1,08	15,25
t4int	25	0	11,97	12,00	4,66	0,33	25,92
t5t2	25	0	23,84	23,92	5,28	12,58	42,42
tPNf	25	0	24,15	23,42	2,11	20,33	29,17
t2	25	0	26,64	26,67	2,30	22,33	31,92
t3	25	0	37,34	37,25	2,99	31,75	46,58
t4	25	0	38,52	38,00	3,01	32,33	47,58
t5	25	0	50,49	51,25	6,25	37,00	73,50
t6	25	0	52,22	52,00	6,39	38,17	73,75
t7	25	0	55,24	53,00	6,78	41,92	75,17
t8	25	0	57,12	54,42	7,01	45,00	76,25
compaction	24	1	79,62	79,46	7,08	60,75	87,25
tMor	24	1	87,15	89,67	7,37	71,75	97,83
tSB	23	2	95,96	95,00	7,09	77,50	110,67
tBL	23	2	102,64	101,92	6,82	86,92	115,17
tEBL	21	4	106,77	107,00	6,28	91,67	115,92
fragmentation	7	18	34,07	33,33	1,84	32,17	37,08
multinucleation	1	24	116,83	116,83	-	116,83	116,83
hatchingblastocyst	4	21	108,73	110,21	7,48	99,17	115,33
direct cleavage	1	24	32,58	32,58	-	32,58	32,58
irregular division	0	25	-	-	-	-	-
reverse cleavage	0	25	-	-	-	-	-

Tabelle 44 Deskriptive Analyse morphokinetischer Variablen (Geburt)

	N	Fehlend	Mittelwert	Std.- Abweichung	Median	Minimum	Maximum
cc1	85	0	2,75	2,42	1,41	1,33	9,75
cc2	85	0	10,55	10,75	2,46	1,00	14,58
cc3	85	0	13,27	12,92	2,81	0,58	24,00
s1	85	0	2,75	2,42	1,41	1,33	9,75
s2	85	0	1,59	0,75	2,72	0,00	15,42
s3	84	1	6,83	4,67	6,25	0,75	28,08
t4int	85	0	11,68	11,92	3,27	0,25	16,92
t5t2	85	0	23,82	23,83	3,62	10,25	31,17
tPNf	85	0	24,05	23,50	2,89	18,50	33,58
t2	85	0	26,80	26,33	3,18	21,25	37,75
t3	85	0	37,35	36,83	4,08	26,75	49,33
t4	85	0	38,94	38,00	4,34	30,67	52,25
t5	85	0	50,62	50,17	5,40	35,92	65,25
t6	85	0	52,13	52,00	5,26	39,67	67,92
t7	85	0	54,54	53,58	6,27	41,92	79,33
t8	84	1	57,39	55,37	7,90	43,33	80,75
compaction	82	3	78,93	79,04	8,85	58,17	101,42
tMor	82	3	85,64	85,42	8,40	66,00	109,42
tSB	79	6	95,84	95,50	7,05	80,67	113,58
tBL	73	12	102,33	103,42	6,35	86,75	115,33
tEBL	55	30	107,03	107,92	5,84	94,25	115,92
fragmentation	22	63	35,25	33,00	10,97	24,83	72,75
multinucleation	5	80	33,77	30,58	8,96	28,58	49,67
hatchingblastocyst	11	74	107,76	107,17	3,89	101,08	113,17
direct cleavage	3	82	31,20	30,00	4,25	27,67	35,92
irregular division	1	84	26,58	26,58	-	26,58	26,58
reverse cleavage	0	85	-	-	-	-	-

Tabelle 45 Deskriptive Analyse morphokinetischer Variablen (Blastozystenstadium nicht erreicht)

	N	Fehlend	Mittelwert	Std.- Abweichung	Median	Minimum	Maximum
cc1	72	0	3,00	2,39	2,46	1,25	17,08
cc2	72	0	11,00	3,70	11,67	0,00	18,50
cc3	72	0	14,10	4,30	14,21	0,25	24,42
s1	72	0	3,00	2,39	2,46	1,25	17,08
s2	72	0	1,78	2,71	0,96	0,00	11,75
s3	72	0	10,60	7,54	7,37	0,67	27,58
t4int	72	0	12,33	4,83	13,13	0,17	23,42
t5t2	72	0	25,11	6,09	25,42	11,75	38,42
tPNf	72	0	26,49	3,15	25,88	21,17	37,92
t2	72	0	29,49	3,31	29,34	24,75	40,25
t3	72	0	40,49	4,43	40,71	30,08	53,17
t4	72	0	42,27	4,37	42,17	30,50	55,17
t5	72	0	54,60	6,68	54,67	40,17	69,50
t6	72	0	57,87	7,10	57,50	42,42	74,75
t7	72	0	61,52	8,33	59,83	49,42	87,58
t8	72	0	65,20	9,13	63,04	49,58	88,83
compaction	72	0	88,53	9,41	89,00	67,50	111,25
tMor	71	1	96,68	8,12	96,42	72,58	112,58
tSB	61	11	106,88	7,01	108,08	89,75	116,00
tBL	6	66	110,58	2,43	109,96	107,50	113,67
tEBL	2	70	116,59	1,89	116,59	115,25	117,92
fragmentation	25	47	37,62	12,64	33,67	25,83	83,50
multinucleation	8	64	37,35	8,65	36,46	27,42	49,33
hatchingblastocyst	0	72	-	-	-	-	-
direct cleavage	2	70	35,46	7,37	35,46	30,25	40,67
irregular division	3	69	48,31	26,62	34,42	31,50	79,00
reverse cleavage	0	72	-	-	-	-	-

Tabelle 46 Deskriptive Analyse morphokinetischer Variablen (Blastozystenstadium erreicht)

	N	Fehlend	Mittelwert	Std.- Abweichung	Median	Minimum	Maximum
cc1	271	0	2,66	2,42	1,16	1,08	9,50
cc2	270	1	10,86	11,08	2,25	0,17	15,83
cc3	270	1	13,32	13,33	3,05	0,58	26,92
s1	271	0	2,66	2,42	1,16	1,08	9,50
s2	270	1	1,23	0,83	1,86	0,00	15,42
s3	270	1	5,96	4,17	5,03	0,58	28,08
t4int	270	1	12,09	12,42	3,50	0,00	25,92
t5t2	270	1	24,18	24,42	4,28	9,67	42,42
tPNf	271	0	24,73	24,33	3,02	16,67	42,92
t2	271	0	27,39	26,92	3,12	19,08	44,75
t3	270	1	38,18	37,88	4,00	26,08	48,75
t4	271	0	39,43	39,17	3,79	30,67	51,75
t5	270	1	51,50	51,42	5,85	35,50	73,50
t6	271	0	53,34	52,83	5,64	36,42	73,75
t7	270	1	55,34	54,75	6,07	40,67	79,33
t8	271	0	57,46	56,50	6,85	43,33	82,25
compaction	271	0	79,08	79,50	8,70	50,58	96,08
tMor	271	0	86,20	86,58	7,57	52,67	101,25
tSB	271	0	96,23	96,50	6,71	58,17	112,00
tBL	271	0	103,85	104,17	6,16	83,92	116,25
tEBL	197	74	108,33	108,83	5,27	91,67	116,83
fragmentation	97	174	37,69	32,83	19,72	20,42	113,42
multinucleation	17	254	39,60	36,25	21,41	21,42	116,83
hatchingblastocyst	31	240	108,75	109,17	4,08	99,17	115,33
direct cleavage	6	265	41,33	33,67	23,34	27,67	88,50
irregular division	3	268	46,64	55,83	17,39	26,58	57,50
reverse cleavage	1	270	43,00	43,00	-	43,00	43,00

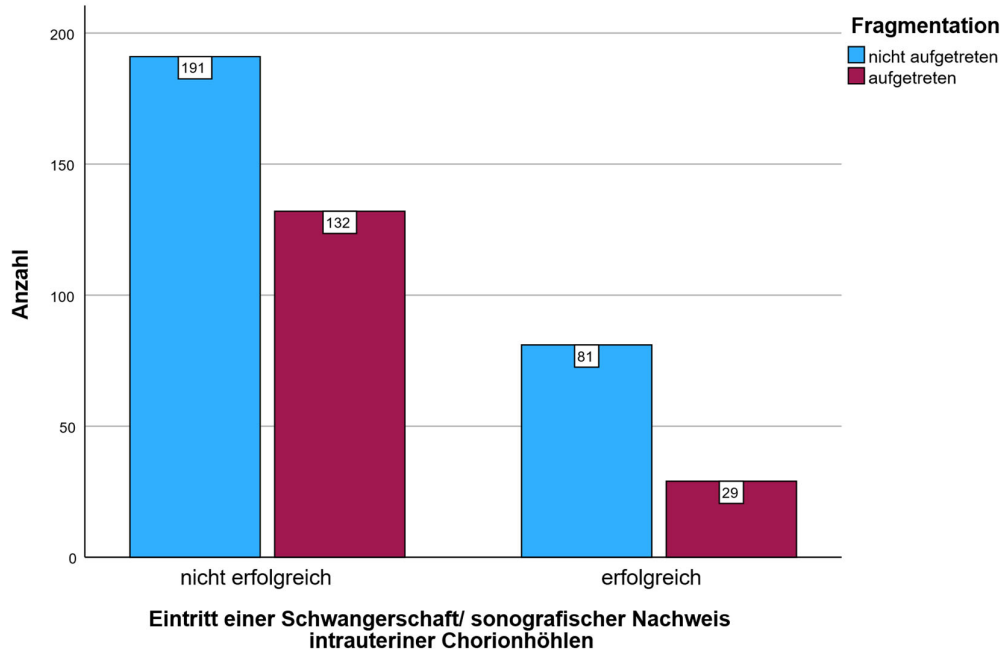


Abbildung 75 Balkendiagramm Häufigkeitsverteilung Fragmentation in Bezug auf Eintritt einer Schwangerschaft

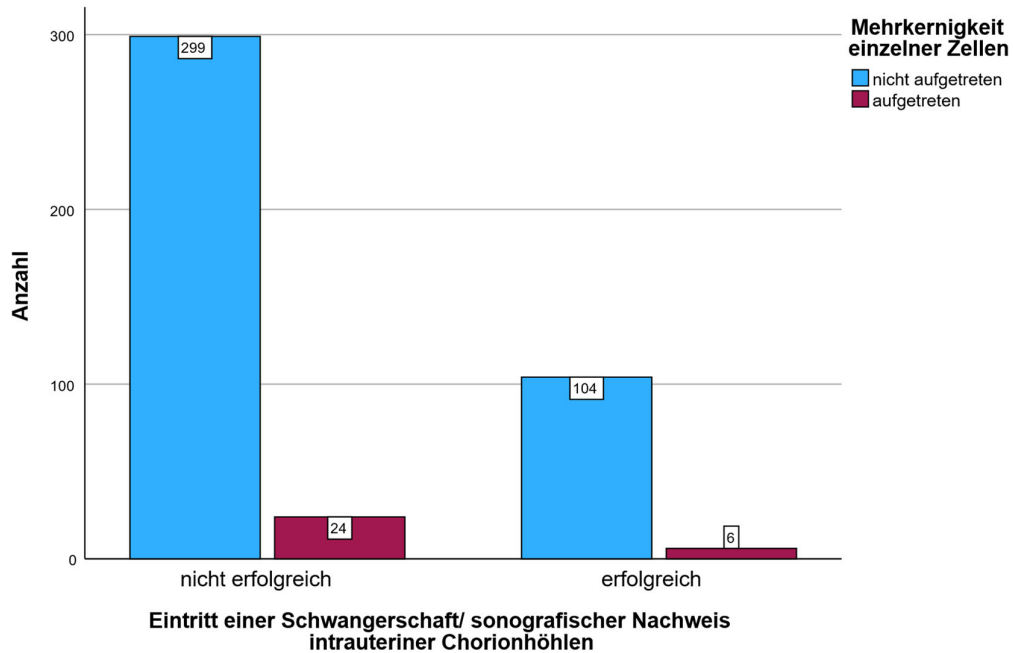


Abbildung 76 Balkendiagramm Häufigkeitsverteilung Mehrkernigkeit der Zellen in Bezug auf Eintritt einer Schwangerschaft

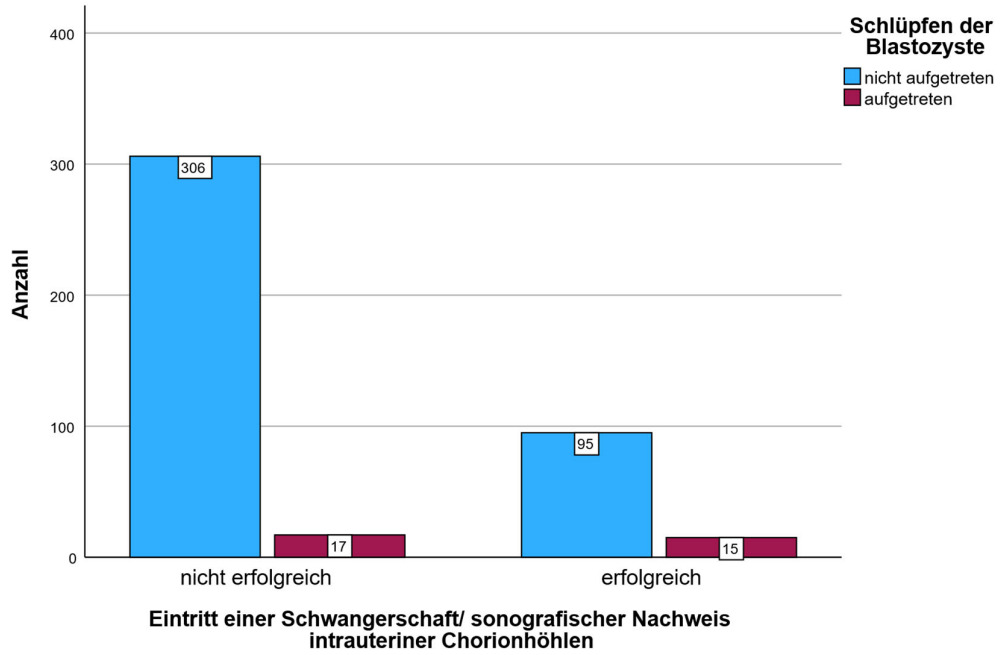


Abbildung 77 Balkendiagramm Häufigkeitsverteilung Schlüpfen der Blastozyste in Bezug auf Eintritt einer Schwangerschaft

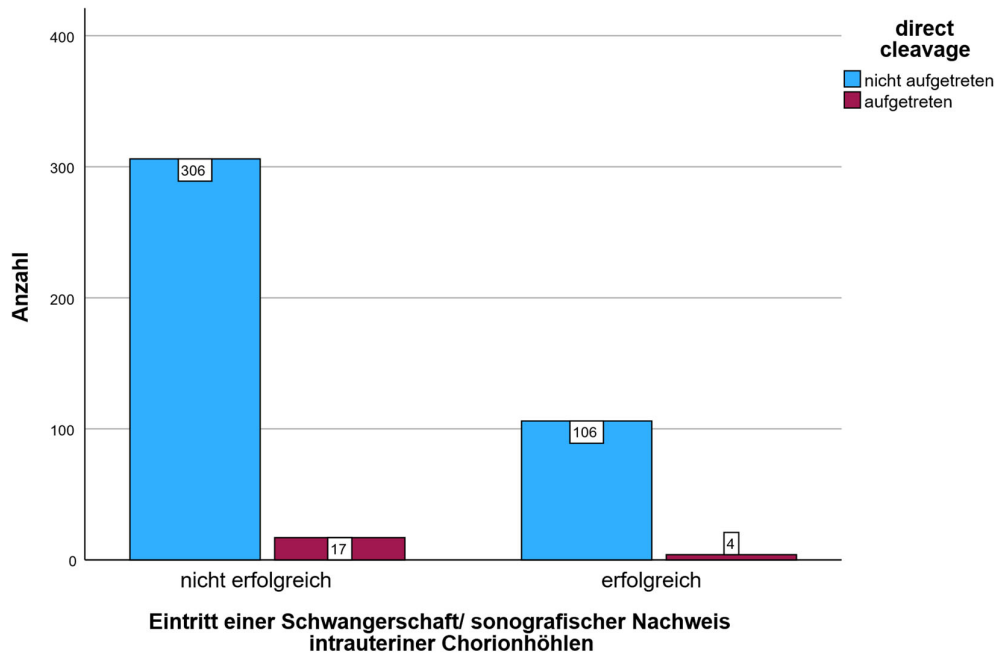


Abbildung 78 Balkendiagramm Häufigkeitsverteilung direct cleavage in Bezug auf Eintritt einer Schwangerschaft

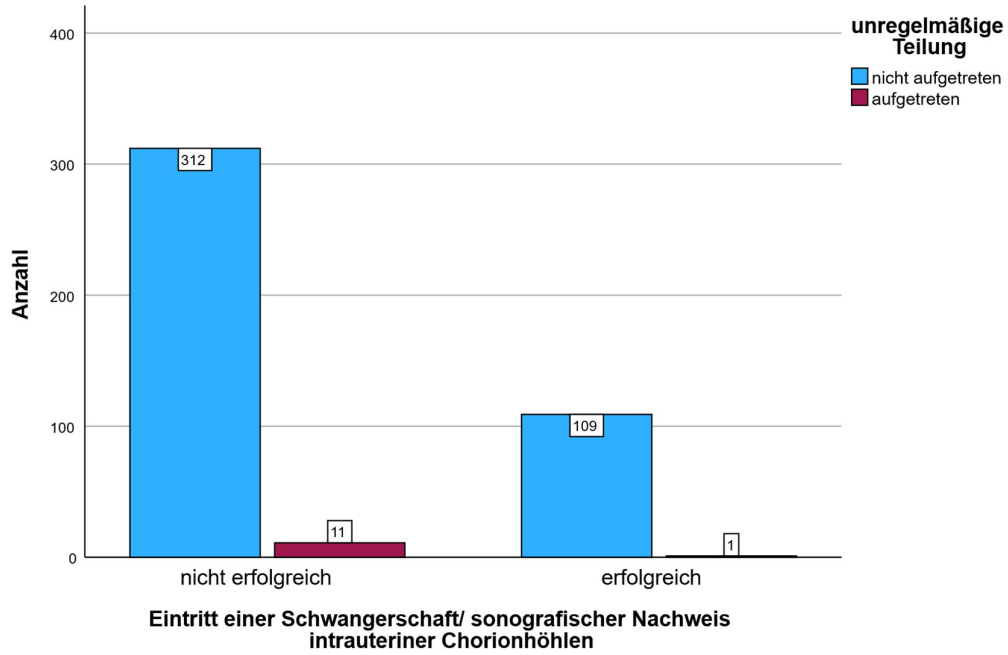


Abbildung 79 Balkendiagramm Häufigkeitsverteilung unregelmäßige Teilung in Bezug auf Eintritt einer Schwangerschaft

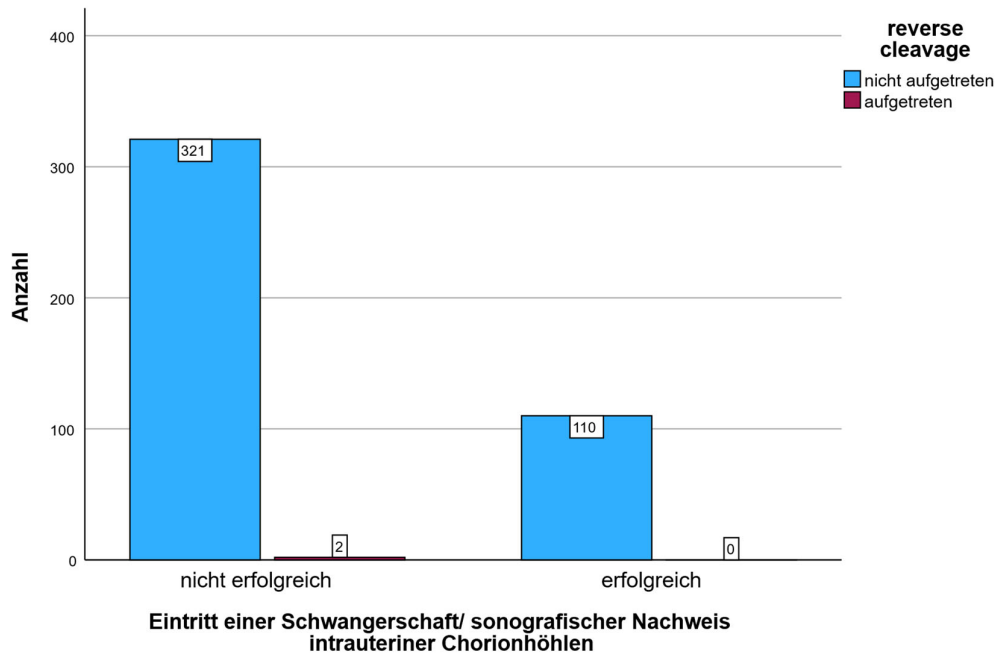


Abbildung 80 Balkendiagramm Häufigkeitsverteilung reverse cleavage in Bezug auf Eintritt einer Schwangerschaft

Anhang

Tabelle 47 Erste Korrelationsanalyse

		BMI	AMH	E2	TSH	Gesamttestosteron	SHBG	$\beta$ -hCG	Endometriumphöhe	Anzahl gewonnener Eizellen	Anzahl fertilisierter Eizellen	Fertilisierungsrate	Alter Mutter	Alter Vater	Menarchealter	Anzahl reproduktionsmedizinischer Vorbehandlungen	tPNf	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8	compaction	tMor	tSB	tBL	tEBL	fragmentation	multi nucleation
AMH	Pearson-Korrelation	0,050																													
	Sig. (2-seitig)	0,300																													
	N	433																													
E2	Pearson-Korrelation	-	,269**																												
	Sig. (2-seitig)	0,011	0,000																												
	N	433	433																												
TSH	Pearson-Korrelation	0,013	-	-																											
	Sig. (2-seitig)	0,783	0,054	0,016																											
	N	433	433	433																											
Gesamttestosteron	Pearson-Korrelation	-	-	0,040	-																										
	Sig. (2-seitig)	0,035	0,041	0,010	0,830																										
	N	433	433	433	433																										
SHBG	Pearson-Korrelation	-	-	-	-	-																									
	Sig. (2-seitig)	0,027	0,009	0,058	0,012	0,038																									
	N	433	433	433	433	433																									
$\beta$ -hCG	Pearson-Korrelation	-	0,047	0,013	-	-	-																								
	Sig. (2-seitig)	0,014	0,327	0,783	0,205	0,357	0,216																								
	N	433	433	433	433	433	433																								
Endometriumphöhe	Pearson-Korrelation	-	-	-	0,008	-	0,082	0,043																							
	Sig. (2-seitig)	0,023	0,027	0,056	0,868	0,788	0,089	0,378																							
	N	433	433	433	433	433	433	433																							
Anzahl gewonnener Eizellen	Pearson-Korrelation	-	,501**	,300**	-	0,007	0,027	0,053	-	0,017																					
	Sig. (2-seitig)	0,030	0,000	0,000	0,140	0,879	0,582	0,275	0,730																						
	N	433	433	433	433	433	433	433	433																						
Anzahl fertilisierter Eizellen	Pearson-Korrelation	-	,502**	,308**	-,104*	-	-	,152**	0,013	,848**																					
	Sig. (2-seitig)	0,015	0,000	0,000	0,031	0,630	0,869	0,002	0,780	0,000																					
	N	433	433	433	433	433	433	433	433	433																					
Fertilisierungsrate	Pearson-Korrelation	0,015	,140**	,149**	-	0,017	0,045	-	,126**	0,012	-	-																			
	Sig. (2-seitig)	0,763	0,003	0,002	0,727	0,346	0,401	0,009	0,804	0,000	0,742																				

Anhang

		BMI	AMH	E2	TSH	Ge- samts- testes- teron	SHB G	$\beta$ - hCG	Endo- metri- um- höhe	An- zahl- ge- won- ener Ei- zellen	An- zahl- ferti- lier- ter Ei- zellen	Ferti- lisie- rungs- rate	Alter Mut- ter	Alter Vater	Menar- chen- alter	Anzahl repro- dukti- onsme- dizini- scher Vorbe- hand- lungen	tPNf	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8	com- pac- tion	tMor	tSB	tBL	tEBL	frag- men- tation	multi nuc- eation					
N		433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433																								
Alter Mutter	Pearson-Korrelation	0,047	-	-,104*	-	-	0,021	-	-	-	-	0,085																								
	Sig. (2-seitig)	0,331	0,000	0,031	0,020	0,031	0,685	0,524	0,656	0,001	0,119	0,000	0,000	0,076																						
	N	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433																						
Alter Vater	Pearson-Korrelation	0,003	-,123*	-	-	-	-	-,105*	-	-,100*	-,109*	,123*	,559**																							
	Sig. (2-seitig)	0,946	0,010	0,206	0,697	0,681	0,416	0,029	0,937	0,037	0,023	0,011	0,000																							
	N	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433																							
Menarc henalte r	Pearson-Korrelation	,139**	-	0,076	0,009	-	0,023	,152**	-	-	-	,105*	0,000	0,034																						
	Sig. (2-seitig)	0,004	0,071	0,116	0,857	0,021	0,664	0,001	0,794	0,242	0,957	0,029	0,996	0,474																						
	N	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433																						
Anzahl reprodu- ktionsm- edizini- scher Vorbeh- andlun- gen	Pearson-Korrelation	0,024	-	0,017	-	-	0,008	-	,118*	0,027	-	-,116*	0,073	0,021	-,098*																					
	Sig. (2-seitig)	0,619	0,029	0,720	0,693	0,127	0,870	0,117	0,014	0,580	0,373	0,016	0,131	0,664	0,041																					
	N	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433																					
tPNf	Pearson-Korrelation	-	-	-	-	0,062	0,005	-	-	-	-	0,038	-0,018	0,002	,110*																					
	Sig. (2-seitig)	0,060	0,047	0,021	0,016	0,198	0,914	0,000	0,052	0,712	0,123	0,072	0,426	0,710	0,962	0,022																				
	N	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433																				
t2	Pearson-Korrelation	-	-	-	-	0,054	0,012	-	-	-	-	-,098*	0,036	-0,027	0,022	,146**	,903**																			
	Sig. (2-seitig)	0,349	0,544	0,407	0,531	0,259	0,810	0,000	0,090	0,956	0,186	0,041	0,451	0,572	0,643	0,002	0,000																			
	N	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433																			
t3	Pearson-Korrelation	-	0,003	-	-	0,046	-	-	-,095*	0,022	-	-	0,086	-0,010	0,027	0,049	,737**	,779**																		
	Sig. (2-seitig)	0,492	0,955	0,537	0,976	0,343	0,873	0,000	0,049	0,648	0,757	0,078	0,833	0,579	0,311	0,000	0,000																			
	N	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432
t4	Pearson-Korrelation	-	-	0,003	0,007	0,031	-	-	-	-	-	0,043	-0,060	0,044	0,067	,755**	,814**	,856**																		
	Sig. (2-seitig)	0,657	0,558	0,942	0,892	0,516	0,794	0,000	0,093	0,942	0,440	0,111	0,367	0,213	0,357	0,168	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
	N	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432
t5	Pearson-Korrelation	0,025	-	0,011	0,002	0,044	0,024	-	-	-	-	0,039	-0,066	0,042	-0,031	,601**	,628**	,828**	,774**																	
	Sig. (2-seitig)	0,605	0,028	0,819	0,968	0,363	0,615	0,001	0,156	0,892	0,596	0,281	0,426	0,177	0,390	0,523	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
	N	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426
t6	Pearson-Korrelation	-	-	0,017	0,029	0,050	0,003	-	-	-	-	0,038	-0,051	0,032	-0,011	,607**	,641**	,810**	,826**	,883**																
	Sig. (2-seitig)	0,016	0,048	0,017	0,029	0,050	0,003	,196**	0,070	0,008	0,016	0,042	0,038	0,032	0,011	0,007	0,041	0,010	0,026	0,083																

Anhang

		BMI	AMH	E2	TSH	Gesamttestosteron	SHBG	$\beta$ -hCG	Endometri umhöhe	Anzahlge-wonnener Eizellen	Anzahl-fertilisierter Eizellen	Fertilisierungsrate	Alter Mutter	Alter Vater	Menarchenalter	Anzahl reproduktionsmedizinischer Vorbehandlungen	tPNf	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8	compaction	tMor	tSB	tBL	tEBL	fragmentation	multi-nuceation		
	Sig. (2-seitig)	0,747	0,328	0,734	0,549	0,302	0,958	0,000	0,148	0,867	0,747	0,392	0,438	0,291	0,506	0,820	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000												
	N	425	425	425	425	425	425	425	425	425	425	425	425	425	425	425	425	425	425	424	425	424											
t7	Pearson-Korrelation	-0,020	0,043	-0,032	0,010	,109 <sup>**</sup>	0,028	-0,189 <sup>**</sup>	0,054	-0,022	0,029	-0,001	-0,045	0,035	-0,022	,603 <sup>**</sup>	,660 <sup>**</sup>	,737 <sup>**</sup>	,786 <sup>**</sup>	,774 <sup>**</sup>	,891 <sup>**</sup>												
	Sig. (2-seitig)	0,677	0,375	0,518	0,843	0,025	0,562	0,000	0,271	0,654	0,550	0,485	0,988	0,363	0,469	0,660	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000											
	N	419	419	419	419	419	419	419	419	419	419	419	419	419	419	419	419	419	419	419	419	419											
t8	Pearson-Korrelation	0,000	-0,048	0,041	0,033	0,090	0,003	-0,166 <sup>**</sup>	0,060	-0,005	0,013	0,003	-0,058	0,032	-0,004	,546 <sup>**</sup>	,602 <sup>**</sup>	,653 <sup>**</sup>	,738 <sup>**</sup>	,689 <sup>**</sup>	,824 <sup>**</sup>	,926 <sup>**</sup>											
	Sig. (2-seitig)	0,999	0,333	0,404	0,508	0,068	0,944	0,001	0,222	0,923	0,786	0,951	0,747	0,239	0,511	0,929	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000										
	N	416	416	416	416	416	416	416	416	416	416	416	416	416	416	416	416	416	416	415	416	415	416	415									
compaction	Pearson-Korrelation	-0,073	0,082	0,061	-0,004	,101 <sup>**</sup>	-0,075	-0,144 <sup>**</sup>	0,099	0,001	-0,008	0,004	-0,057	0,071	-0,041	,340 <sup>**</sup>	,383 <sup>**</sup>	,452 <sup>**</sup>	,491 <sup>**</sup>	,462 <sup>**</sup>	,530 <sup>**</sup>	,564 <sup>**</sup>	,590 <sup>**</sup>										
	Sig. (2-seitig)	0,148	0,107	0,229	0,944	0,046	0,141	0,004	0,051	0,979	0,878	0,943	0,811	0,263	0,163	0,416	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000									
	N	390	390	390	390	390	390	390	390	390	390	390	390	390	390	390	390	390	389	390	389	390	389	390									
tMor	Pearson-Korrelation	0,050	-0,115 <sup>**</sup>	0,037	-0,020	0,082	-0,042	-0,163 <sup>**</sup>	0,095	0,042	0,042	0,021	0,039	-0,036	0,060	-0,012	,386 <sup>**</sup>	,448 <sup>**</sup>	,482 <sup>**</sup>	,547 <sup>**</sup>	,474 <sup>**</sup>	,580 <sup>**</sup>	,599 <sup>**</sup>	,621 <sup>**</sup>	,853 <sup>**</sup>								
	Sig. (2-seitig)	0,333	0,025	0,471	0,704	0,109	0,414	0,001	0,065	0,411	0,418	0,680	0,452	0,481	0,244	0,814	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000								
	N	381	381	381	381	381	381	381	381	381	381	381	381	381	381	381	381	381	381	380	381	380	381	380	381								
tSB	Pearson-Korrelation	0,041	0,097	0,011	0,023	,111 <sup>**</sup>	0,073	-0,184 <sup>**</sup>	0,029	0,037	0,051	0,020	,130 <sup>**</sup>	0,087	0,065	0,028	,386 <sup>**</sup>	,409 <sup>**</sup>	,437 <sup>**</sup>	,505 <sup>**</sup>	,409 <sup>**</sup>	,494 <sup>**</sup>	,504 <sup>**</sup>	,524 <sup>**</sup>	,706 <sup>**</sup>	,797 <sup>**</sup>							
	Sig. (2-seitig)	0,449	0,072	0,837	0,675	0,040	0,178	0,001	0,029	0,496	0,343	0,716	0,016	0,107	0,228	0,608	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000							
	N	343	343	343	343	343	343	343	343	343	343	343	343	343	343	343	343	343	343	342	343	342	343	342	343	343	343						
tBL	Pearson-Korrelation	0,038	-0,007	0,001	0,003	,154 <sup>**</sup>	0,071	0,168 <sup>**</sup>	-0,137 <sup>**</sup>	0,069	0,112	0,061	-0,180 <sup>**</sup>	0,069	0,015	0,101	,332 <sup>**</sup>	,388 <sup>**</sup>	,391 <sup>**</sup>	,444 <sup>**</sup>	,353 <sup>**</sup>	,426 <sup>**</sup>	,466 <sup>**</sup>	,472 <sup>**</sup>	,496 <sup>**</sup>	,590 <sup>**</sup>	,806 <sup>**</sup>						
	Sig. (2-seitig)	0,529	0,911	0,990	0,963	0,010	0,233	0,005	0,021	0,251	0,060	0,310	0,002	0,247	0,802	0,090	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000						
	N	281	281	281	281	281	281	281	281	281	281	281	281	281	281	281	281	281	281	280	281	280	281	280	281	281	281						
tEBL	Pearson-Korrelation	0,037	0,097	0,078	0,053	-0,068	0,106	,219 <sup>**</sup>	0,138	-0,149 <sup>**</sup>	-0,197 <sup>**</sup>	-0,026	-0,239 <sup>**</sup>	0,032	-0,088	0,076	,333 <sup>**</sup>	,392 <sup>**</sup>	,377 <sup>**</sup>	,477 <sup>**</sup>	,380 <sup>**</sup>	,432 <sup>**</sup>	,452 <sup>**</sup>	,451 <sup>**</sup>	,489 <sup>**</sup>	,527 <sup>**</sup>	,680 <sup>**</sup>	,860 <sup>**</sup>					
	Sig. (2-seitig)	0,599	0,168	0,269	0,452	0,335	0,134	0,002	0,051	0,034	0,005	0,711	0,001	0,646	0,212	0,279	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
	N	202	202	202	202	202	202	202	202	202	202	202	202	202	202	202	202	202	201	202	201	202	201	202	201	202	202	202	202	202	202	202	202
fragmentation	Pearson-Korrelation	0,046	0,002	0,052	0,057	0,048	0,011	0,058	-0,163 <sup>**</sup>	,168 <sup>**</sup>	0,088	0,131	0,128	0,096	-0,046	,170 <sup>**</sup>	0,127	,167 <sup>**</sup>	0,081	0,078	0,006	0,033	0,100	0,082	-0,073	0,079	0,078	0,037	0,072				
	Sig. (2-seitig)	0,558	0,978	0,514	0,473	0,546	0,890	0,462	0,039	0,033	0,268	0,097	0,106	0,227	0,562	0,031	0,108	0,034	0,306	0,324	0,938	0,676	0,214	0,309	0,389	0,362	0,386	0,712	0,531				
	N	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	161	157	155	143	136	124	101	78				
multi-nuceation	Pearson-Korrelation	-0,046	,418 <sup>**</sup>	0,185	-0,122	0,259	-0,097	0,218	0,038	-0,215	0,302	0,020	0,247	0,231	-0,190	-0,035	,449 <sup>**</sup>	,475 <sup>**</sup>	,596 <sup>**</sup>	,550 <sup>**</sup>	,736 <sup>**</sup>	,694 <sup>**</sup>	,644 <sup>**</sup>	,469 <sup>**</sup>	0,276	0,210	0,101	0,151	0,444	0,336			
	Sig. (2-seitig)	0,810	0,022	0,328	0,520	0,167	0,611	0,248	0,842	0,254	0,105	0,914	0,188	0,219	0,314	0,854	0,013	0,008	0,001	0,002	0,000	0,000	0,000	0,010	0,155	0,302	0,639	0,563	0,128	0,342			
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	29	29	29	28	26	24	17	13	10			
hatching	Pearson-Korrelation	0,174	0,195	0,312	0,501 <sup>**</sup>	-0,242	0,163	0,010	0,144	0,154	0,153	0,135	0,223	0,250	0,019	-0,133	0,201	0,217	0,247	0,190	0,235	0,158	0,102	0,099	,512 <sup>**</sup>	,590 <sup>**</sup>	,582 <sup>**</sup>	,614 <sup>**</sup>	,621 <sup>**</sup>	0,316			

## Anhang

		BMI	AMH	E2	TSH	Gesamttestosteron	SHBG	$\beta$ -hCG	Endometriumhöhe	Anzahlgewonnener Eizellen	Anzahlfertilisierter Eizellen	Fertilisierungsrate	Alter Mutter	Alter Vater	Menarchenalter	Anzahl reproduktionsmedizinischer Vorbehandlungen	tPNf	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8	compaction	tMor	tSB	tBL	tEBL	fragmentation	multi-nuceation	
blastocyst	Sig. (2-seitig)	0,340	0,284	0,083	0,003	0,183	0,372	0,957	0,430	0,400	0,403	0,462	0,220	0,168	0,920	0,468	0,269	0,234	0,172	0,298	0,196	0,389	0,580	0,588	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,374		
	N	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	30	10	0

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

c. Kann nicht berechnet werden, da mindestens eine der Variablen konstant ist.

Anhang

Tabelle 48 Zweite Korrelationsanalyse

		BMI	AMH	E2	TSH	Testost- eron	SHBG	$\beta$ - hCG	Endo- metrium -höhe	Anzahl- gewon- nener Eizellen	Anzahl- fertilisier- ter Eizellen	Fertili- sie- rungs- rate	Alter- Mutter	Alter- Vater	Menar- chena lter	Anzahl- reproduk- tionsme- dizinisch erVorbe- handlun- gen	cc2	cc3	s2	s3	t4int
AMH	Pearson-Korrelation	0,050																			
	Sig. (2-seitig)	0,300																			
	N	433																			
E2	Pearson-Korrelation	-0,011	,269**																		
	Sig. (2-seitig)	0,820	0,000																		
	N	433	433																		
TSH	Pearson-Korrelation	0,013	-0,054	-0,016																	
	Sig. (2-seitig)	0,783	0,265	0,741																	
	N	433	433	433																	
Gesamttesto- steron	Pearson-Korrelation	-0,035	-0,041	0,040	-0,010																
	Sig. (2-seitig)	0,466	0,396	0,406	0,830																
	N	433	433	433	433																
SHBG	Pearson-Korrelation	-0,027	-0,009	-0,058	-0,012	-0,038															
	Sig. (2-seitig)	0,572	0,858	0,225	0,806	0,428															
	N	433	433	433	433	433															
$\beta$ -hCG	Pearson-Korrelation	-0,014	0,047	0,013	-0,061	-0,044	-0,060														
	Sig. (2-seitig)	0,779	0,327	0,783	0,205	0,357	0,216														
	N	433	433	433	433	433	433														
Endometri- mhöhe	Pearson-Korrelation	-0,023	-0,027	-0,056	0,008	-0,013	0,082	0,043													
	Sig. (2-seitig)	0,638	0,570	0,247	0,868	0,788	0,089	0,378													
	N	433	433	433	433	433	433	433													
Anzahl gewonnener Eizellen	Pearson-Korrelation	-0,030	,501**	,300**	-0,071	0,007	0,027	0,053	-0,017												
	Sig. (2-seitig)	0,540	0,000	0,000	0,140	0,879	0,582	0,275	0,730												
	N	433	433	433	433	433	433	433	433												
Anzahl fertilisierter Eizellen	Pearson-Korrelation	-0,015	,502**	,308**	-,104*	-0,023	-0,008	,152**	0,013	,848**											
	Sig. (2-seitig)	0,755	0,000	0,000	0,031	0,630	0,869	0,002	0,780	0,000											
	N	433	433	433	433	433	433	433	433	433											
Fertilisie- rungsrate	Pearson-Korrelation	0,015	-,140**	-,149**	-0,017	-0,045	-0,041	,126**	0,012	-,459**	-0,016										
	Sig. (2-seitig)	0,763	0,003	0,002	0,727	0,346	0,401	0,009	0,804	0,000	0,742										
	N	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433										
Alter Mutter	Pearson-Korrelation	0,047	-,273**	-,104*	-0,020	-0,031	0,021	-,154**	-0,075	-,282**	-,312**	0,085									
	Sig. (2-seitig)	0,331	0,000	0,031	0,685	0,524	0,656	0,001	0,119	0,000	0,000	0,076									
	N	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433									
Alter Vater	Pearson-Korrelation	0,003	-,123*	-0,061	-0,019	-0,020	-0,039	-,105*	-0,004	-,100*	-,109*	,123*	,559**								
	Sig. (2-seitig)	0,946	0,010	0,206	0,697	0,681	0,416	0,029	0,937	0,037	0,023	0,011	0,000								

Anhang

		BMI	AMH	E2	TSH	Testost- eron	SHBG	$\beta$ - hCG	Endo- metrium- höhe	Anzahl- gewon- nener- Eizellen	Anzahl- ferti- lierter- Eizellen	Ferti- lie- rungs- rate	Alter- Mutter	Alter- Vater	Menar- chena- lter	Anzahl- reproduk- tionsme- dizinisch erVorbe- handlun- gen	cc2	cc3	s2	s3	t4int
	N	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433						
Menar- chenalter	Pearson-Korrelation	-,139**	-0,071	0,076	0,009	-0,021	0,023	,152**	-0,013	-0,056	-0,003	,105*	0,000	0,034							
	Sig. (2-seitig)	0,004	0,138	0,116	0,857	0,664	0,637	0,001	0,794	0,242	0,957	0,029	0,996	0,474							
	N	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433						
Anzahl re- produk- tionsmedizi- nischer Vor- behandlun- gen	Pearson-Korrelation	0,024	-0,029	0,017	-0,019	-0,073	0,008	-0,076	,118*	0,027	-0,043	-,116*	0,073	0,021	-,098*						
	Sig. (2-seitig)	0,619	0,548	0,720	0,693	0,127	0,870	0,117	0,014	0,580	0,373	0,016	0,131	0,664	0,041						
	N	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433	433						
cc2	Pearson-Korrelation	-0,008	0,043	0,014	0,023	0,006	-0,031	-0,053	-0,060	0,060	0,052	-0,045	,096*	0,036	0,026	-0,028					
	Sig. (2-seitig)	0,867	0,372	0,775	0,633	0,900	0,525	0,269	0,214	0,214	0,277	0,354	0,046	0,456	0,597	0,555					
	N	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432	432					
cc3	Pearson-Korrelation	0,074	-0,054	0,053	0,009	0,032	0,053	-0,057	-0,004	-0,042	-0,036	0,009	-0,034	-0,083	0,036	-,101*	,234**				
	Sig. (2-seitig)	0,125	0,264	0,275	0,857	0,515	0,271	0,237	0,940	0,392	0,462	0,847	0,489	0,085	0,460	0,038	0,000				
	N	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426				
s2	Pearson-Korrelation	0,023	-0,064	0,055	0,012	-0,021	-0,009	-0,060	0,025	-0,059	-0,047	0,018	-0,073	-,098*	0,024	0,017	-,500**	0,095			
	Sig. (2-seitig)	0,630	0,185	0,253	0,809	0,671	0,848	0,217	0,606	0,219	0,328	0,711	0,129	0,042	0,617	0,721	0,000	0,051			
	N	431	431	431	431	431	431	431	431	431	431	431	431	431	431	431	431	431	426		
s3	Pearson-Korrelation	-0,033	-0,041	0,042	0,070	0,075	-0,051	-0,080	-0,015	-0,004	0,038	0,056	-0,069	-0,023	0,007	0,029	-,187**	-,195**	,388**		
	Sig. (2-seitig)	0,506	0,407	0,398	0,156	0,130	0,297	0,105	0,754	0,932	0,436	0,252	0,158	0,639	0,882	0,560	0,000	0,000	0,000		
	N	415	415	415	415	415	415	415	415	415	415	415	415	415	415	415	415	415	415		
t4int	Pearson-Korrelation	0,064	-0,019	0,008	0,002	0,029	0,055	-0,026	0,017	-0,009	-0,021	-0,023	0,005	-0,040	0,016	-0,089	,460**	,862**	-,423**	-,367**	
	Sig. (2-seitig)	0,186	0,693	0,873	0,968	0,555	0,257	0,599	0,727	0,847	0,665	0,633	0,914	0,408	0,739	0,066	0,000	0,000	0,000	0,000	
	N	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	415
t5t2	Pearson-Korrelation	0,057	-0,017	0,044	0,016	0,022	0,026	-0,072	-0,023	0,003	0,000	-0,028	0,025	-0,054	0,036	-0,084	,697**	,860**	-,185**	-,240**	,877**
	Sig. (2-seitig)	0,243	0,730	0,363	0,738	0,647	0,599	0,138	0,635	0,944	0,997	0,568	0,604	0,269	0,454	0,083	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	N	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	426	415

\*\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Anhang

Tabelle 49 Dritte Korrelationsanalyse

		cc2	cc3	s2	s3	t4int	t5t2	tPNf	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8	Com-pac-tion	tMor	tSB	tBL	tEBL	Fragmentation	Multinu- cleation				
cc3	Pearson-Korrelation	,234**																								
	Sig. (2-seitig)	0,000																								
	N	426																								
s2	Pearson-Korrelation	-,500**	0,095																							
	Sig. (2-seitig)	0,000	0,051																							
	N	431	426																							
s3	Pearson-Korrelation	-,187**	-,195**	,388**																						
	Sig. (2-seitig)	0,000	0,000	0,000																						
	N	415	415	415																						
t4int	Pearson-Korrelation	,460**	,862**	-,423**	-,367**																					
	Sig. (2-seitig)	0,000	0,000	0,000	0,000																					
	N	426	426	426	415																					
t5t2	Pearson-Korrelation	,697**	,860**	-,185**	-,240**	,877**																				
	Sig. (2-seitig)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000																				
	N	426	426	426	415	426																				
tPNf	Pearson-Korrelation	,138**	,196**	0,091	,144**	,136**	,216**																			
	Sig. (2-seitig)	0,004	0,000	0,058	0,003	0,005	0,000																			
	N	432	426	431	415	426	426																			
t2	Pearson-Korrelation	0,087	,191**	,123*	,192**	,131**	,192**	,903**																		
	Sig. (2-seitig)	0,072	0,000	0,011	0,000	0,007	0,000	0,000																		
	N	432	426	431	415	426	426	433																		
t3	Pearson-Korrelation	,692**	,284**	-,226**	0,026	,383**	,576**	,737**	,779**																	
	Sig. (2-seitig)	0,000	0,000	0,000	0,604	0,000	0,000	0,000	0,000																	
	N	432	426	431	415	426	426	432	432	431																
t4	Pearson-Korrelation	,411**	,330**	,310**	,217**	,174**	,484**	,755**	,814**	,856**																
	Sig. (2-seitig)	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000																
	N	431	426	431	415	426	426	432	432	431																
t5	Pearson-Korrelation	,599**	,773**	-,107*	-0,094	,758**	,884**	,601**	,628**	,828**	,774**															
	Sig. (2-seitig)	0,000	0,000	0,027	0,055	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000															
	N	426	426	426	415	426	426	426	426	426	426	426														
t6	Pearson-Korrelation	,536**	,599**	0,033	,220**	,528**	,717**	,607**	,641**	,810**	,826**	,883**														
	Sig. (2-seitig)	0,000	0,000	0,499	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000														
	N	424	424	424	415	424	424	425	425	424	425	424														
t7	Pearson-Korrelation	,412**	,483**	0,074	,466**	,391**	,572**	,603**	,660**	,737**	,786**	,774**	,891**													
	Sig. (2-seitig)	0,000	0,000	0,131	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000													
	N	419	419	419	415	419	419	419	419	419	419	419	419	419												
t8	Pearson-Korrelation	,324**	,439**	,158**	,657**	,307**	,490**	,546**	,602**	,653**	,738**	,689**	,824**	,926**												
	Sig. (2-seitig)	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000												
	N	415	415	415	415	415	415	416	416	415	416	415	416	415												

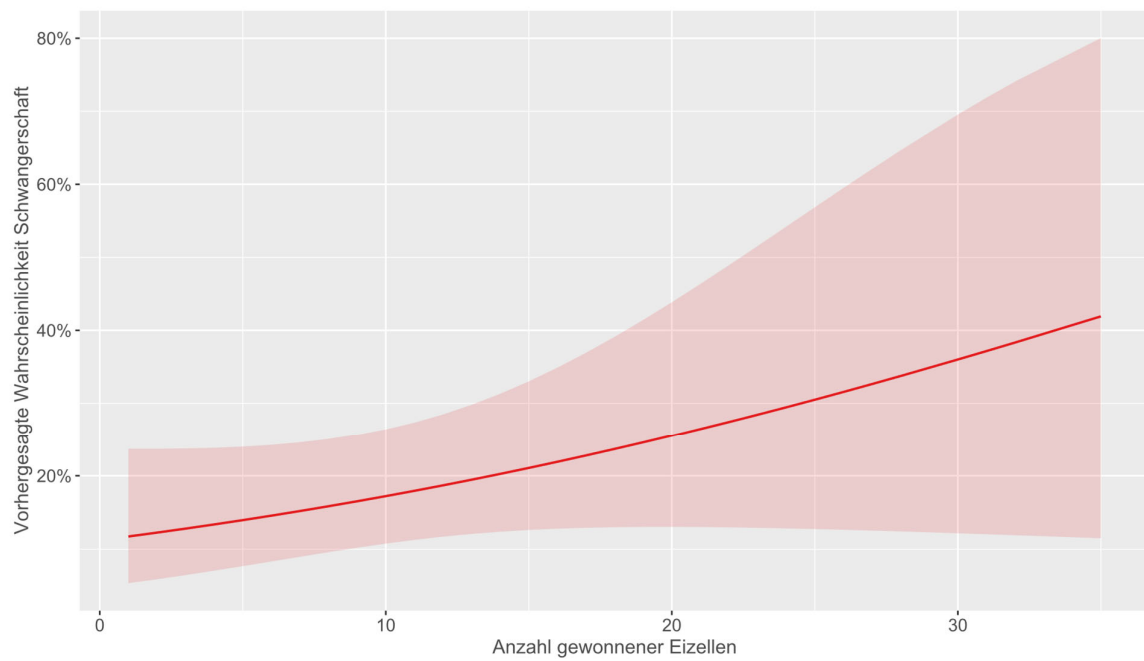
Anhang

		cc2	cc3	s2	s3	t4int	t5t2	tPNf	t2	t3	t4	t5	t6	t7	t8	Com-paction	tMor	tSB	tBL	tEBL	Fragmentation	Multinu- cleation	
Compaction	Pearson-Korrelation	,254**	,279**	0,086	,335**	,203**	,340**	,340**	,383**	,452**	,491**	,462**	,530**	,564**	,590**								
	Sig. (2-seitig)	0,000	0,000	0,090	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000								
	N	389	389	389	389	389	389	390	390	389	390	389	390	389	390								
tMor	Pearson-Korrelation	,217**	,272**	,141**	,362**	,170**	,312**	,386**	,448**	,482**	,547**	,474**	,580**	,599**	,621**	,853**							
	Sig. (2-seitig)	0,000	0,000	0,006	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000							
	N	380	380	380	380	380	380	381	381	380	381	380	381	380	381	381							
tSB	Pearson-Korrelation	,211**	,201**	,111*	,268**	,116*	,259**	,386**	,409**	,437**	,505**	,409**	,494**	,504**	,524**	,706**	,797**						
	Sig. (2-seitig)	0,000	0,000	0,040	0,000	0,033	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000						
	N	342	342	342	342	342	342	343	343	342	343	342	343	342	343	343	343						
tBL	Pearson-Korrelation	,165**	,165**	0,068	,239**	0,106	,205**	,332**	,388**	,391**	,444**	,353**	,426**	,466**	,472**	,496**	,590**	,806**					
	Sig. (2-seitig)	0,006	0,006	0,255	0,000	0,078	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000					
	N	280	280	280	280	280	280	281	281	280	281	280	281	280	281	281	281	281					
tEBL	Pearson-Korrelation	,141*	,265**	,160*	,187**	0,128	,254**	,333**	,392**	,377**	,477**	,380**	,432**	,452**	,451**	,489**	,527**	,680**	,860**				
	Sig. (2-seitig)	0,045	0,000	0,023	0,008	0,070	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000				
	N	201	201	201	201	201	201	202	202	201	202	201	202	201	202	202	202	202	202				
Fragmentation	Pearson-Korrelation	-0,071	-0,083	-0,004	0,101	-0,072	-0,102	0,127	,167*	0,081	0,078	0,006	0,033	0,100	0,082	-0,073	-0,079	-0,078	-0,037	-0,072			
	Sig. (2-seitig)	0,372	0,294	0,962	0,210	0,367	0,200	0,108	0,034	0,306	0,324	0,938	0,676	0,214	0,309	0,389	0,362	0,386	0,712	0,531			
	N	161	161	161	155	161	161	161	161	161	161	161	161	157	155	143	136	124	101	78			
Multinu- cleation	Pearson-Korrelation	,563**	,417**	0,087	0,047	,415*	,603**	,449**	,475**	,596**	,550**	,736**	,694**	,644**	,469*	0,276	0,210	0,101	0,151	0,444	0,336		
	Sig. (2-seitig)	0,001	0,022	0,649	0,807	0,023	0,000	0,013	0,008	0,001	0,002	0,000	0,000	0,010	0,155	0,302	0,639	0,563	0,128	0,342			
	N	30	30	30	29	30	30	30	30	30	30	29	29	29	28	26	24	17	13	10			
Hatching blastocyst	Pearson-Korrelation	0,172	0,167	-0,209	-0,129	0,215	0,188	0,201	0,217	0,247	0,190	0,235	0,158	0,102	0,099	,512**	,590**	,582**	,614**	,621**	-0,316	. <sup>c</sup>	
	Sig. (2-seitig)	0,345	0,362	0,250	0,483	0,237	0,302	0,269	0,234	0,172	0,298	0,196	0,389	0,580	0,588	0,003	0,000	0,000	0,000	0,000	0,374		
	N	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	30	10	0	

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

c. Kann nicht berechnet werden, da mindestens eine der Variablen konstant ist.



*Abbildung 81 Marginal Plot Vorhergesagte Wahrscheinlichkeit Schwangerschaft mit Anzahl gewonnener Eizellen - erste logistische Regression*



