

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

**Zyklische Schwankungen in der Kinderwunschtherapie
Der Einfluss von Jahreszeit, Wochentag und Uhrzeit
auf das Ergebnis einer ART**
**Eine retrospektive Auswertung von Behandlungsdaten des
TFP-Kinderwunschzentrum in Wiesbaden**

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

Vorgelegt von

Rudi Osso
aus Kahtania

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 25.03.2023

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Einführung	1
1.2 Effizienz der assistieren Reproduktion.....	2
1.3 Ziel der Dissertation.....	3
2 Theoretische Grundlagen.....	4
2.1 Physiologische Grundlagen.....	4
2.1.1 Die Hypophysen-Hypothalamus-Ovar-Achse	4
2.1.2 Die fruchtbare Phase der Frau.....	5
2.1.3 Die Stadien der Follikelreifung.....	6
2.2 Grundlagen der männlichen Fruchtbarkeit.....	7
2.2.1 Die Spermatogenese.....	7
2.2.2 Hypothalamisch hypophysäre Regelkreis des Mannes	7
2.3 Sterilität.....	8
2.3.1 Weibliche Sterilität	8
2.3.2 Männliche Sterilität.....	9
2.3.3 Idiopathische Sterilität	9
2.4 Die assistierte Reproduktionstechnologien	9
2.4.1 Intrauterine Insemination	10
2.4.2 Kryoembryotransfer.....	10
2.4.3 In-vitro-Fertilisation	11
2.4.4 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion.....	11
2.5 Die ovarielle Stimulation	11
2.5.1 Clomifen	12
2.5.2 Humanes Menopausengonadotropin	12
2.5.3 Follikelstimulierendes Hormon.....	12
2.6 Stimulationsprotokoll.....	13
2.6.1 Langes GnRH-Agonisten-Protokoll.....	13
2.6.2 Kurzes GnRH-Agonisten-Protokoll	14
2.6.3 GnRH-Antagonisten-Protokoll	14
2.7 Ablauf der Behandlung	14
2.7.1 Ablauf der IUI.....	14
2.7.2 Ablauf eines Kryoembryotransfer.....	15
2.7.3 Ablauf einer IVF/ICSI	15
3 Material und Methoden.....	16
3.1 Datensatz.....	16
3.1.1 Patientenkollektiv	16
3.1.2 Voraussetzungen	17
3.1.3 Einfluss des Kinderwunschzentrums.....	18

3.2	Beobachtungskriterien	18
3.2.1	Jahreszeiten.....	18
3.2.2	Wochentage	20
3.2.3	Uhrzeit.....	21
3.3	Zyklus- und Schwangerschaftsausgang	22
3.4	Statistische Auswertung	22
3.4.1	Pseudo R ² -Modell	24
3.4.2	Likelihood-ratio Test	24
3.4.3	Goodness-of-fit Test.....	25
3.4.4	Odds Ratio	25
4	Ergebnisse	25
4.1	Deskriptive Statistik.....	25
4.2	Beschreibung des Patientenkollektiv.....	27
4.2.1	Altersverteilung	27
4.2.2	BMI-Verteilung	29
4.2.3	Gonadotropine Gesamtdosis.....	30
4.2.4	Anzahl der gewonnen Eizellen.....	31
4.2.5	Anzahl der fertilisierten Eizellen	32
4.2.6	Befruchtungsrage	32
4.2.7	Anzahl der Stimulationstage.....	33
4.2.8	Anzahl der transferierten Embryonen	34
4.2.9	Verwendete Protokoll	35
4.2.10	Hauptindikation zur Behandlung.....	36
4.3	Die Jahreszeit.....	37
4.3.1	Jahreszeiten IVF/ICSI	37
4.3.2	Jahreszeiten IUI.....	41
4.3.3	Jahreszeiten Kryoeembryotransfer.....	45
4.4	Die Wochentage	49
4.4.1	Wochentag IVF/ICSI	49
4.4.2	Wochentag IUI	53
4.4.3	Wochentag Kryoeembryotransfer	56
4.5	Die Uhrzeit.....	61
5	Diskussion	65
5.1	Einflussfaktoren.....	65
5.1.1	Jahreszeit	65
5.1.2	Wochentag	75
5.1.3	Uhrzeit.....	79
5.2	Stärken und Schwächen der Studie.....	81
6	Zusammenfassung	83
7	Literaturverzeichnis.....	XI
8	Anhang	XVI
9	Danksagung	XXII
10	Lebenslauf.....	XXIII

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	analysis of variance
ART	assistierte Reproduktionstechnik
AV	abhängige Variable
BMI	<i>BMI</i>
ET	Embryotransfer
EZ	Eizelle
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GN	Gonadotropine
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GR	Geburtenrate
hCG	humanes Choriongonadotropin
HMG	humanes Menopausengonadotropin
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IE	internationale Einheiten
IUI	intrauterine Insemination
IVF	In-vitro-Fertilisation
KET	Kryoembryotransfer
LH	Luteinisierendes Hormon
OR	Odds Ratios
PCOS	polyzystische Ovariensyndrom
SCN	suprachiasmatischer Nucleus
SERM	Östrogenrezeptormodulator
SS	Schwangerschaft
SSR	Schwangerschaftsrate
SSW	Schwangerschaftswoche
UV	unabhängige Variablen
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schwangerschaftsraten und Geburtenraten der Therapiemethoden....	26
Abbildung 2: Altersverteilung der Patientinnen	27
Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten	28
Abbildung 4: BMI-verteilung der Patientinnen	29
Abbildung 5: Verteilung der Gesamtdosis der Gonadotropine	30
Abbildung 6: Verteilung der Anzahl der gewonnen Eizellen.....	31
Abbildung 7: Verteilung der Anzahl der fertilisierten Eizellen.....	32
Abbildung 8: Verteilung der Anzahl der Stimulationstage	33
Abbildung 9: Darstellung der Anzahl der transferierten Embryonen	34
Abbildung 10: Verteilung des verwendeten Protokolls	35
Abbildung 11: Verteilung der Hauptindikationen	36
Abbildung 12: Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit von der Jahreszeit bei der IVF/ICSI Therapie	38
Abbildung 13: Geburtenrate in Abhängigkeit von der Jahreszeit bei der IVF/ICSI Therapie.....	39
Abbildung 14: Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit von der Jahreszeit bei der IUI Therapie.....	42
Abbildung 15: Geburtenrate in Abhängigkeit von der Jahreszeit bei der IUI Therapie	43
Abbildung 16: Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit von der Jahreszeit bei der KET Therapie.....	45
Abbildung 17: Geburtenrate in Abhängigkeit von der Jahreszeit bei der KET Therapie	46
Abbildung 18: Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit vom Wochentag bei der IVF/ICSI Therapie	50
Abbildung 19: Geburtenrate in Abhängigkeit vom Wochentag bei der IVF/ICSI Therapie	51
Abbildung 20: Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit vom Wochentag bei der IUI Therapie.....	54
Abbildung 21: Geburtenrate in Abhängigkeit vom Wochentag bei der IUI Therapie	55
Abbildung 22: Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit vom Wochentag bei der KET Therapie.....	57

Abbildung 23: Geburtenrate in Abhängigkeit vom Wochentag bei der KET Therapie	58
Abbildung 24: Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit von der Uhrzeit bei der IVF/ICSI Therapie	61
Abbildung 25: Geburtenrate in Abhängigkeit von der Uhrzeit bei der IVF/ICSI Therapie.....	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl der Schwangerschaften und Geburten der Therapiemethoden....	26
Tabelle 2: Vergleich aller Prädiktoren, Schwangerschaften, Geburten und Aborte der Jahreszeiten der IVF/ICSI Zyklen	XVI
Tabelle 3: Einfluss der Jahreszeit auf den Zyklusausgang (links) und Schwangerschaftsausgang (rechts) im Modell mit Kovariaten bei IVF/ICSI Zyklen ..	40
Tabelle 4: Multinominale Logistische Regression: Einfluss der Jahreszeit auf den Zyklusausgang und Schwangerschaftsausgang der IVF/ICSI mit Gütermaße „Likelihood-ratio Test“, „Godness of fit Test“, „Pseudo R ² “	41
Tabelle 5: Vergleich aller Prädiktoren, Schwangerschaften, Geburten und Aborte der Jahreszeiten der IUI Zyklen	XVII
Tabelle 6: Einfluss der Jahreszeit auf den Zyklusausgang (links) und Schwangerschaftsausgang (rechts) im Modell mit Kovariaten bei IUI Zyklen	44
Tabelle 7: Multinominale Logistische Regression: Einfluss der Jahreszeit auf den Zyklusausgang und Schwangerschaftsausgang der IUI mit Gütermaße „Likelihood-ratio Test“, „Godness of fit Test“, „Pseudo R ² “	44
Tabelle 8: Vergleich aller Prädiktoren, Schwangerschaften, Geburten und Aborte der Jahreszeiten der KET Zyklen.....	XVIII
Tabelle 9: Einfluss der Jahreszeit auf den Zyklusausgang (links) und Schwangerschaftsausgang (rechts) im Modell mit Kovariaten bei KET Zyklen.....	47
Tabelle 10: Multinominale Logistische Regression: Einfluss der Jahreszeit auf den Zyklusausgang und Schwangerschaftsausgang der KET mit Gütermaße „Likelihood-ratio Test“, „Godness of fit Test“, „Pseudo R ² “	47
Tabelle 11: Vergleich aller Prädiktoren, Schwangerschaften, Geburten und Aborte der Wochentage der IVF/ICSI Zyklen	XIX
Tabelle 12: Einfluss der Wochentage auf den Zyklusausgang (links) und Schwangerschaftsausgang (rechts) im Modell mit Kovariaten bei IVF/ICSI Zyklen ..	52
Tabelle 13: Multinominale Logistische Regression: Einfluss der Wochentage auf den Zyklusausgang und Schwangerschaftsausgang der IVF/ICSI mit Gütermaße „Likelihood-ratio Test“, „Godness of fit Test“, „Pseudo R ² “	53
Tabelle 14: Vergleich aller Prädiktoren, Schwangerschaften, Geburten und Aborte der Wochentage der IUI Zyklen	XX

Tabelle 15: Einfluss der Wochentage auf den Zyklusausgang (links) und Schwangerschaftsausgang (rechts) im Modell mit Kovariaten bei IUI Zyklen	56
Tabelle 16: Multinominale Logistische Regression: Einfluss der Wochentage auf den Zyklusausgang und Schwangerschaftsausgang der IUI mit Gütermaße „Likelihood-ratio Test“, „Godness of fit Test“, „Pseudo R ² “	56
Tabelle 17: Vergleich aller Prädiktoren, Schwangerschaften, Geburten und Aborte der Wochentage der KET Zyklen	XXI
Tabelle 18: Einfluss der Wochentage auf den Zyklusausgang (links) und Schwangerschaftsausgang (rechts) im Modell mit Kovariaten bei KET Zyklen.....	59
Tabelle 19: Multinominale Logistische Regression: Einfluss der Wochentage auf den Zyklusausgang und Schwangerschaftsausgang der KET mit Gütermaße „Likelihood-ratio Test“, „Godness of fit Test“, „Pseudo R ² “	59
Tabelle 20: Vergleich aller Prädiktoren, Schwangerschaften, Geburten und Aborte der Uhrzeit der IVF/ICSI Zyklen	XXII
Tabelle 21: Einfluss der Uhrzeit auf den Zyklusausgang (links) und Schwangerschaftsausgang (rechts) im Modell mit Kovariaten bei IVF/ICSI Zyklen ..	63
Tabelle 22: Multinominale Logistische Regression: Einfluss der Uhrzeit auf den Zyklusausgang und Schwangerschaftsausgang der IVF/ICSI mit Gütermaße „Likelihood-ratio Test“, „Godness of fit Test“, „Pseudo R ² “	64

1 Einleitung

1.1 Einführung

Der Mensch hat das natürliche Bedürfnis nach Fortpflanzung. Dem gegenüber steht ein Trend zur immer späteren Familienplanung, welcher sich über die letzten Jahrzehnte in den Industrieländern entwickelte. Sozial-gesellschaftliche Aspekte haben sich stark verändert, was sich auch auf die Zahl der Neugeborenen auswirkt. Die Statistiken der letzten Jahrzehnte zeigen, dass das durchschnittliche Alter von Frauen, die zum ersten Mal Mutter werden, stetig steigt. In Deutschland ist jedes 7. Paar, also ca. 6 Millionen Menschen, ungewollt kinderlos. Diesen Menschen kann die Reproduktionsmedizin unter anderen in Form von künstlicher Befruchtung helfen, ihrem natürlichen Bedürfnis nach Fortpflanzung gerecht zu werden.

Der Grundstein für die künstliche Befruchtung wurde bereits im Jahre 1978 mit der In-vitro-Fertilisation (IVF) gesetzt. Die Geburt des ersten künstlich gezeugten Kindes war ein Meilenstein auf diesem Gebiet und der Beginn einer bemerkenswerten Entwicklung, welche bis heute andauert. Mittlerweile wurden bereits über 5 Millionen Kinder mithilfe der so genannten „assistierten Reproduktionstechnik“ (ART) gezeugt. Die meisten Patienten schöpfen in ihrer Verzweiflung jede denkbare Möglichkeit aus, um ihren Kinderwunsch doch noch in Erfüllung gehen zu lassen. Jedoch führen auch die sorgfältigste Analyse, die genaueste Planung und die gewissenhafteste Durchführung der Therapie nicht immer zur gewünschten Schwangerschaft (SS). In der Tierwelt zeigt sich häufig eine saisonale Paarungsaktivität. Dieses saisonale Phänomen wurde bereits in einigen Studien auch beim Menschen beobachtet (Roenneberg und Aschoff (1990), Lam und Miron (1991)). Da der Eisprung der Frau monatlich und die Samenproduktion des Mannes täglich erfolgt, ist die menschliche Fortpflanzung über das gesamte Jahr hinweg möglich. Dabei stellt sich die Frage, welche Faktoren einen Einfluss auf den Fortpflanzungserfolg haben. Auf dem ersten Blick irrelevant erscheinende Faktoren wie Jahreszeit, Wochentag und Uhrzeit der Behandlung werden hierbei nicht berücksichtigt. Jedoch haben einige Studien gezeigt, dass der Behandlungszeitpunkt durchaus Einfluss auf die ART-Therapie haben kann (Stolwijk et al. (1994), Weigert et al. (2001), Rojansky et al. (2000)). Die Schaffung optimaler Behandlungsbedingungen ist daher maßgeblich für den Erfolg.

Sollten die zyklischen Faktoren einen Einfluss auf das Ergebnis der ART haben, so müssen folgende Aspekte mitberücksichtigt werden.

Sind die Arbeitsabläufe des Kinderwunschzentrums konstant? Gibt es Schwankungen in der Arbeitsorganisation? Wie sind die Temperaturbedingungen im Zentrum?

Auch die Frage nach gesellschaftlichen Einflüssen soll untersucht werden.

Beeinflusst, das Urlaubsverhalten der Patienten und der Mitarbeiter die Therapie? Inwiefern macht sich das Urlaubsverhalten der Mitarbeiter bemerkbar? Wie ist die Personalbesetzung?

Das führt zur nächsten Frage. Kann die Behandlung zu jeder Jahreszeit, zu jeder Uhrzeit und an jedem Wochentag überhaupt stattfinden?

1.2 Effizienz der assistieren Reproduktion

In Deutschland werden die Daten aus 134 Mitgliedszentren des Deutschen IVF-Register jedes Jahr ausgewertet. Die Berichte dienen der Information und Transparenz bezüglich der Diagnostik und Behandlung im Bereich der ART.

Die Anzahl der Behandlungszyklen in Deutschland lag bei ungefähr 111.752 für das Jahr 2019 (Deutschen IVF-Register (DIR) 2020). Der Anteil der Frischzyklen (In Vitro Fertilisation (IVF) und Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)) lag bei 58 % und der Anteil der Kryoembryotransfer lag bei 29,5 %.

Die Schwangerschaftsrate der IVF/ICSI pro Embryotransfer lag bei 31,9 % und ist im Vergleich zum Vorjahr leicht gesunken. Die Geburtenrate lag bei 29,5 % pro Embryotransfer. Alternativ kann auch eine Geburtenrate von 71,1 % pro Schwangerschaft angegeben werden. In erster Linie ist die Schwangerschaftsrate und Geburtenrate altersabhängig. Frauen ab 40 Jahre hatten lediglich eine Schwangerschaftsrate von 18,9 % und eine Geburtenrate von 10,6 %. Das mittlere Alter der Patientinnen steigt seit 2017 kontinuierlich und liegt nun bei 35,6 Jahren. Das Alter der Partner blieb unverändert bei 38,5 Jahren. Die kumulative Schwangerschaftsrate, welche die nach mehreren, aufeinanderfolgenden Embryotransfers summierte Schwangerschaftsrate beschreibt, lag nach vier oder mehr Transfers bei 70 % (DIR 2020).

Die Anzahl der Mehrlingsgeburten ist im Vergleich zum Vorjahr auf 18,3% gesunken.

Die Intrauterine Insemination hat eine Schwangerschaftsrate von 3 % bis 20 %. Auch hier ist die Schwangerschaftsrate stark altersabhängig (Schorch et al. 2013). Die Geburtenrate lag bei 8,9 % (ESHRE 2010-2014).

1.3 Ziel der Dissertation

Die vorliegende Arbeit gibt Auskunft darüber, inwieweit zyklische Faktoren wie die Jahreszeit, der Wochentag oder die Uhrzeit der Behandlung das Outcome der ART beeinflussen. Dabei wird die Frage diskutiert, zu welcher Zeit der Embryotransfer (ET) bzw. die intrauterine Insemination (IUI) durchgeführt werden soll, um möglichst hohe Schwangerschafts- und Geburtenraten zu erzielen.

Weiterhin wird betrachtet, ob sich im Rahmen der ART-Behandlung ein saisonaler Effekt beobachten lässt. Es wird untersucht, in welcher Jahreszeit die besten Ergebnisse bei einer ART erreicht werden können und ob es einen signifikanten Unterschied der ART in Abhängigkeit vom Wochentag der Behandlung gibt. Auch mögliche signifikante Unterschiede der ART in Abhängigkeit von der Uhrzeit der Behandlung werden betrachtet. Grundlage dieser Betrachtungen war, dass die untersuchten Patienten die gleichen Voraussetzungen mitbringen. Aus reproduktionsmedizinischer Sicht relevante Faktoren wie Alter, Body-Mass-Index (BMI), Protokollform, Hauptindikation etc. wurden berücksichtigt. Somit können lediglich die Faktoren Jahreszeit, Wochentag und Uhrzeit die Indikatoren für eine mögliche Veränderung sein.

Das Ziel ist es zu prüfen, ob es eine optimale Konstellation gibt. Diese könnte man nutzen, um die Therapie der Zyklen zu verbessern.

Die Studie zeigt, zu welcher Jahreszeit, zu welcher Uhrzeit und an welchem Wochentag der Erfolg einer künstlichen Befruchtung am wahrscheinlichsten ist. Vor allem wird gezeigt, ob es überhaupt einen Zusammenhang zwischen der Zeit der Behandlung und deren Ausgang besteht.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Physiologische Grundlagen

Der weibliche Menstruationszyklus ist ein monatlicher Vorgang, bei dem sich das Endometrium durch Hormone auf die Einnistung des Embryos vorbereitet wird. Dieser Vorgang beginnt mit dem ersten Tag der Monatsblutung und dauert durchschnittlich 28 Tage. Der Menstruationszyklus wird in 2 Abschnitte unterteilt. Die Follikelphase bezeichnet den Teil zwischen der Menstruation und dem nächsten Eisprung. Die Dauer ist variabel. Die Lutealphase beschreibt den Teil zwischen Eisprung und Beginn der Menstruation. Dieser dauert in der Regel 12 bis 16 Tage. Der Menstruationszyklus wird durch das zentrale Nervensystem (ZNS) gesteuert. Das ZNS und die Ovarien kommunizieren durch Hormone, wie das Follikelstimulierende Hormon (FSH), das Luteinisierende Hormon (LH), Progesteron und Östradiol.

2.1.1 Die Hypophysen-Hypothalamus-Ovar-Achse

Am Regulationsmechanismus der Ovarien sind insbesondere der Hypothalamus und die Hypophyse beteiligt. Der Hypothalamus sendet das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) zum Hypophysenvorderlappen. Es stimuliert die Freisetzung des Follikelstimulierenden Hormons und dem Luteinisierenden Hormons. Die Ausschüttung der Gonadotropine (GN) wird durch die rhythmisch, pulsatile Sekretion von GnRH geregelt. Durch die Gonadotropine wird die Steroidhormonsynthese im Ovar stimuliert. Dazu gehören unter anderem die Hormone Testosteron, Östradiol, Östriol und Progesteron.

LH induziert die Androgen-Produktion und Sekretion in den Thekazellen. FSH induziert die Aromatisierung der Androgene zu Östrogenen in den Granulosazellen. Das Wachstum des dominierenden Follikels wird durch die FSH-Konzentration sichergestellt (Breckwoldt et al. 2007). Denn ab dem Tertiärstadium ist das FSH für die Follikelreifung erforderlich. Das FSH wirkt mit anderen Neurotransmittern des Ovars, welches von den Granulosazellen, Thekazellen und Oozyten freigesetzt werden (Oktem u. Urman 2010). Durch einen positiven Rückkopplungsmechanismus werden vermehrt Gonadotropine sezerniert. Die genauen Prozesse, welche die Follikelreifung steuern, sind bis heute nicht vollständig erforscht.

Das Östradiol sorgt für eine vermehrte LH-Sekretion, wodurch es zu Ovulation kommt. Der LH-Peak hat eine Konzentration von über 150 pg/ml und muss ca. 36 h aufrechterhalten werden. Die Luteinisierung bezeichnet die Umwandlung der Granulosazellen und Thekazellen durch Hypertrophie nach der Ovulation. Durch eine erhöhte Ausschüttung von LH kommt es zur Bildung des Corpus luteum. Dieser sorgt für eine erhöhte Sekretion von Progesteron, welches wiederum die GnRH-Sekretion hemmt. Das Schwangerschaftshormon Progesteron bereitet das Endometrium auf die Einnistung des Embryos vor.

Beim Ausbleiben einer Schwangerschaft sinkt die Produktion von Progesteron und die GnRH-Sekretion wird nicht mehr gehemmt. Dadurch werden wieder Gonadotropine freigesetzt und der Zyklus beginnt erneut. Bei diesen Rückkopplungsmechanismen sind andere Hormone wie Prolaktin und Insulin und nichtsteroidale Faktoren wie Inhibin A und B, Aktivin und Follistatin beteiligt (Bender et al. 2001). Melatonin hat ebenfalls einen Einfluss auf die LH-Produktion, obwohl der genaue Zusammenhang noch nicht geklärt ist (Brown et al. 1992).

2.1.2 Die fruchtbare Phase der Frau

Die fruchtbare Phase der Frau dauert ca. 30 Jahre. Sie beginnt mit der Pubertät und endet mit dem Eintritt der Menopause. Bereits in den ersten Monaten der Schwangerschaft entwickeln sich die weiblichen Geschlechtsorgane des Embryos und auch die Bildung der Eizellen (EZ) beginnt bereits im Mutterleib. In der 20. Schwangerschaftswoche ist ein Maximum von 6 Mio. primären Oozyten erreicht. Ab da sinkt die Zahl der Follikel. Bis zur Pubertät hat eine Frau noch ca. 400.000 Primordialfollikel. Die Atresie beginnt ab der 28 Schwangerschaftswoche (SSW) und bezeichnet den natürlichen Verlust von Eizellen. Es reifen nur ca. 350 der Follikel bis zur Ovulation während der fruchtbaren Phase einer Frau. Die Follikelreifung beginnt während der Pubertät durch die Stimulation der Ovarien mittels FSH. Die Indikatoren für das Einsetzen der Pubertät sind aktuell nicht vollständig erforscht. Heute geht man davon aus, dass das Hormon Leptin, welches vom Fettgewebe ausgeschüttet wird, eine wesentliche Rolle beim Einsetzen der Pubertät einnimmt (Ludwig et al 2015).

2.1.3 Die Stadien der Follikelreifung

Die Follikelreifung lässt sich in 4 Entwicklungsstadien einteilen. Zunächst entsteht aus den primären Eizellen ein Primordialfollikel, welches von plattenförmigem Epithel umgeben ist. Daraus entwickelt sich ein Primärfollikel, welches von einschichtigem kubischem Epithel umgeben ist. Bei Übergang vom Primär zum Sekundärfollikel vergrößert sich die Eizelle durch die Aufnahme von Proteinen und durch Ansammlung von Fett. Der Sekundärfollikel ist umgeben von mehrschichtigem kubischem Epithel, welche auch als Granulosazellen bezeichnet werden. Um das Epithel bildet sich nun eine Schicht von Stromazellen, die man als Theca folliculi bezeichnet (Knight u. Glister 2006). Sobald der Follikel Spalträume ausgebildet hat, spricht man von einem Tertiärfollikel. Aus diesen 2 - 11 Follikeln pro Zyklus geht ein unmittelbar sprungreifer, präovulatorischer Follikel hervor. Am Ende der Follikelreifung entsteht ein sogenannter Graaf-Follikel. Dieser hat eine Größe von über 1 cm, was nur sehr wenige Follikel erreichen.

Der Einfluss von Gonadotropine auf den abschließenden Teil der Follikelreifung wird in die 3 Phasen „Rekrutierung“, „Selektion“ und „Ovulation“ eingeteilt. Die Rekrutierung beschreibt, dass nur einige antrale Follikel weiterwachsen und reifen. Bei der Selektion wird nur ein Follikel durch parakrine und endokrine Wirkung zum Leitfollikel ausgebildet (Ludwig et al. 2015). Die negative Rückkopplung wird durch die Östrogene und das Inhibin B reguliert. Durch weniger Sekretion von FSH wachsen die kleineren Follikel nicht mehr, dafür aber die größeren. Der stetig steigende LH-Stimulus führt bei dem kleineren Follikel schließlich zu einer Atresie. Die Ovulation bezeichnet das Ausstoßen einer unbefruchteten Eizelle mit der sie umgebenden Zona pellucida aus dem Ovar in die Tuba uterina. Dies wird in der Zyklusmitte durch LH/FSH induziert. Der Corpus luteum bildet sich aus den zurückgebliebenen Schichten des Follikels (Granulosazellen und Thecaorgan). Kommt es zu einer Befruchtung, wächst es zum Corpus luteum graviditatis und produziert vorwiegend Progesteron, um die Schwangerschaft aufrechtzuerhalten. Beim Ausbleiben einer Befruchtung degeneriert es zum Corpus luteum menstruationis.

2.2 Grundlagen der männlichen Fruchtbarkeit

2.2.1 Die Spermatogenese

Die Spermatogenese bezeichnet die Bildung von männlichen Keimzellen, welche als Spermien bezeichnet werden. Dieser Prozess beinhaltet die Spermienbildung sowie die Spermienreifung und wird in die 3 Phasen „Vermehrung“ (Mitose), „Reifung“ (Meiose) und „Differenzierung“ (Spermiogenese) unterteilt. Nach der Pubertät teilen sich die Ursamenzellen (Spermatogonien) mitotisch in mehreren Schritten, durch einfache Zellteilung, in die primären Spermatozyte. Diese weisen einen diploiden Chromosomensatz auf. Anschließend erfolgen 2 meiotische Schritte. Im ersten Schritt kommt es zur Reduktionsteilung, d. h. zur Trennung der Homologen. Es bildet sich ein Spermatozyten 2. Ordnung. Bei der darauf folgenden Meiose werden die Chromatiden aufgeteilt, wobei aus einem Spermatozyte 2 Spermiden entstehen. Es handelt es sich dabei um unreife Spermien, da ihnen noch das Antriebsorgan, die Geißel, fehlt. Allerdings haben sie bereits einen haploiden Chromosomensatz. Anschließend erfolgt die Differenzierung. Hierbei entwickelt sich der Spermid zu einem Spermium mit Kopf, Mittelstück und Schwanz. Dieser Vorgang findet im Hoden statt und dauert beim Menschen ca. 64 Tage. Die ausgereiften Spermien werden im Nebenhoden gelagert. (Russell et al. 1990)

2.2.2 Hypothalamisch hypophysäre Regelkreis des Mannes

Aus dem Hypothalamus wird pulsatil GnRH sezerniert, was am Hypophysenvorderlappen die Ausschüttung von FSH und LH zur Folge hat. Das nun vorhandene FSH bewirkt die Produktion von Inhibin in den Sertoli-Zellen des Hodentubulus, welches durch einen Rückkopplungsmechanismus die FSH-Sekretion der Hypophyse blockiert. Durch das LH produzieren die Leydigzellen Testosteron im interstitiellen Kompartiment, was eine Inhibition der LH-Sekretion in der Hypophyse sowie eine GnRH-Sekretion im Hypothalamus zur Folge hat. Anschließend werden die LH- und FSH-Ausschüttung reduziert.

2.3 Sterilität

Der Begriff „Sterilität“ lässt sich in „primäre“ und „sekundäre Sterilität“ untergliedern. Dabei bezeichnet die primäre Variante das Ausbleiben einer Schwangerschaft trotz regelmäßigen ungeschützten Geschlechtsverkehrs innerhalb eines Jahres (Breckwoldt et al. 2007).

Diese Form der Sterilität kann ihre Ursache sowohl beim Mann als auch bei der Frau haben. Dabei liegt die Ursache zu 40 % beim Mann, zu 40 % bei der Frau oder zu 20 % bei beiden bzw. ist idiopathisch. Bei der primären Sterilität kam es noch nie zu einer Schwangerschaft (Diedrich et al. 2013).

Eine sekundäre Sterilität liegt vor, wenn die Frau bereits einmal schwanger war, aber seit einem Jahr nicht erneut schwanger wird.

Der Begriff Infertilität beschreibt den Fall, dass eine Frau zwar schwanger werden, aber kein lebensfähiges Kind austragen kann. (Diedrich et al. 2013). In Deutschland sind ca. 15 % der Paare trotz eines Kinderwunsches weiterhin kinderlos.

2.3.1 Weibliche Sterilität

Die weibliche Sterilität bezeichnet das Unvermögen einer Frau, schwanger zu werden. Man unterscheidet zwischen gynäkologischen und extragenitalen Ursachen der Sterilität.

Die gynäkologischen Ursachen werden in primäre und sekundäre Ovarialinsuffizienz, tubare, uterine und zervikale Störung sowie psychogene und iatrogene Störung unterteilt. Zur primären Ovarialinsuffizienz zählen genetische Ursachen wie Ovarialhypoplasie, polyzystische Ovariensyndrom (PCOS), Ovarialtumore sowie Endometriose. Die sekundäre Ovarialinsuffizienz kennzeichnet sich durch hypothalamische-hypophysären Ursachen, bspw. Hyperprolaktinämie, Hypophysentumor oder Hypophyseninsuffizienz.

Zu den extragenitalen Ursachen gehören Krankheiten wie das Cushing-Syndrom, Funktionsstörungen der Schilddrüsen, Nebennierenstörungen und andere Faktoren, bspw. Drogenkonsum (Breckwoldt et al. 2008).

2.3.2 Männliche Sterilität

Die männliche Sterilität bezeichnet die Zeugungsunfähigkeit des Mannes. Die Ursache der Unfruchtbarkeit ist auf die eingeschränkte Spermienqualität zurückzuführen. Die Störung kann prätestikulär, testikulär oder posttestikulär lokalisiert sein. Eine Samendeposition, eine Störung des Hypothalamus-Hypophysen-Systems oder eine Androgenrezeptor- und Enzymdefekt können ebenfalls für eine Sterilität sorgen. Mithilfe eines Spermioграмms wird das Volumen, die Konzentration, die Morphologie und die Motilität der Spermien ermittelt. Eine solche Spermauntersuchung ist ein wichtiger Bestandteil der Diagnose bei der ART-Behandlung.

Besondere Formen der männlichen Sterilität sind die Azoospermie, bei der keine Spermien im Ejakulat vorhanden sind, und die Aspermie, die das Fehlen des Ejakulats beschreibt.

2.3.3 Idiopathische Sterilität

Die idiopathische Sterilität bezeichnet eine ungeklärte Kinderlosigkeit. Je nach Qualität der Diagnostik kann bei einigen Paaren keine Ursache der Unfruchtbarkeit gefunden werden.

2.4 Die assistierte Reproduktionstechnologien

Die assistierte Reproduktionstechnologien (ART) bezeichnet alle Therapiemethoden einer künstlichen Befruchtung. Kommt es auf natürlichem Wege zu keiner Schwangerschaft, bietet die ART unterschiedliche Therapien, um eine Schwangerschaft mit anschließender Geburt zu erzielen. Im Jahre 1978 wurde das erste Kind mithilfe einer IVF in Großbritannien gezeugt. Seither haben sich die Verfahren stetig weiterentwickelt und verbessert. Die Zahl mittels ART gezeugten Kinder steigt stetig. Pro Jahr werden in Europa auf diese Weise ca. 200.000 Kinder geboren (DIR 2019). Es handelt sich um hoch standardisierte Verfahren mit geringen Komplikationen.

2.4.1 Intrauterine Insemination

Die intrauterine Insemination (IUI) ist die älteste Form der künstlichen Befruchtung. Die zuvor durch Masturbation gewonnenen Spermien werden durch Wasch- und Zentrifugationsschritte aufbereitet. Anschließend wird das Ejakulat mithilfe eines Katheters in den Uterus eingeführt. Es gibt die Möglichkeiten der Insemination im Spontanzklus oder im durch Gonadotropine oder Clomifen stimulierten Zyklus. Allerdings setzt es einen offenen Eileiter voraus. Die Intrauterine Insemination hat eine Schwangerschaftsrate von 3 % bis 20 % (Schorch et al. 2013). Sollte kein Erfolg erzielt werden, empfiehlt sich eine weiterführende Therapie (IVF/ICSI).

2.4.2 Kryoembryotransfer

Bei dieser Therapiemethode werden Körperzellen mithilfe von flüssigem Stickstoff tiefgefroren. Daher leitet sich auch die Bezeichnung dieses Verfahrens aus dem griechischen Wort für Kälte „kryo“ ab. In der Reproduktionsmedizin können Spermien, Hodengewebe, Eierstockgeweben, Eizellen und Embryonen eingefroren und zu einem späteren Zeitpunkt verwendet werden. Die Oozyten werden aufgetaut und mittels Embryotransfer in den Uterus überführt. Der Kryoembryotransfer kann während eines Spontanzklus oder bei Zyklen mit hormoneller Stimulation zur Endometriumvorbereitung durchgeführt werden. Speziell für den Fall einer zeitlich versetzten Familienplanung oder bei überzähligen Embryonen wird diese Methode angewandt. In dieser Studie wurden befruchtete Eizellen im Vorkernstadium untersucht. Diese wurden aufgetaut, zu Embryonen weiterentwickelt und anschließend transferiert.

2.4.3 In-vitro-Fertilisation

Bei einer In-vitro-Fertilisation (IVF) „im Glas“ findet die Befruchtung von Eizelle und Samenzelle in einer Kulturschale außerhalb des weiblichen Körpers statt. Eine hormonelle Stimulation soll die Reifung der Eizellen anregen und den Eisprung auslösen. Anschließend werden die reifen Follikel punktiert. Das aufbereitete Ejakulat des Mannes wird zu den gewonnenen Eizellen in eine Glasschale gegeben. Anschließend werden die befruchteten Eizellen kultiviert. Mithilfe eines Mikroskops wird geprüft, ob die Oozyten bereits ein PN-2-Stadium erreicht haben. Der Embryo wird nun mithilfe eines Katheters in die Gebärmutter der Frau eingesetzt. Die Lutealphase wird zusätzlich mit Zugabe von Progesteron unterstützt.

2.4.4 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion

Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) ist eine besondere Form des IVF. Der Ablauf ist ähnlich dem einer IVF-Behandlung. Allerdings wird hier eine einzelne Samenzelle mit einer sehr feinen Nadel direkt in die Eizelle injiziert. Anschließend wird der Embryo in die Gebärmutter überführt. Vor allem bei der männlichen Subfertilität ist diese Methode induziert.

2.5 Die ovarielle Stimulation

Die ovarielle Stimulation dient der Follikelreifung, der Gewinnung von Eizellen, der Vorbereitung des Endometriums und der Unterstützung der Corpus-luteum Funktion. Bei einigen Patientinnen kommt es vor, dass der FSH-Schwellenwert nicht erreicht werden kann, wodurch es nicht zu einer Rekrutierung von Follikel im Ovar kommt. Mithilfe der ovariellen Stimulation wird der Serum-FSH-Spiegel erhöht. Die möglichen Therapiemaßnahmen zur Ovulationsstimulation sind Clomifen, Gonadotropine oder humanes Choriongonadotropin (hCG). Die Stimulation der Patientinnen ist individuell und erfordert eine klare Indikation. Die Medikamentengabe folgt einem strikten Stimulationsprotokoll. Dadurch soll die Gefahr einer Überstimulation und das Mehrlingsrisiko vermindert werden.

Es wird zwischen monofollikuläre und multifollikuläre Stimulation unterschieden. Bei der monofollikulären Stimulation ist das Ziel das Heranreifen eines oder maximal zweier Follikel ≥ 15 mm. Dieser wird bei IUI, kann aber auch bei der IVF und ICSI

aufgrund z. B. stark verringerter Ovarialreserve der Frau verwendet werden. Bei der multifollikulären Stimulation wird bewusst das Wachstum von mehr als 2 Follikel beabsichtigt (Findeklee et al. 2021).

2.5.1 Clomifen

Die Clomifenstimulation wird seit über 50 Jahren angewandt. Es handelt sich um ein Östrogenrezeptormodulator (SERM), der im Hypothalamus zu einer Blockade von Östrogenrezeptoren führt. Diese Blockade führt zu einer gesteigerten hypophysären FSH- und LH-Ausschüttung, was eine Stimulation der Eizellreifung im Ovar zur Folge hat. Dieses Verfahren ist induziert z. B. bei Ausbleiben der Menstruation, Follikelreifungsstörung und Lutealphasendefekten. Allerdings sieht es eine arbeitsfähige Hypophyse voraus.

2.5.2 Humanes Menopausengonadotropin

Das humane Menopausengonadotropin (HMG) wird aus dem Urin postmenopausaler Frauen gewonnen. Dieses Verfahren wurde vom Chemiker Pietro Donini entwickelt. Der Wirkstoff enthält die beiden Gonadotropine LH und FSH und wird zur Stimulation der Eizellenreifung in den Eierstöcken eingesetzt. Die Ovulation wird durch hCG ausgelöst. Im Gegensatz zum Clomifen ist der Einsatz von HMG hypophysenunabhängig.

2.5.3 Follikelstimulierendes Hormon

Das Follikelstimulierende Hormon ist ein Sexualhormon, welches von der Adenohypophyse gebildet wird. Die Medikamente werden aus dem Urin von Frauen in der Postmenopause (uFSH) oder aus dem rekombinant hergestellten humanen Follitropin (rFSH) aus Ovarien des chinesischen Zwerghamsters gewonnen. Meist werden FSH-Präparate schrittweise verabreicht, um den individuellen Schwellwert und damit eine Ovulation zu erreichen. Die Schwangerschafts- und die Lebendgeburtenraten sind bei einer FSH-Behandlung signifikante höher als bei der Clomifenbehandlung (Homburg et al. 2012).

Bei einigen Patientinnen ist die Zugabe eines LH-Präparats für die Entwicklung des Leitfollikels notwendig. Die Follikelentwicklung und -reifung sind sowohl von FSH- als auch von LH-Spiegel abhängig. Sobald ein bestimmter LH-Schwellenwert erreicht wird, kommt es zur Ovulation. Wird der Schwellenwert überschritten, kommt es zur Atresie. Follikulogenese und Ovulationsinduktion können durch Zugabe von LH-Präparaten verbessert werden. Dieses LH-Fenster ist bislang nicht klar definiert (Filicori et al. 1999). Meist wird ein FSH/LH-Mischpräparat bei einem Mangel an Gonadotropine verabreicht.

2.6 Stimulationsprotokoll

Das Stimulationsprotokoll ist ein Behandlungsplan für die Einnahme von hormonellen Medikamenten. Bei einer ICSI oder einer IVF wird mithilfe eines Stimulationsprotokolls die die Follikelreifung angeregt. Dadurch sollen möglichst viele Tertiärfollikel heranreifen. Das Wachstum der Follikel wird sonographisch kontrolliert. Ab einer bestimmten Follikelgröße erfolgt die Follikelpunktion (Eizellenentnahme). Die Follikel werden in vitro befruchtet und kultiviert. Im Anschluss kommt es zum Embryotransfer in die Gebärmutter. Folgende Protokollformen haben sich dabei etabliert:

- langes GnRH-Agonisten-Protokoll
- kurzes GnRH-Agonisten-Protokoll
- GnRH-Antagonisten-Protokoll

2.6.1 Langes GnRH-Agonisten-Protokoll

Das lange GnRH-Agonisten-Protokoll beginnt in der Mitte der Lutealphase des Vorzyklus oder am ersten Zyklustag. Es werden GnRH-Agonisten einmalig oder täglich verabreicht. Sobald nach etwa 10 bis 14 Tagen die Hypophysen Suppression erreicht wird, erfolgt eine individuelle Dosierung der Gonadotropin-Stimulation. Sobald eine Follikelgröße von 18 mm bis 20 mm erreicht wurde, wird mittels hCG der Eisprung ausgelöst. Nach weiteren 36 Stunden erfolgt die Follikelpunktion.

2.6.2 Kurzes GnRH-Agonisten-Protokoll

Beim kurzen GnRH-Agonisten Protokoll werden ab dem ersten Stimulationstag Gonadotropine verabreicht. Anschließend erfolgt die Eizellenreifung mittels hCG-Gabe.

2.6.3 GnRH-Antagonisten-Protokoll

Beim GnRH-Antagonisten-Protokoll werden Gonadotropine ab dem 2. Oder 3. Zyklustag appliziert. Der Antagonist wird in der Regel ab dem 6. Zyklustag eingesetzt. Dieser wird bis zum Vortag der geplanten Punktion verabreicht. Mit einem hCG-Hormon wird der Eisprung eingeleitet. Die GnRH-Antagonisten führen zur vorübergehenden Blockade der LH- und FSH-Ausschüttung. Das Antagonisten Protokoll ist zeitlich kürzer und hat geringe Kosten aufgrund der Einsparung von Gonadotropinen.

2.7 Ablauf der Behandlung

2.7.1 Ablauf der IUI

Das Ziel der Stimulation bei der IUI ist das Heranreifen von 1 oder 2 Follikel. Zwischen dem 2. und dem 14. Zyklustag gibt es 3 Behandlungsmöglichkeiten, um die IUI vorzubereiten. Eine Variante sieht die Verabreichung einer täglichen Dosis Gonadotropine vor, welche jeweils zwischen 25 und 75 internationale Einheiten (IE) enthält.

Eine andere Variante nutzt die Stimulation mit Clomifen.

Bei der 3. Variante wird gänzlich auf den Einsatz von Medikamenten verzichtet. Ab dem 7. Tag des Zyklus werden täglich 2 bis 3 Monitorings via Ultraschall sowie Blutentnahmen durchgeführt. Etwa Mittzyklisch wird mittels HCG der Eisprung ausgelöst. Die eigentliche Insemination erfolgt erst 30 Stunden nach der Ovulationsinduktion. Anschließend erfolgt für etwa 2 Wochen eine Verabreichung von Progesteron. Ein nachfolgender Schwangerschaftstest ermittelt den Erfolg der Behandlung.

2.7.2 Ablauf eines Kryoembryotransfer

Der Kryoembryotransfer (KET) kann im spontanen Zyklus erfolgen, wenn ein ovulatorischer und regelmäßiger Zyklus vorhanden ist. Es wird bis zur Ovulation gewartet und die Endometriumdicke wird geprüft. Am Tag der Ovulation werden die im Vorkernstadium kryokonservierten Embryonen aufgetaut. Der Transfer erfolgt in den nächsten 3 bis 5 Tagen und ist abhängig von der Kulturdauer.

Ist eine Behandlung im Spontanzklus nicht möglich, kann man das Endometrium für den Transfer der Embryonen mithilfe von Stimulationsmedikamenten vorbereitet werden. Sobald eine Endometrium Dicke von ca. 10 mm erreicht ist, können die Embryonen aufgetaut, kultiviert und transferiert werden.

2.7.3 Ablauf einer IVF/ICSI

Der Behandlungsabläufe von IVF und ICSI ähneln sich. Auch hier gibt es 3 Varianten der Stimulation.

Die erste Variante wird als langes Protokoll bezeichnet und startet zwischen dem 18 Vorzyklustag und der Ovulationsinduktion.

Das kurze GnRH-Agonisten Protokoll beginnt ab dem ersten Stimulationstag durch die Gabe von Gonadotropinen.

Das Antagonisten Protokoll beschreibt die dritte Variante. Es startet zwischen dem 2 Zyklustag und der Ovulationsinduktion.

Zwischen dem 2. und dem 14. Zyklustag erfolgt entweder eine tägliche Stimulationsdosis mit Gonadotropine, deren Menge zwischen 100 IE und 350 IE liegt sollte. Alternativ kann eine Kombination aus Clomifen und Gonadotropine verabreicht werden. Etwa Mittzyklisch wird die Ovulationsinduktion durchgeführt. Nach 36 Stunden finden die Eizellenentnahme und die Spermaabgabe statt. Am folgenden Tag wird Progesteron verabreicht und geprüft, ob es zu einer Befruchtung kam. Zwischen dem 3. und dem 5. Tag nach der Follikelpunktion wird der Embryotransfer durchgeführt. Erst 14 Tage danach wird ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

3 Material und Methoden

3.1 Datensatz

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie, welche anonymisierte Daten von Patienten des TFP Kinderwunschzentrums in Wiesbaden untersucht. In die Studie wurden alle Zyklen einbezogen, welche im Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 31.12.2018 mittels einer der folgenden Methoden behandelt wurden:

- IVF
- ICSI
- KET
- IUI

Insgesamt wurden 10145 Zyklen von unterschiedlichen Paaren über einen Zeitraum von 11 Jahren ausgewertet. Die Daten wurden mithilfe der Praxissoftware CGM M1 und der Meditex-Software gewonnen und anonymisiert. Anschließend wurden die Daten in Microsoft Excel zusammengefasst.

3.1.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 10.145 Zyklen von Paaren über einen Zeitraum von 11 Jahren behandelt. Für die Studie wurde ein therapierter Zyklus der Paare ausgewertet. Weitere therapierte Zyklen wurden nicht berücksichtigt, da eine unregelmäßige Anzahl von Folgezyklen vorlag. Dies hätte zu einem unvollständigen Follow-Up-Design geführt, was statistisch die Unabhängigkeit der Beobachtungen nicht gewährleistet hätte. Außerdem wurden ausschließlich der Zyklen der Paare im Zeitraum von 2008 bis 2018 erfasst. Vorherige oder spätere Behandlungen wurden nicht mit einbezogen. Jede Behandlung mit bekanntem Ausgang des Zyklus wurde ausgewertet. Anamnestische Daten der Paare wurden bei der ersten Vorstellung in der Reproduktionsklinik erfasst.

3.1.2 Voraussetzungen

Für diese Studie wurden ausschließlich die Beobachtungskriterien und deren Einfluss auf die Behandlung untersucht. Zunächst wurde geprüft, ob alle Gruppen über die gleichen Voraussetzungen verfügen. Vor diesem Hintergrund ließen sich die Gruppen nach den folgenden Beobachtungskriterien zusammenstellen:

- Jahreszeit der Behandlung
- Wochentag der Behandlung
- Uhrzeit der Behandlung

Diese Beobachtungskriterien wurden für jede Therapiemethode separat ausgewertet.

Bei jeder Auswertung wurden die folgenden Faktoren untersucht:

- Alter der Frau
- Alter des Partners
- BMI der Frau
- Gesamtdosis an Gonadotropin
- Anzahl der gewonnenen Eizellen
- Anzahl der fertilisierten Eizellen
- Befruchtungsrates IVF
- Befruchtungsrates ICSI
- Anzahl der Stimulationsdauer
- Anzahl der transferierten Embryonen
- verwendetes Stimulationsprotokoll
- Hauptindikation

Diese Faktoren werden im Folgenden als „Prädiktoren“ bezeichnet. Die Prädiktoren wurden unter den Gruppen auf Gleichheit geprüft. Die 3 Obergruppen wurden nach den Therapiemethoden ICSI/IVF, Kryoembryotransfer und IUI unterteilt.

3.1.3 Einfluss des Kinderwunschzentrums

Inwiefern haben die zyklischen Faktoren einen Einfluss auf das Kinderwunschzentrum und den damit verbundenen ART-Ergebnissen.

Sind die Arbeitsabläufe konstant? Gibt es Schwankungen in der Arbeitsorganisation?

Bei konstant bleibenden Arbeitsabläufe, wären einige Voraussetzungen, wie Anzahl der gewonnenen Eizellen, fertilisierten Eizellen und Befruchtungsrate gleich.

Wie sind die Temperaturbedingungen im Zentrum? Ist eine Kühlung im Sommer vorhanden? Eine Veränderung würde die sich anhand von bestimmten

Voraussetzungen, wie Anzahl der gewonnenen Eizellen, fertilisierten Eizellen und Befruchtungsrate bemerkbar machen.

Beeinflusst, das Urlaubsverhalten der Patienten und der Mitarbeiter die Therapie?

Inwiefern macht sich das Urlaubsverhalten der Mitarbeiter bemerkbar? Wie ist die Personalbesetzung?

Eine veränderte Anzahl der durchgeführten Behandlungen wäre die Folge, sobald viele Mitarbeiter aufgrund von Urlaub oder Ferien fehlen würden.

Kann die Behandlung zu jeder Jahreszeit, zu jeder Uhrzeit und an jedem Wochentag überhaupt stattfinden? Dies wäre nur dann der Fall, wenn die Anzahl der Behandlung innerhalb der Vergleichsgruppen gleichmäßig verteilt wären.

Alle diese Faktoren würden für einen Einfluss des Kinderwunschzentrums auf die ART-Behandlung sprechen.

3.2 Beobachtungskriterien

3.2.1 Jahreszeiten

Die einzelnen Monate des Jahres wurden in verschiedene Perioden eingeteilt. Je nach Stand der Erde zur Sonne treten unterschiedliche Temperaturen und Tageslängen auf. Diese Arbeit bezieht sich auf die Nordhalbkugel der Erde. In dieser Hemisphäre können die folgenden Perioden klassifiziert werden:

- Winter: Beginn am 21. Dezember
- Frühling: Beginn am 21. März
- Sommer. Beginn am 21. Juni
- Herbst: Beginn am 23. September

Die Jahreszeiten beziehen sich dabei auf die folgenden Monate:

- Winter: Dezember, Januar, Februar
- Frühling: März, April, Mai
- Sommer: Juni, Juli, August
- Herbst: September, Oktober, November

Unter dem Begriff „Saison“ versteht man den wiederkehrenden Zeitabschnitt eines Jahres.

Der beobachtete Einfluss der Jahreszeit auf unsere psychische Verfassung (Kasper et al. 1989), das Schlafverhalten (Suzuki et al. 2019) oder auf das Körpergewicht (Hardin et al. 1991) zeigt, dass der Mensch stark von saisonaler Veränderung beeinflusst wird. Daraus lässt sich die Forschungsfrage ableiten, inwieweit diese Faktoren auch den Fortpflanzungsmechanismus des Menschen beeinflussen. Da sich die primäre Zielfrage nach der Jahreszeit der Behandlung auf den Zyklusausgang bezieht, lautet meine 1. Hypothese wie folgt:

H_{1a}: Es gibt eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Jahreszeit einer ART-Behandlung und dem Zyklusausgang.

H_{0a}: Es gibt keine signifikante Abhängigkeit zwischen der Jahreszeit einer ART-Behandlung und dem Zyklusausgang.

Die 2. Hypothese untersucht den Verlauf der Schwangerschaft. Dies kann als sekundäre Studienfrage betrachtet werden. Diese lautete:

H_{1b}: Gibt es eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Jahreszeit einer ART-Behandlung und dem Schwangerschaftsausgang?

H_{0b}: Gibt es keine signifikante Abhängigkeit zwischen der Jahreszeit einer ART-Behandlung und dem Schwangerschaftsausgang?

3.2.2 Wochentage

Der Begriff „Woche“ bezeichnet eine 7 Tage andauernde Zeiteinheit. Das Kalenderjahr umfasst mindestens 52 Wochen. Die Wochentage haben die Reihenfolge Montag, Dienstag, Mittwoch, Donnerstag, Freitag, Samstag und Sonntag.

Da an Sonntagen keine Behandlungen in der Klinik stattfinden, wurde dieser Wochentag nicht mit betrachtet. Die meisten Menschen in Deutschland haben eine Arbeitswoche, in der sie unter der Woche (Montag bis Freitag) arbeiten und am Wochenende (Samstag, Sonntag) frei haben. Es stellt sich die Frage, inwiefern sich dieser Umstand auf die Patienten und das medizinische Personal auswirkt. Treten bspw. an bestimmten Wochentagen Besonderheiten oder Veränderungen in den üblichen Abläufen auf und gibt es eine Verbindung zwischen diesen Veränderungen und der medizinischen Behandlung einer ART.

Die primäre Zielfrage in Bezug auf den Wochentag der Behandlung bezog sich auf den Zyklusausgang, deshalb lautet meine 3. Hypothese wie folgt:

H_{1c}: Es gibt eine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Wochentag der ART-Behandlung und dem Zyklusausgang.

H_{0c}: Es gibt keine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Wochentag der ART-Behandlung und dem Zyklusausgang.

Der Verlauf der Schwangerschaft wurde in der 4. Hypothese untersucht. Dies kann als sekundäre Zielfrage betrachtet werden und lautete:

H_{1d}: Es gibt eine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Wochentag der ART-Behandlung und dem Schwangerschaftsausgang.

H_{0d}: Es gibt keine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Wochentag der ART-Behandlung und dem Schwangerschaftsausgang.

3.2.3 Uhrzeit

Ein Tag hat 24 Stunden. Dies entspricht exakt der Zeit, welche die Erde benötigt, um einmal um die eigene Achse zu rotieren. Am Tag ist der Mensch aktiv und in der Nacht schläft er in den meisten Fällen. Diesen 24-stündigen Rhythmus bezeichnet man als „circadiane Rhythmik“. So ist es dem Menschen möglich, sich an einen Tagesrhythmus und den damit verbundenen Umweltbedingungen anzupassen. Der Mensch unterliegt einem Schlaf-Wach-Rhythmus. Es stellt sich die Frage, inwiefern sich dieser circadiane Rhythmus auf den menschlichen Fortpflanzungsmechanismus auswirkt. Dabei betrachtet die Studie den Einfluss auf die Patienten und auf das medizinische Personal. Die Klinik arbeitet nicht in der Nacht, sondern zu definierten Zeiten des Tages. Aus diesem Grund sind die Uhrzeiten der Behandlung nicht gleichmäßig auf den Tag verteilt.

Da sich die primäre Zielfrage hinsichtlich der Uhrzeit der Punktion auf den Zyklusausgang bezieht, lautete meine 5. Hypothese wie folgt:

H_{1e}: Es gibt eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Uhrzeit der ART-Behandlung und dem Zyklusausgang.

H_{0e}: Es gibt keine signifikante Abhängigkeit zwischen der Uhrzeit der ART-Behandlung und dem Zyklusausgang.

Der Verlauf der Schwangerschaft wurde in der 6. Hypothese untersucht. Dies kann als sekundäre Zielfrage wie folgt betrachtet werden:

H_{1f}: Es gibt eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Uhrzeit der ART-Behandlung und dem Schwangerschaftsausgang.

H_{0f}: Es gibt keine signifikante Abhängigkeit zwischen der Uhrzeit der ART-Behandlung und dem Schwangerschaftsausgang.

3.3 Zyklus- und Schwangerschaftsausgang

Das Ziel einer ART-Behandlung ist eine Lebendgeburt, wofür die Patientinnen zunächst schwanger werden müssen. Der Zyklus kann als erfolgreich therapiert betrachtet werden, wenn es zu einer klinischen Schwangerschaft gekommen ist. Eine klinische Schwangerschaft liegt vor, wenn eine sichtbare fetale Herzaktivität nachgewiesen wurde. Die SSR ergibt sich aus der Zahl der Schwangerschaften dividiert durch die Zahl der therapierten Zyklen. Dieser Wert bezieht sich auf einen therapierten Zyklus.

Der Ausgang der Schwangerschaft wird als erfolgreich gewertet, wenn es zu einer Lebendgeburt kam. Ein Misserfolg der Behandlung wäre ein Abort, sei es induziert oder spontan. Die Geburtenrate (GR) ergibt sich aus der Zahl der Geburten dividiert durch die Zahl der schwangeren Zyklen. In einigen Literaturen bezieht sich die GR auf die Zahl der erfolgreich transferierten Embryonen oder auf die Anzahl der gestarteten Zyklen bzw. auf die Anzahl der Patientinnen, welche bereits schwanger geworden sind. In anderen Literaturen wird von einer kumulativen GR ausgegangen. Diese ergibt sich aus mehreren aufeinanderfolgenden Therapiezyklen, wodurch die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt steigt. Dadurch erklären sich die unterschiedlichen GR der einzelnen Studien.

3.4 Statistische Auswertung

Die erhobenen Patientenfälle wurden zunächst mit dem Tabellenkalkulationsprogramm „Microsoft Excel“ erfasst. Die statistische Auswertung der Daten wurde mit der Statistiksoftware „SPSS“ Version 23.0 von IBM durchgeführt. Die deskriptive Statistik wurde mit SPSS, die Grafiken mit Excel und Word erstellt.

Die Datenanalyse wurde mithilfe eines parameterfreien statistischen Tests Kruskal-Wallis-Test (Rang-Varianzanalyse), des Chi-Quadrat Tests und der logistischen Regression durchgeführt. Alternativ hätte man statt des Kruskal-Wallis-Tests eine einfaktorische Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA,) durchführen können. Allerdings benötigt der Kruskal-Wallis-Test weniger Voraussetzung als die ANOVA, weshalb dieser Test verwendet wurde. Für die statistische Auswertung wurden zunächst geprüft, ob gleiche Voraussetzungen der Vergleichsgruppen gegeben

waren. Bei metrischen Variablen wurde mittels Kruskal-Wallis-Test (Rang-Varianzanalyse) geprüft, ob Gruppen in einer kontinuierlichen Variable gegeneinander verschoben sind. Bei kategorialen Variablen wurde auf Gleichheit mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson geprüft. Es wird demnach statistisch geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen 2 kategorialen Variablen bzw. Gruppierungen vorliegt. Dabei wird untersucht, ob sich die tatsächlich beobachtete Verteilung einer kategorialen Variablen von der theoretisch erwarteten Verteilung unterscheidet.

Zur weiteren Analyse wurde der Einfluss der Beobachtungskriterien auf den Zyklusausgang und den Schwangerschaftsausgang mittels logistischer Regressionsanalyse evaluiert.

Dabei wird getestet, ob ein Zusammenhang zwischen mehreren unabhängigen Variablen (UV) und einer binären abhängigen Variable (AV) besteht. Es wurde geprüft, welche Ausprägung eine größere Eintrittswahrscheinlichkeit hinsichtlich des Zyklusausgangs und des Schwangerschaftsausgangs hat.

Mithilfe der logistischen Regression wurde der Einfluss von Jahreszeit, Wochentag und Uhrzeit auf die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft bzw. Geburt im Anschluss einer ART-Behandlung untersucht. Die multinominale logistische Regression dient dabei der Bewertung der Zielvariablen.

Es gibt nur 2 Zyklusausgänge: schwanger oder nicht schwanger.

Es gibt nur 2 Schwangerschaftsausgänge: Lebendgeburt oder Abort.

Als statistische Signifikanz wurde ein α -Fehler Niveau von < 0.05 festgelegt.

Für alle Kategorien der jeweiligen Beobachtungskriterien wurden die p-Werte und die Odds Ratios (OR) anhand des Regressionskoeffizienten mit Standardabweichung ermittelt.

Das Ziel dieser Arbeit ist es zu prüfen, wie sich die Einflussfaktoren auf dem Zyklusausgang und den Schwangerschaftsausgang auswirken.

Davor wurde geprüft, ob die Güte des Modells genügt, um die Zielvariablen zu erklären. Die Güte des Modells kann mit dem „Pseudo R^2 “, dem „Likelihood-ratio Test“ und dem „Goodness-of-fit Test“ beurteilt werden. Die Gütermaße in dieser

Studie hatten keine große Bedeutung, da diese Studie nicht die Schwangerschaft oder die Geburt als Schwerpunkte behandelt, sondern lediglich den Einfluss der Beobachtungskriterien untersucht. Die Prädiktoren (Alter, BMI usw.) wurden in das logistische Modell als Kovariaten eingefügt, um genauere Ergebnisse zu erhalten.

3.4.1 Pseudo R²-Modell

Dieser Begriff bezeichnet ein System, in dem Maßzahlen, analog zum R² der linearen Regression, dazu genutzt werden, das vorhandene Modell zu erklären. Das Pseudo R²-Modell basiert auf der Maximum Likelihood-Schätzung. Dabei wird ein Vergleich zwischen den Schätzmaßen des Nullmodells und des Gesamtmodells durchgeführt. Die ermittelte Verbesserung der Schätzwerte des Nullmodells durch den Schätzwert des Gesamtmodells wird als Ergebnis angegeben. Dies kann einen Wert zwischen 0 und 1 bedeuten. Pseudo R²-Werte zwischen 0,2 und 0,4 geben eine gute Aussagekraft des Modells wieder. Dieses Modell dient vorwiegend der Beurteilung der Güte der Modellanpassung. Die bekannten Bestimmtheitsmaße sind „McFadden's R²“, „Cox & Snell's R²“ und „Nagelkerke's R²“. Die verschiedenen Pseudo R² können unterschiedliche Werte ergeben und sollten aufmerksam interpretiert werden.

3.4.2 Likelihood-ratio Test

Der Likelihood -Ratio Test vergleicht das Null- und das Gesamtmodell. Dabei wird geprüft, ob das Gesamtmodell mit den erklärenden Variablen eine bessere Anpassung an den Datensatz zeigt als das Nullmodell. Der Test prüft mittels Chi Quadrat Test die Differenz der log-likelihood vom Nullmodell zum Gesamtmodell. Ein signifikanter p-Wert von $p \leq 0,05$ zeigt an, dass das Gesamtmodell die Zielvariablen besser vorhersagt als das Nullmodell.

3.4.3 Goodness-of-fit Test

Dieser Anpassungstest prüft, ob das geschätzte Modell die beobachteten Daten gut erklärt. Der Pearson's Chi Quadrat Test vergleicht die beobachteten Fälle mit den zu erwarteten Fällen. Das Chi Quadrat und die Abweichung werden schließlich angegeben. Dieser Wert liegt zwischen 0 und 1. Dabei steht ein höherer Wert mit einem p- Wert von über 0,05 für eine bessere Anpassung des Modells.

3.4.4 Odds Ratio

Die OR bezeichnet die relative Chance des Eintritts von 2 Ereignissen. Es errechnet sich aus dem Quotienten der erwarteten Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Ereignisses und der Wahrscheinlichkeit des Eintretens des gegenteiligen Ereignisses. Ein Odds > 1 besagt, dass der Eintritt eines Ereignisses wahrscheinlicher ist als das Ausbleiben. Ein Odds < 1 besagt, dass ein Ereignis wahrscheinlicher ausbleibt als eintritt. Eine Odds Ratio von 1 zeigt an, dass die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Ereignisses und das Nicht-Eintreten eines Ereignisses gleich sind.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die ausgewerteten Zyklen der Paare vor dem Hintergrund ihrer Therapieformen in Gruppen eingeteilt. Es wurden insgesamt 10.145 Therapiezyklen einbezogen.

Je nach Verfahren und Therapie unterschieden sich die Ergebnisse. Die folgenden Daten fassen IVF und ICSI Behandlung zusammen. Die am häufigsten durchgeführten Behandlungen waren die IVF/ICSI mit 7742 therapierten Zyklen. Die durchschnittliche Schwangerschaftsrate (SSR) lag bei 36,1 % und die durchschnittliche Geburtenrate (GR) bei 74,9 %. Die Geburtenrate bezieht sich nicht auf alle Zyklen, sondern auf die Schwangerschaften. Für die IUI wurden insgesamt 1614 Zyklen ausgewertet. Diese Variante wies eine durchschnittliche SSR von

13,8 % und eine durchschnittliche GR von 62,6 % auf. Demnach wurden für diese Form der Behandlung die geringsten SSR- und GR-Werte ermittelt. Die am wenigsten im Untersuchungszeitraum durchgeführte Behandlung war der Kryoeembryotransfer. Hier kam es lediglich zu 789 ausgewerteten Zyklen. Die durchschnittliche SSR lag hierbei bei 27,5 % und die durchschnittliche GR bei 65,9 % (Abb. 1).

Therapie	Gesamtzyklen	Schwangerschaften	Geburten
IVF/ICSI	7742	2792	2092
IUI	1614	222	139
Kryoembryotransfer	789	217	143
Gesamt	10145	3231	2374

Tabelle 1: Anzahl der Schwangerschaften und Geburten der Therapiemethoden

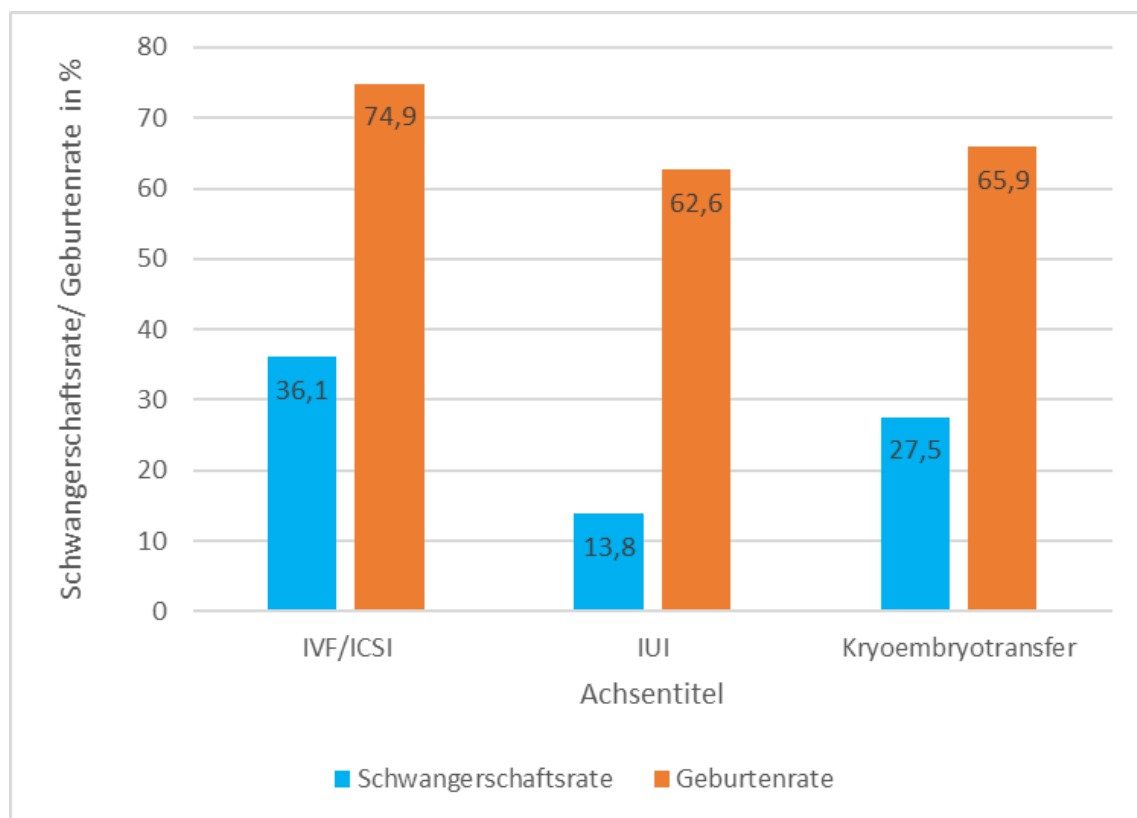


Abbildung 1: Schwangerschaftsraten und Geburtenraten der Therapiemethoden

4.2 Beschreibung des Patientenkollektiv

Im folgendem wird das Patientenkollektiv von allen drei Behandlungsmethoden betrachtet.

4.2.1 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen lag bei $34,9 \pm 4,6$ Jahren. Der Median betrug 35 Jahre. Das Alter lag zwischen 17 und 51 Jahren. Der Großteil der Patientinnen war zwischen 32 und 38 Jahren alt.

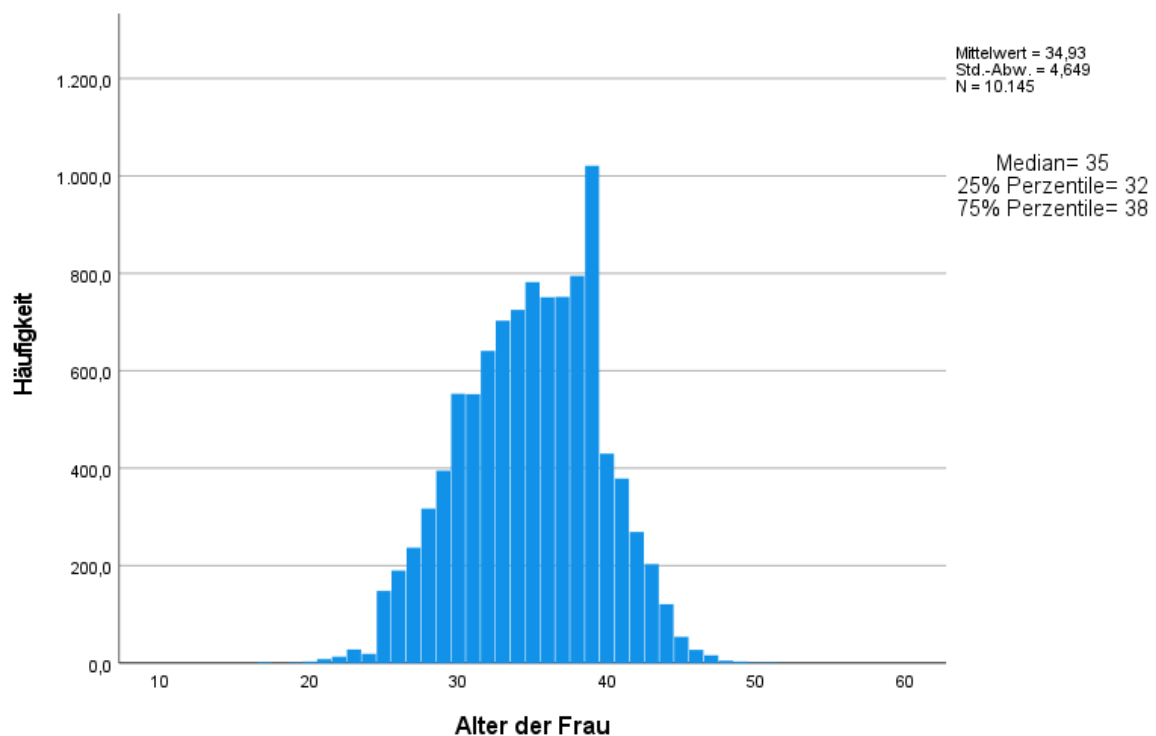


Abbildung 2: Altersverteilung der Patientinnen

Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei $38,3 \pm 6,1$ Jahren. Der Median betrug 38 Jahre. Der Großteil der Patienten war zwischen 34 und 42 Jahren alt.

Das Alter lag zwischen 17 und 75 Jahren. Die Männer waren im Durchschnitt 3,4 Jahre älter als die Frau. Die Altersspanne der Männer ist größer als bei den Frauen.

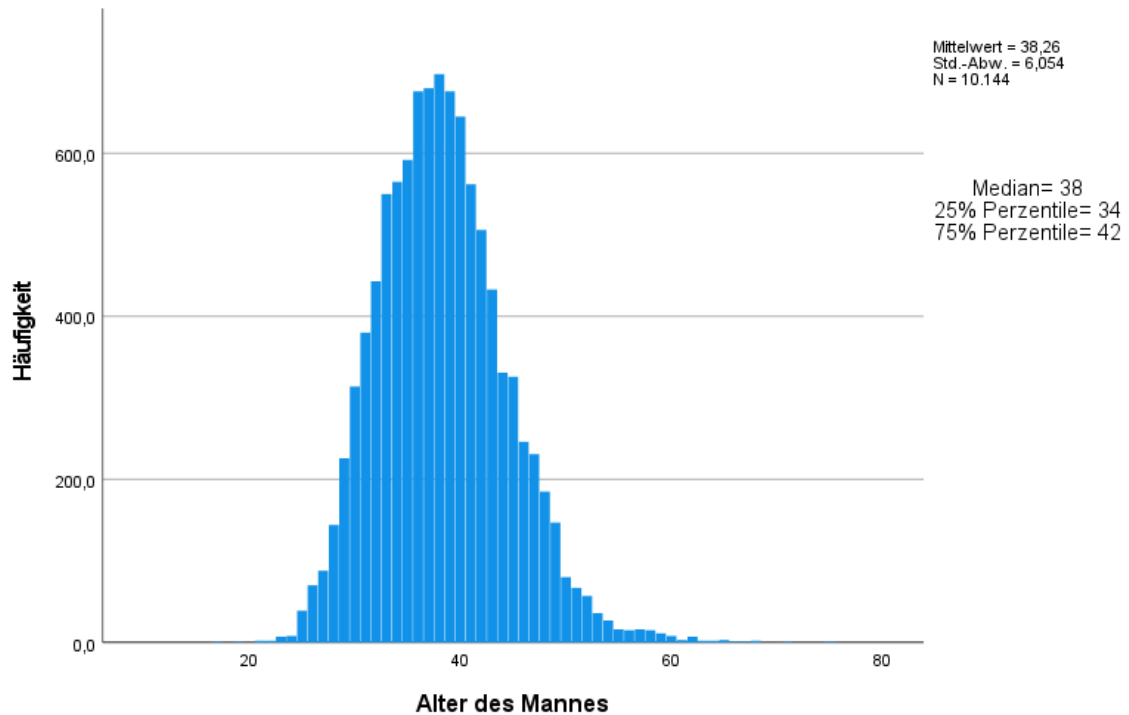


Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten

4.2.2 BMI-Verteilung

Der BMI der Frau betrug durchschnittlich $23,8 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$. Der Median betrug $22,6 \text{ kg/m}^2$. Ein BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ galt als untergewichtig. Der Normalbereich lag bei $18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$. Ab einem BMI von mindestens 30 kg/m^2 galt man als adipös. Im Histogramm erkennt man eine linkssteile Verteilung. Der Großteil der Patientinnen hatte einen normalen BMI zwischen $20,6 \text{ kg/m}^2$ und $25,6 \text{ kg/m}^2$. Der BMI-Wert der Männer wurde nicht erfasst.

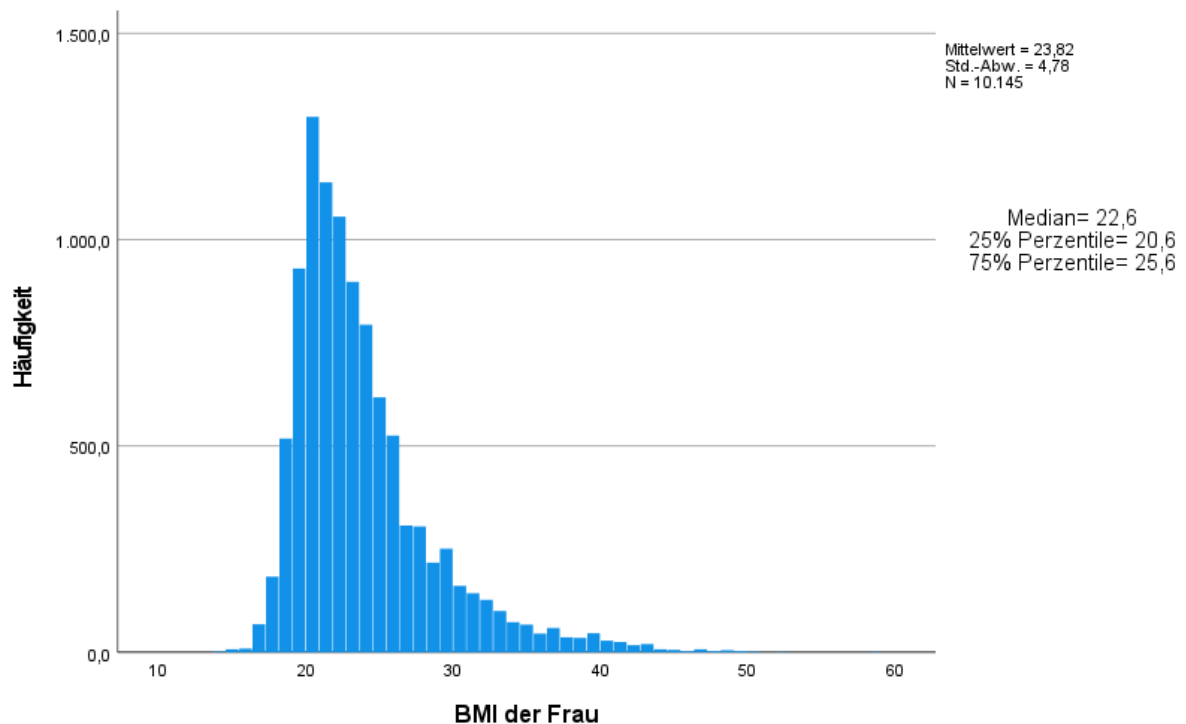


Abbildung 4: BMI-Verteilung der Patientinnen

4.2.3 Gonadotropine Gesamtdosis

In 9564 Zyklen wurde die GN-Gesamtdosis gemessen. Die Gesamtdosis ergab sich aus der verabreichten FSH-Dosis. Die durchschnittliche GN-Gesamtdosis der Patientinnen lag bei $1416,15 \pm 956,43$ IU. Der Median betrug 1425 IU. In 32 IVF/ICSI Zyklen, 198 IUI Zyklen und in 351 KET Zyklen wurde kein Gonadotropin-Präparat eingesetzt. Bei etwa 50% der Patientinnen wurde eine GN-Gesamtdosis zwischen 690 IU und 2000 IU verabreicht.

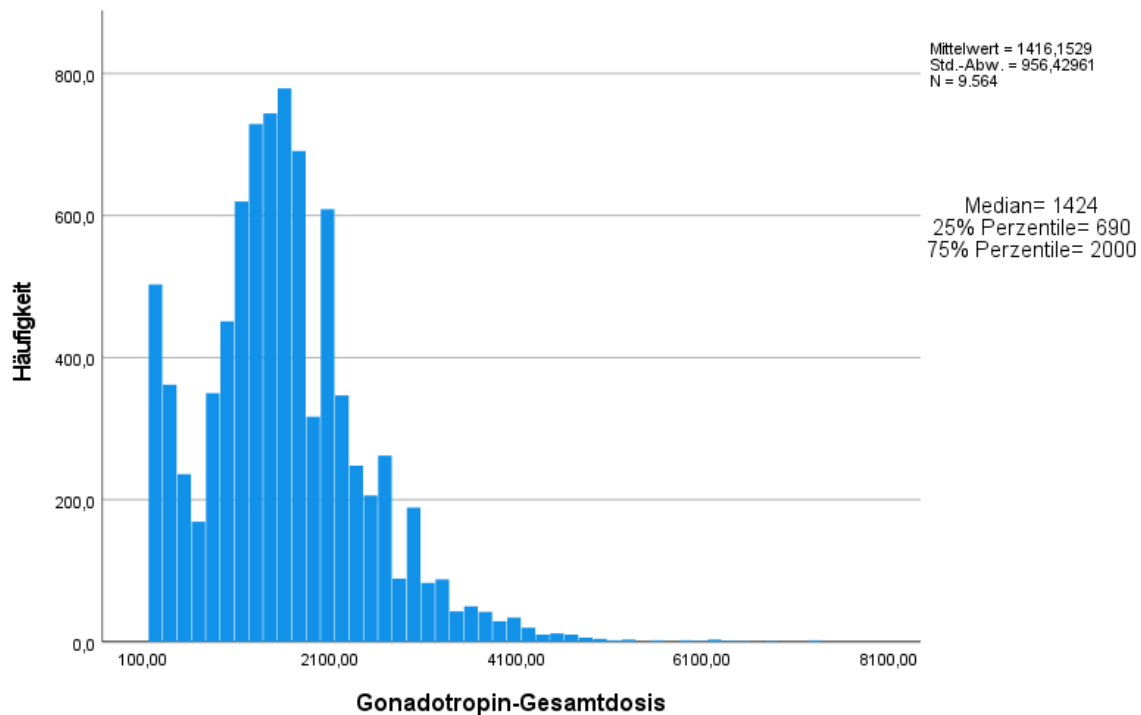


Abbildung 5: Verteilung der Gesamtdosis der Gonadotropine

4.2.4 Anzahl der gewonnenen Eizellen

In 7742 Zyklen wurde die Anzahl der gewonnenen Eizellen gemessen. Die Punktion der Eizellen erfolgte bei der IVF und der ICSI. Die durchschnittliche Anzahl an gewonnenen Eizellen lag bei $9,02 \pm 5,12$. Der Median betrug 8 Eizellen. Der Großteil der Patientinnen war zwischen 32 und 38 Jahren alt. In etwa 50% der gemessenen Zyklen betrug die Anzahl der gewonnenen Eizellen zwischen 5 und 12.

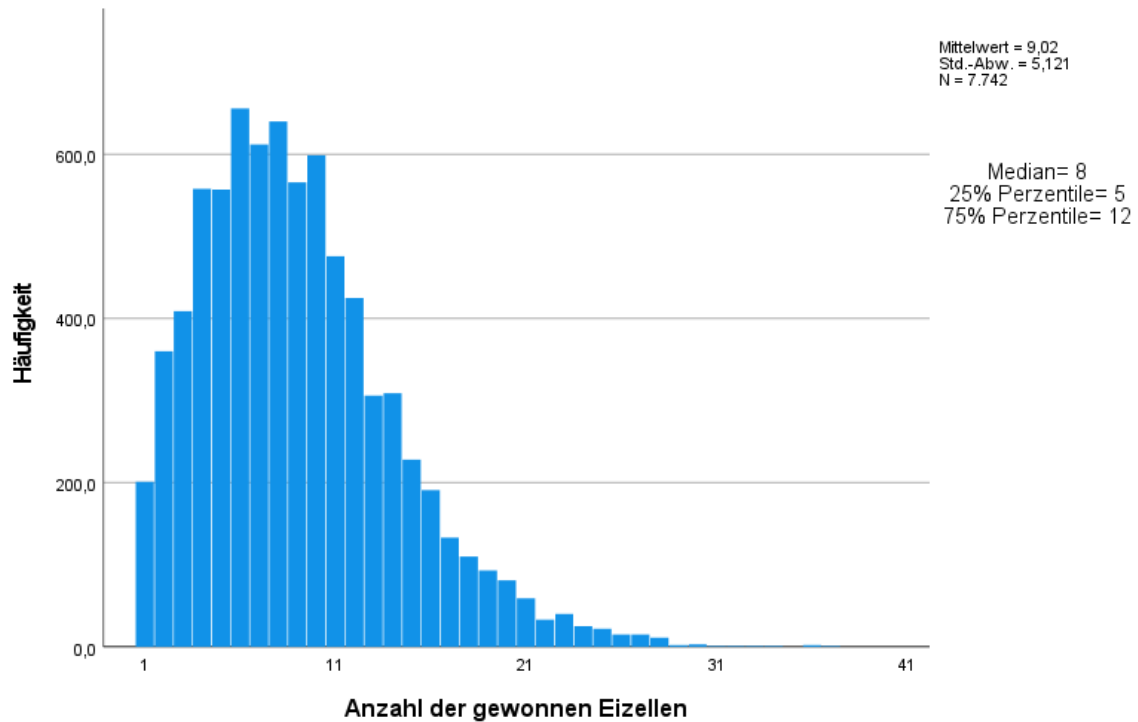


Abbildung 6: Verteilung der Anzahl der gewonnenen Eizellen

4.2.5 Anzahl der fertilisierten Eizellen

In 7742 Zyklen wurde die Anzahl der fertilisierten Eizellen gemessen. Der Begriff „fertilisierte Eizellen“ bezeichnet die befruchteten Eizellen, denn nur diese können sich zu Embryonen entwickeln und anschließend transferiert werden. Die durchschnittliche Anzahl der fertilisierten Eizellen lag bei $6,1 \pm 3,7$. Der Median betrug 5 Eizellen. In etwa 50% der gemessenen Zyklen betrug die Anzahl der fertilisierten Eizellen zwischen 3 und 8.

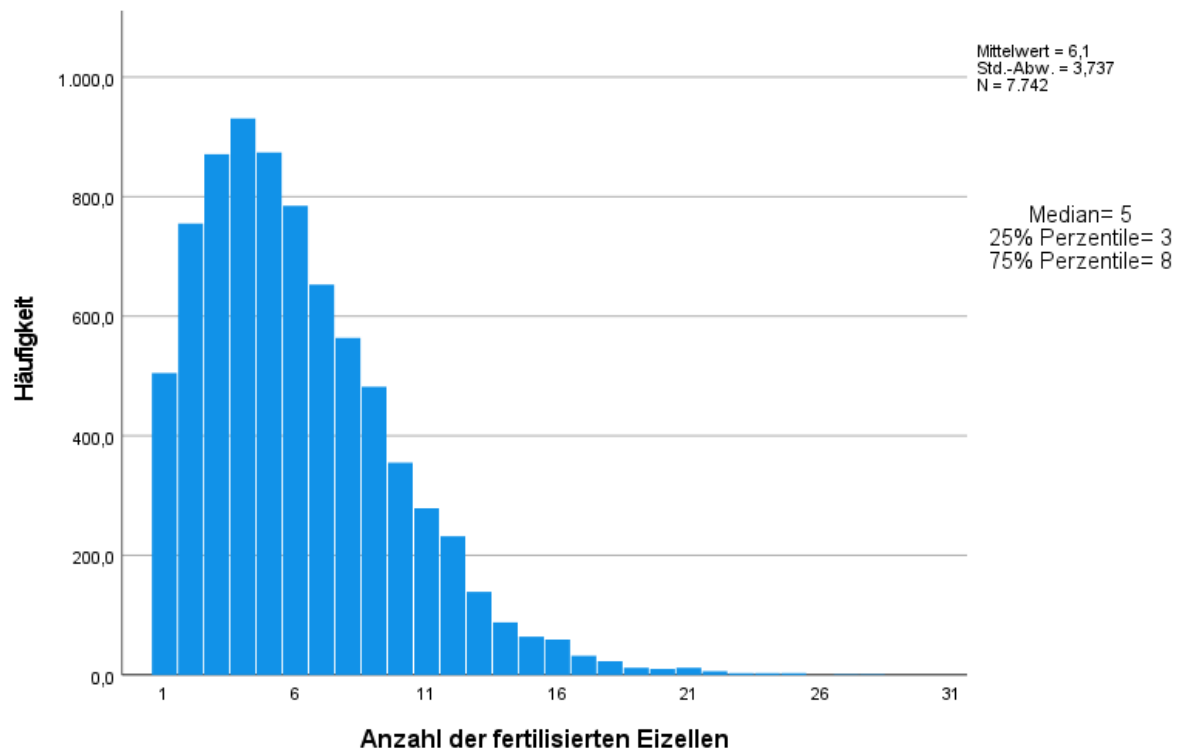


Abbildung 7: Verteilung der Anzahl der fertilisierten Eizellen

4.2.6 Befruchtungsrate

In 7742 IVF/ ICSI Zyklen konnte die Befruchtungsrate angegeben werden. Diese ergab sich aus folgender Gleichung: $\text{Befruchtungsrate} = \frac{\text{Befruchtete Eizelle} \times 100}{\text{Gewonnene Eizellen}}$. Die durchschnittliche Befruchtungsrate lag bei 70% aller IVF/ICSI. Betrachtet man die IVF und ICSI Befruchtungsraten separat. So lag die Befruchtungsrate der IVF Zyklen bei 73,6% und der ICSI Zyklen bei 69,1%.

4.2.7 Anzahl der Stimulationstage

In 9334 Zyklen wurde die Anzahl der Stimulationstage gemessen. Die durchschnittliche Anzahl der Stimulationstage lag bei $9,4 \pm 2,8$. Der Median betrug 9 Stimulationstagen. Etwa 50% die gemessenen Zyklen haben zwischen 8 und 10 Stimulationstagen.

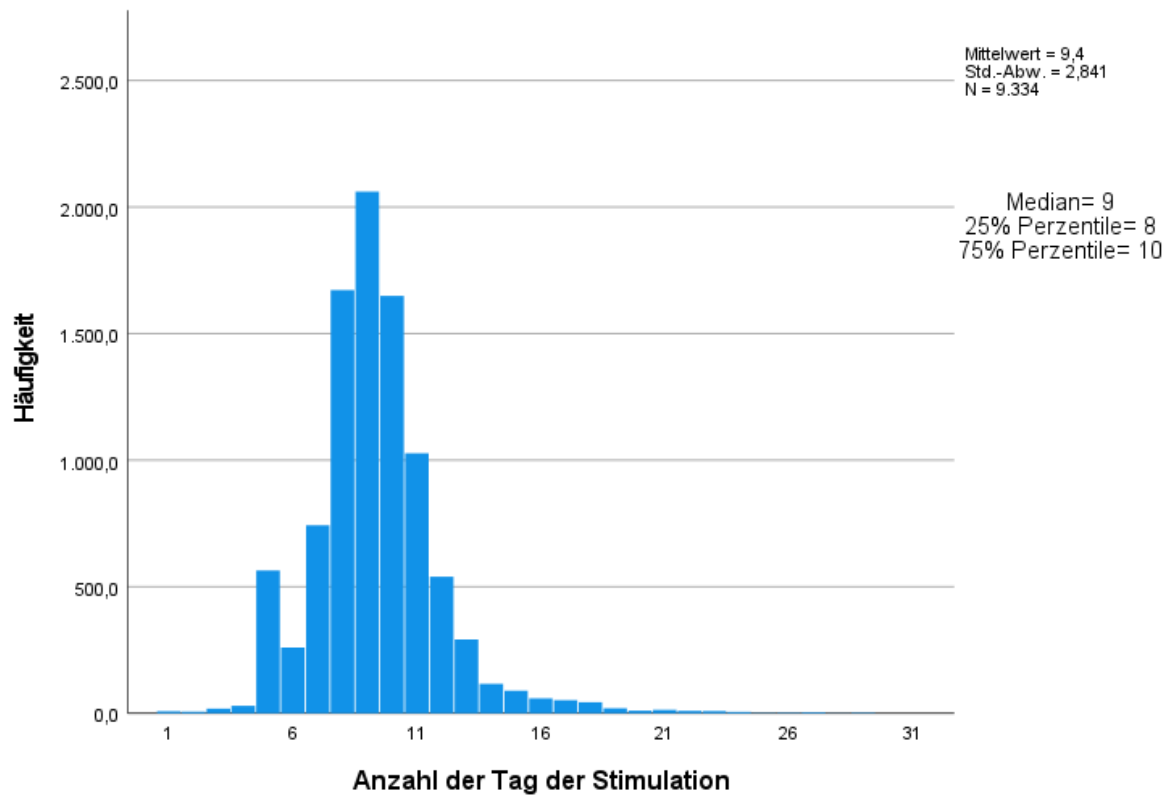


Abbildung 8: Verteilung der Anzahl der Stimulationstage

4.2.8 Anzahl der transferierten Embryonen

In Deutschland werden maximal 3 Embryonen pro therapierten Zyklus implantiert. Der Embryotransfer erfolgt nur bei der IVF/ICSI und KET, nicht aber bei der IUI. Die Chance einer Geburt ist höher, wenn gleich 2 Embryonen implantiert werden. Gleichzeitig steigt aber auch die Wahrscheinlichkeit einer Mehrlingsgeburt. Die durchschnittliche Anzahl an transferierten Embryonen lag bei $1,69 \pm 0,89$. Der Median betrug 2 Embryonen. In den meisten Fällen werden 2 Embryonen transferiert.

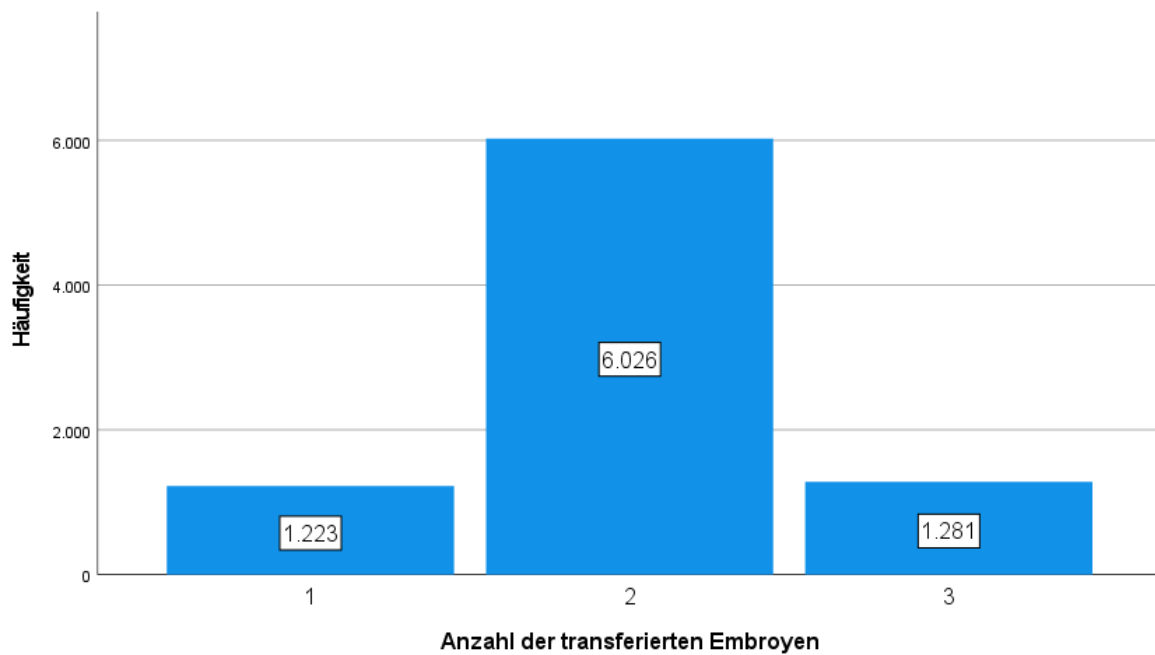


Abbildung 9: Darstellung der Anzahl der transferierten Embryonen

4.2.9 Verwendete Protokoll

Es wurden zwischen 3 verschiedenen Protokollformen unterschieden. Diese wurden nur bei der ersten Therapie Methode also den IVF/ICSI verwendet. Das GnRH-Antagonisten-Protokoll, welches bei 6405 Zyklen verwendet wurde, machte mit 82,7 % den größten Anteil aus. Das lange GnRH-Agonisten-Protokoll, welches bei 612 Zyklen verwendet wurde, machte 7,9 % aus. Das kurze GnRH-Agonisten - Protokoll wurde bei 725 Zyklen verwendet, was 9,4 % der Gesamtzyklen entspricht.

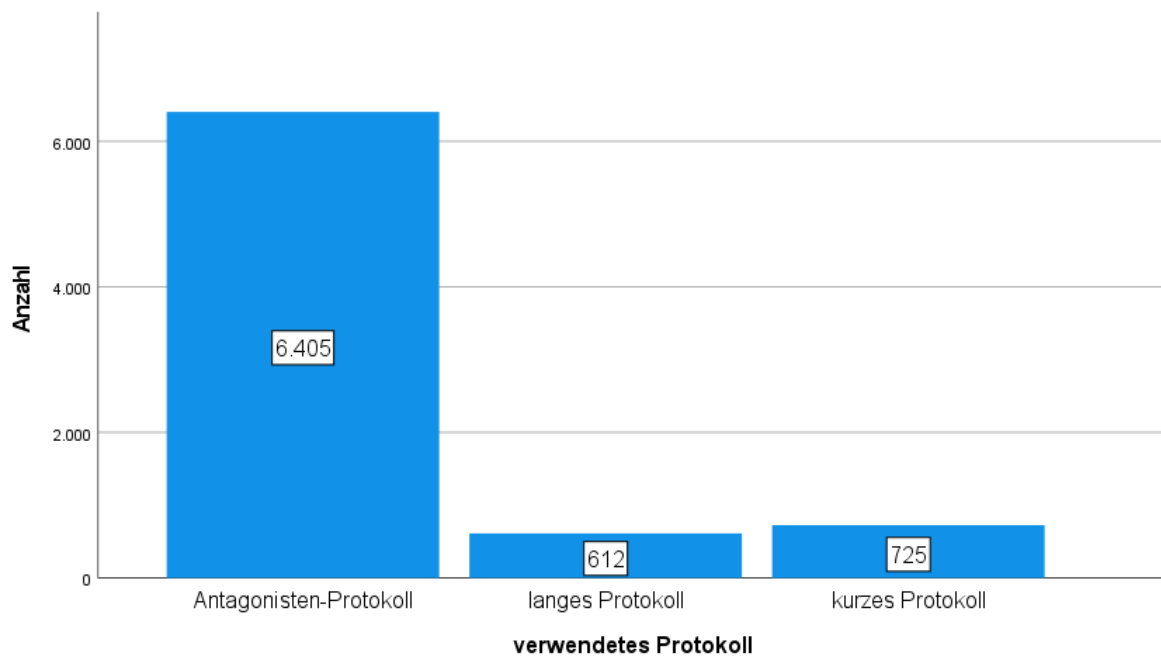


Abbildung 10: Verteilung des verwendeten Protokolls

4.2.10 Hauptindikation zur Behandlung

Es gab 4 verschiedene Hauptindikationen für eine ART-Behandlung. Die häufigste Ursache war eine diagnostizierte Unfruchtbarkeit beim männlichen Partner. Das war bei 5428 Zyklen der Fall, was mit 53,5 % den größten Teil ausmachte. Mit Abstand aber am zweithäufigsten war der Fall, dass bei beiden Partnern eine Unfruchtbarkeitsursache nachgewiesen wurde. Dies trat bei 1834 Zyklen, also bei 18,1 % der Gesamtzyklen auf. Eine weibliche Ursache war bei 1779 Zyklen der Auslöser. Das machte 17,5 % der Gesamtzyklen aus. In 1104 Fällen war die Ursache idiopathisch. Das machte 10,9 % der Gesamtzyklen aus.

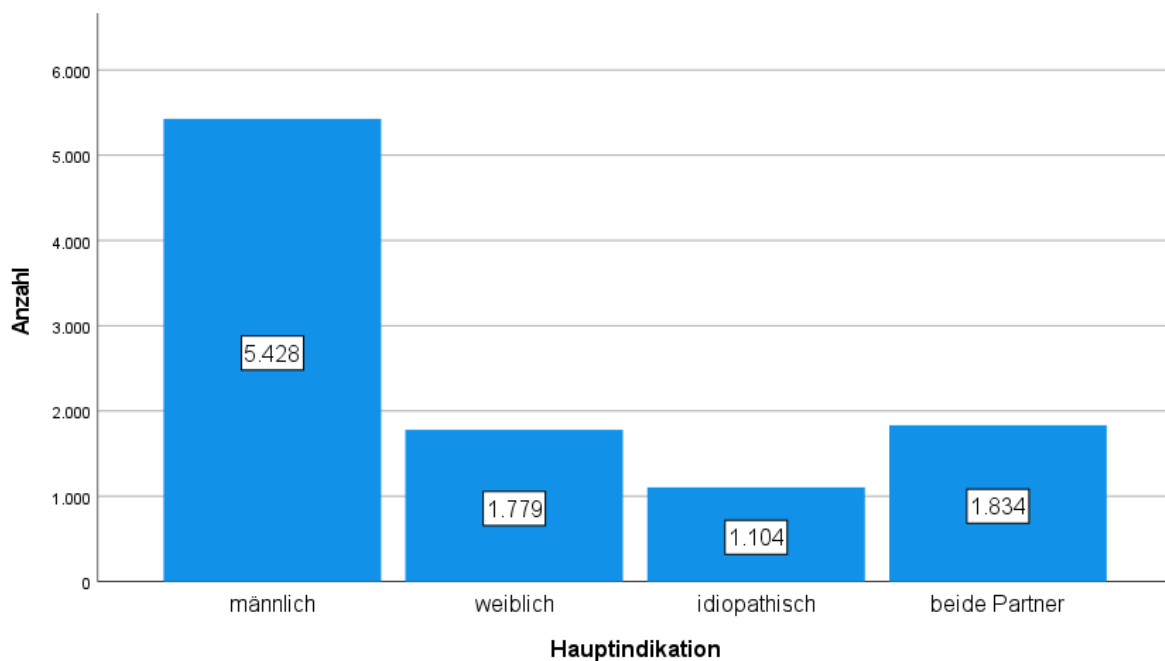


Abbildung 11: Verteilung der Hauptindikationen

4.3 Die Jahreszeit

Für die Betrachtung der Jahreszeiten wurden 4 Gruppen eingeteilt. Im Winter wurden 2397 Zyklen, im Frühling 2459 Zyklen, im Sommer 2516 Zyklen und im Herbst 2773 Zyklen ausgeführt.

Im Folgenden werden die 3 Therapiemethoden separat betrachtet.

Alle Prädikatoren wurden miteinander verglichen, um zu prüfen, ob die Voraussetzungen der 4 Saisongruppen gleich waren. Dafür wurde ein Mittelwertvergleich der 4 Gruppen aller metrischen Prädikatoren mittels eines Kruskal-Wallis-Tests durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test wurde angewendet, um zu prüfen, ob eine Abhängigkeit zwischen der Jahreszeit und der Hauptindikation, dem verwendeten Protokoll, dem Zyklusausgang, dem Schwangerschaftsausgang und den Aborten vorhanden war.

Zur weiteren Analyse wurde der Einfluss der Jahreszeiten auf den Zyklus- und den Schwangerschaftsausgang evaluiert. Hierfür kam die logistische Regressionsanalyse zum Einsatz.

4.3.1 Jahreszeiten IVF/ICSI

Alle Prädikatoren wurden miteinander verglichen, um gleiche Voraussetzungen zu gewährleisten. Dies war wichtig, da bestimmte Abhängigkeiten zwischen den Jahreszeiten und den jeweiligen Prädikatoren die Untersuchungen verzerren könnten.

Im Winter wurden mit 1407 Zyklen (78 %) die wenigsten GnRH-Antagonisten-Protokoll durchgeführt. Dafür kam das kurze GnRH-Agonisten-Protokoll mit 264 Zyklen (14,6 %) am häufigsten zum Einsatz. (Tab. 2).

In den 4 Jahreszeitengruppen gab es 7742 IVF- oder ICSI-Behandlungszyklen. Nach diesen Therapiezyklen traten 2792 klinische Schwangerschaften. Die durchschnittliche SSR lag bei 36,1 %. Es kam anschließend zu 2092 Geburten mit einer durchschnittlichen GR von 74,9 %. Bezüglich des Zyklusausgangs ergab die statistische Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test einen signifikanten Unterschied zwischen den Jahreszeiten ($p=0,001$). Das Cramer-V lag bei 0,05, was einen

schwachen Zusammenhang beschreibt. Dabei weist die Jahreszeit Winter mit einer SSR von 40 % den höchsten Wert auf. Ihr folgt der Herbst mit 35,9 %. Der Frühling und der Sommer haben mit 34,9 % und 33,7 % die niedrigsten SSR. Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft im Winter ist somit um 3,9 % höher als in den restlichen Jahreszeiten.

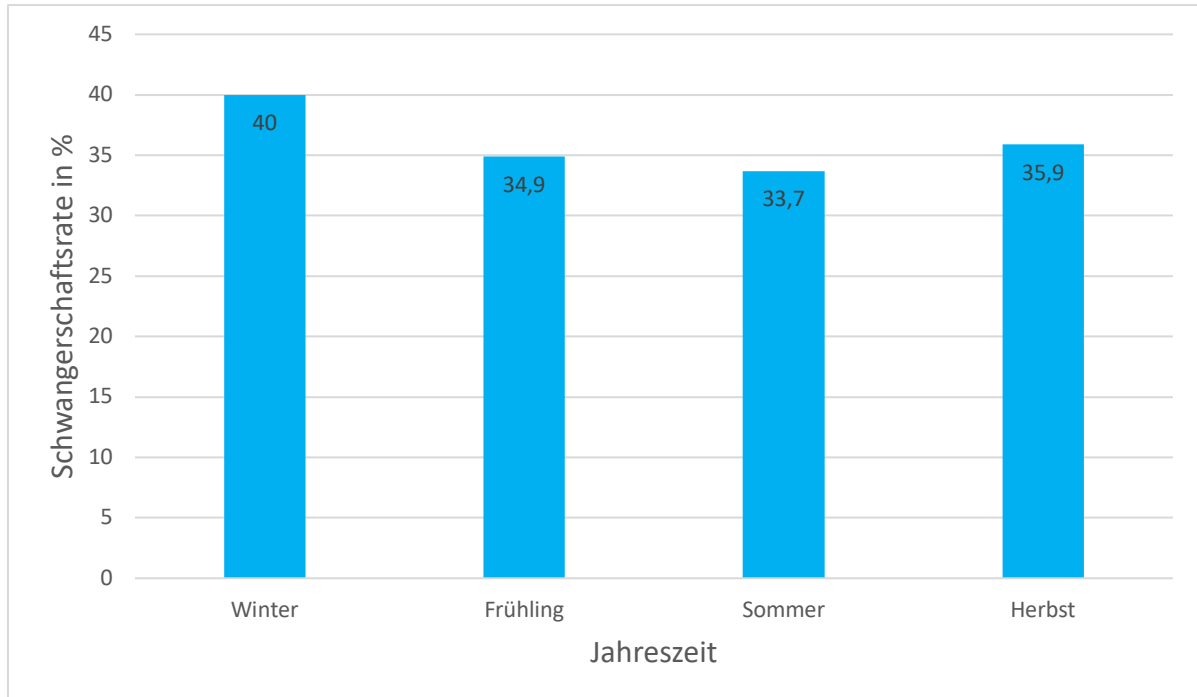


Abbildung 12: Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit von der Jahreszeit bei der IVF/ICSI Therapie

Weiterhin konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Jahreszeit und den Aborten ($p=0,021$) festgestellt werden (Tab. 2).

Es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Jahreszeit und dem Schwangerschaftsausgang ($p=0,43$) ermittelt werden (Tab. 2). Alle Jahreszeiten hatten ähnliche Geburtenraten. Obwohl die SSR im Winter signifikant höher war als zu den anderen Jahreszeiten, führte diese nicht zu mehr Geburten.

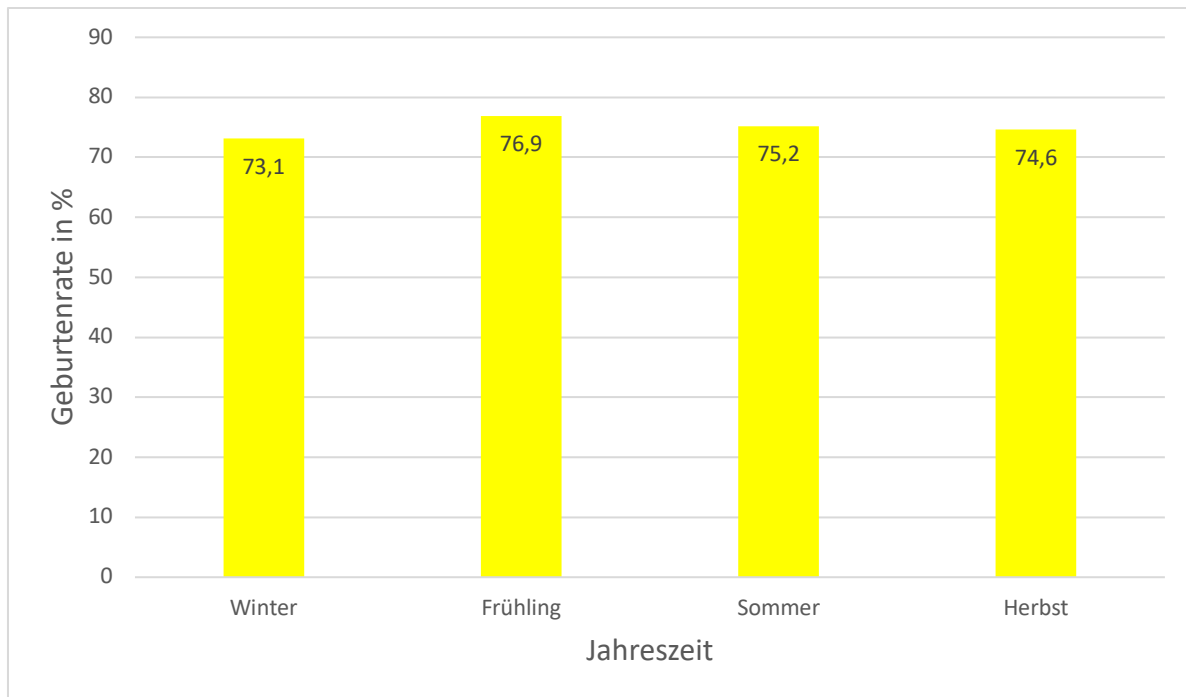


Abbildung 13: Geburtenrate in Abhängigkeit von der Jahreszeit bei der IVF/ICSI Therapie

Die weitere statistische Auswertung, welche den Einfluss der Jahreszeit auf den Zyklusausgang der Behandlung ermittelt, erfolgte mittels logistischer Regression (Tab. 3). Bei genauerer Untersuchung der Unterschiede hinsichtlich des Einflusses der Jahreszeit auf den Zyklusausgang wiesen die Jahreszeiten Frühling, Sommer und Herbst einen signifikanten Unterschied zur Referenzkategorie Winter auf. Der Winter wurde als Referenzkategorie gewählt, weil hier die SSR bereits deskriptiv am höchsten war.

Die Jahreszeit Frühling weist mit $p=0,001$ und einer $OR=0,77$ einen signifikanten Unterschied zur Referenzkategorie Winter auf. Demnach hatte die Behandlung im Frühling, gegenüber dem Winter, lediglich eine 0,77-fache Chance auf eine Schwangerschaft. Somit war die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit bei einer Behandlung im Frühling niedriger als im Winter.

Das Gleiche galt für die Behandlung im Sommer. Gegenüber einer Behandlung im Winter $p=0,001$; $OR=0,736$ konnte hier lediglich eine 0,736-fach gesteigerte Wahrscheinlichkeit auf eine Schwangerschaft belegt werden.

Auch für eine Behandlung im Herbst konnte dieser Trend nachgewiesen werden $p=0,002$; $OR=0,804$. Die Behandlung im Herbst hatte gegenüber einer Behandlung im Winter lediglich eine 0,804-fach so hohe Chance einer Schwangerschaft.

Da die Odds Ratio kleiner 1 war ($OR < 1$), war die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit einer Behandlung im Winter höher.

Anschließend erfolgte die statistische Auswertung des Einflusses der Jahreszeit auf den Schwangerschaftsausgang bei Patientinnen mittels logistischer Regression (Tab. 3).

Die Ergebnisse der logistischen Regression zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Jahreszeiten und den erfassten Geburten.

Zwischen einer Behandlung im Frühling und im Winter war kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Schwangerschaftsausgangs ($p=0,09$; $OR=1,24$) zu belegen.

Das Gleiche galt für die Behandlung im Sommer ($p=0,3$; $OR=1,14$) und für die Behandlung im Herbst ($p=0,59$; $OR=1,07$) (Tab. 3).

	Zyklusausgang Modell mit Kovariaten		Schwangerschaftsausgang Modell mit Kovariaten	
	OR (95% Konfidenzintervall)	P- Wert	OR (95% Konfidenzintervall)	P- Wert
Jahreszeit				
Winter	Referenzwert		Referenzwert	
Frühling	0,77 (0,671;0,885)	0,001	1,24(0,97; 1,59)	0,09
Sommer	0,736 (0,64;0,846)	0,001	1,14(0,89; 1,46)	0,3
Herbst	0,804 (0,702;0,921)	0,002	1,07 (0,84; 1,35)	0,59

Tabelle 3: Einfluss der Jahreszeit auf den Zyklusausgang (links) und

Schwangerschaftsausgang (rechts) im Modell mit Kovariaten bei IVF/ICSI Zyklen

Der Likelihood-ratio Test war mit $p=0,001$ signifikant. Demnach ist das Modell mit der Zyklusausgangs-Variable besser geeignet zur Vorhersage der Ergebnisse als das Nullmodell. Das Gleiche gilt für das Modell mit der Schwangerschaftsausgangs-Variable gegenüber dem Nullmodell. Der Goodness-of-fit Test beschreibt mit einem Signifikanzwert von über 0,05 die Übereinstimmung zwischen theoretischen Werten und den tatsächlich gemessenen Werten bei beiden Modellen. Die „Pseudo- R^2 “ Werte waren für beide Modelle relativ klein und deuten auf zusätzlich beeinflussende Faktoren hin (Tab. 4).

	Likelihood-ratio Test	Godness of fit Test		Pseudo R ²		
		Pearson	Deviance	Cox und Shell	Nagelkerke	McFadden
Modell Jahreszeiten Zyklusausgang	0,001	0,419	1	0,015	0,016	0,005
Modell Jahreszeiten Schwangerschaftsausgang	0,001	0,386	1	0,028	0,03	0,01

Tabelle 4: Logistische Regression: Einfluss der Jahreszeit auf den Zyklusausgang und Schwangerschaftsausgang der IVF/ICSI mit Gütermaße „Likelihood-ratio Test“, „Godness

4.3.2 Jahreszeiten IUI

Alle Prädiktoren wurden miteinander verglichen, wodurch gleiche Voraussetzungen gewährleistet waren. Das Alter der Frau war im Herbst mit $35,4 \pm 4,8$ Jahren am höchsten. Das Alter des Mannes war im Sommer mit $36,95 \pm 5,8$ Jahren am niedrigsten. Die Stimulationsdauer war im Herbst mit $7,45 \pm 3,49$ Tagen am niedrigsten. Die GN-Gesamtdosis war im Winter am höchsten, hier betrug sie $329,74 \pm 478,6$ IU (Tab. 5).

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Jahreszeit und dem Zyklusausgang ($p=0,018$) festgestellt werden. Allerdings gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Jahreszeit und dem Schwangerschaftsausgang ($p=0,27$). (Tab. 5).

In den 4 Jahreszeitengruppen gab es 1614 IUI-Behandlungszyklen. Nach diesen Therapiezyklen traten 222 klinische Schwangerschaften auf, die durchschnittliche Schwangerschaftsrate lag bei 13,8 %. Es kam anschließend zu 83 Geburten mit einer durchschnittlichen Geburtenrate von 37,4 %. Bezüglich des Zyklusausgangs ergab die statistische Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test einen signifikanten Unterschied zwischen den Jahreszeiten ($p=0,018$). Das Cramer-V lag bei 0,08, was auf einen schwachen Zusammenhang hindeutet. Dabei weist die Jahreszeit Winter mit einer SSR von 18 % den höchsten Wert auf. Die SSR der anderen Jahreszeiten lagen mit ca. 11,4 % bis 14,5 % wesentlich niedriger.

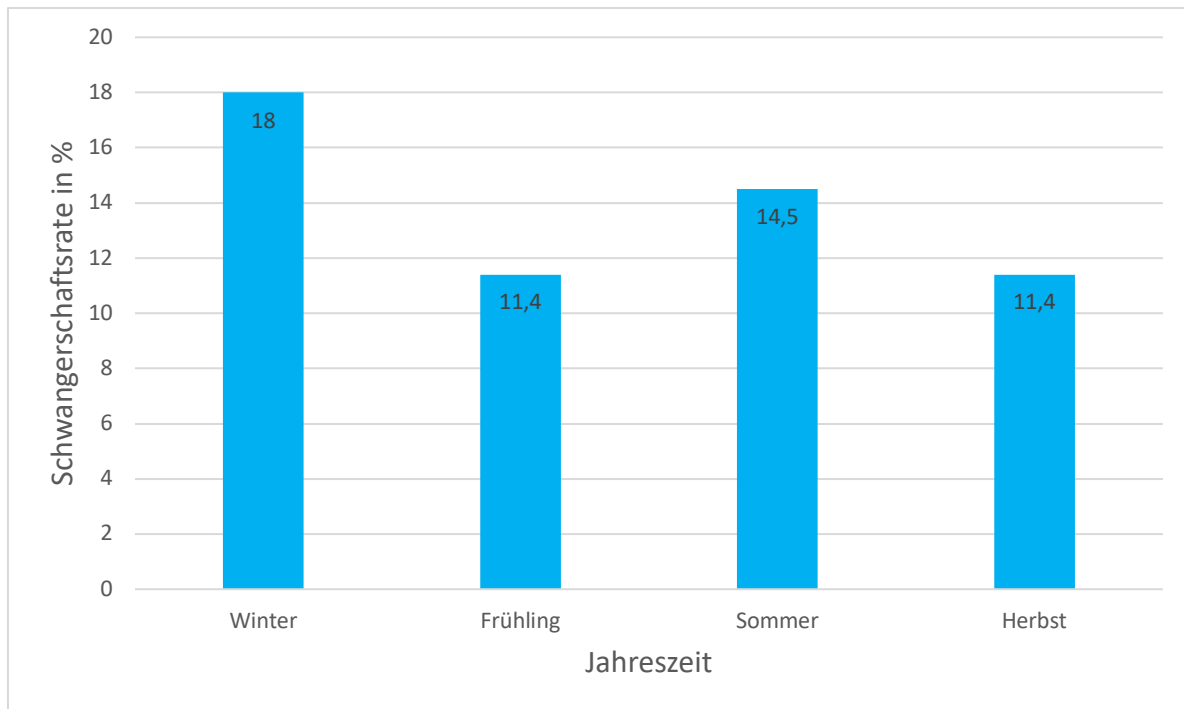


Abbildung 14: Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit von der Jahreszeit bei der IUI Therapie

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Jahreszeit und den Aborten ($p=0,14$) festgestellt werden.

Die Jahreszeit Herbst weist mit einer Geburtenrate von 70% den höchsten Wert auf. Gefolgt vom Winter mit 67,1%. Der Frühling und der Sommer hatten mit 58,1% und 54,2% die niedrigste GR. Allerdings gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Jahreszeit und dem Schwangerschaftsausgang ($p=0,27$) (Tab. 5). Obwohl die Schwangerschaftsrate im Winter signifikant höher war als zu den anderen Jahreszeiten, führte dies nicht zu mehr Geburten.

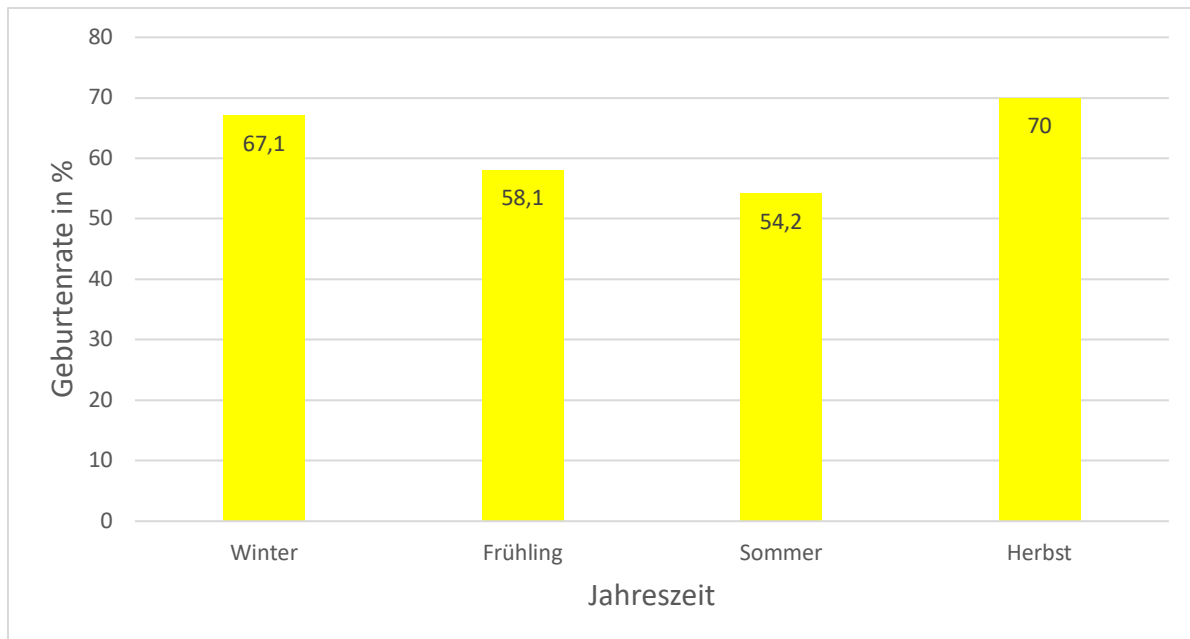


Abbildung 15: Geburtenrate in Abhängigkeit von der Jahreszeit bei der IUI Therapie

Bei genauerer Untersuchung der Unterschiede mittels logistischer Regression hinsichtlich des Einflusses der Jahreszeit auf den Zyklusausgang wies die Jahreszeit Frühling einen signifikanten Unterschied zu der Referenzkategorie Winter auf. Allerdings waren die Einflüsse der Jahreszeit auf dem Zyklusausgang bei der Jahreszeit Sommer und Herbst nicht signifikant im Vergleich zur Referenzkategorie Winter.

Der p-Wert vom Frühling zum Winter kann mit $p=0,024$ und einer $OR= 0,584$ angegeben werden.

Somit hatte die Behandlung im Frühling gegenüber der im Winter eine lediglich 0,584-fach so hohe Chance einer Schwangerschaft. Demnach war die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit bei einer Behandlung im Winter höher als im Frühling.

Zwischen Behandlung im Sommer war kein signifikanter Unterscheid zur Behandlung im Winter ($p=0,33$; $OR=0,81$) hinsichtlich des Zyklusausgangs.

Ebenfalls galt dies für die Behandlung im Herbst gegenüber Winter $p=0,097$; $OR=0,686$.

Eine genaue Untersuchung der Unterschiede mittels logistischer Regression hinsichtlich des Einflusses der Jahreszeit auf dem Schwangerschaftsausgang zeigt,

dass die Jahreszeiten Frühling, Sommer und Herbst keinen signifikanten Unterschied zur Referenzkategorie Winter aufweisen (Tab. 6).

Der p-Wert von Frühling zu Winter kann mit $p=0,63$ und einer $OR=0,803$ angegeben werden. Zwischen Behandlung im Sommer und im Winter war ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=0,26$; $OR=0,63$) hinsichtlich des Schwangerschaftsausgangs zu erkennen.

Das Gleiche gilt für einen Vergleich der Behandlungen im Herbst und im Winter $p=0,77$; $OR=1,15$ (Tab. 6).

Jahreszeit	Zyklusausgang Modell mit Kovariaten		Schwangerschaftsausgang Modell mit Kovariaten	
	OR (95% Konfidenzintervall)	P- Wert	OR (95% Konfidenzintervall)	P- Wert
Winter	Referenzwert		Referenzwert	
Frühling	0,584 (0,37;0,93)	0,024	0,803 (0,33; 1,97)	0,63
Sommer	0,81 (0,53;1,24)	0,334	0,63 (0,28; 1,41)	0,26
Herbst	0,686 (0,44;1,07)	0,097	1,15 (0,46; 2,85)	0,77

Tabelle 6: Einfluss der Jahreszeit auf den Zyklusausgang (links) und Schwangerschaftsausgang (rechts) im Modell mit Kovariaten bei IUI Zyklen

Der Likelihood-ratio Test war mit $p=0,001$ signifikant. Demnach ist das Modell mit der Zyklusausgangs-Variable besser geeignet zur Vorhersage der Ergebnisse als das Nullmodell. Dies gilt aber nicht für das Modell mit der Schwangerschaftsausgangs-Variable gegenüber dem Nullmodell ($p=0,255$). Der Goodness-of-fit Test beschreibt mit einem Signifikanzwert von über 0,05 die Übereinstimmung zwischen theoretischen Werten und den tatsächlich gemessenen Werten bei beiden Modellen. Die „Pseudo- R^2 “ Werte waren für beide Modelle relativ klein und deuten auf zusätzlich beeinflussende Faktoren hin (Tab. 7).

	Likelihood- ratio Test	Godness of fit Test		Pseudo R^2		
		Pearson	Deviance	Cox und Shell	Nagel- kerke	McFadden
Modell Jahreszeiten Zyklusausgang	0,001	0,286	1	0,044	0,047	0,016
Modell Jahreszeiten Schwangerschaftsausgang	0,315	0,157	0,92	0,105	0,112	0,041

Tabelle 7: Logistische Regression: Einfluss der Jahreszeit auf den Zyklusausgang und Schwangerschaftsausgang der IUI mit Gütermaße „Likelihood-ratio Test“, „Goodness of fit Test“, „Pseudo R^2 “

4.3.3 Jahreszeiten Kryoembryotransfer

Alle Prädiktoren wurden miteinander verglichen, um gleiche Voraussetzungen gewährleisten zu können. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Tab. 8).

In den 4 Jahreszeitengruppen wurden 789 KET-Behandlungszyklen durchgeführt. Nach diesen Therapiezyklen traten 217 klinische Schwangerschaften auf. Die durchschnittliche Schwangerschaftsrate lag bei 27,5 %. Es kam anschließend zu 143 Geburten mit einer durchschnittlichen Geburtenrate von 65,9 %. Bezüglich des Zyklusausgangs ergab die statistische Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test keinen signifikanten Unterschied zwischen den Jahreszeiten ($p=0,39$). Dabei weist die Jahreszeit Frühling mit einer Schwangerschaftsrate von 32,3 % den höchsten Wert auf. Die Schwangerschaftsrate der anderen Jahreszeiten fiel mit ca. 24 % bis 27,5 % wesentlich niedriger aus.

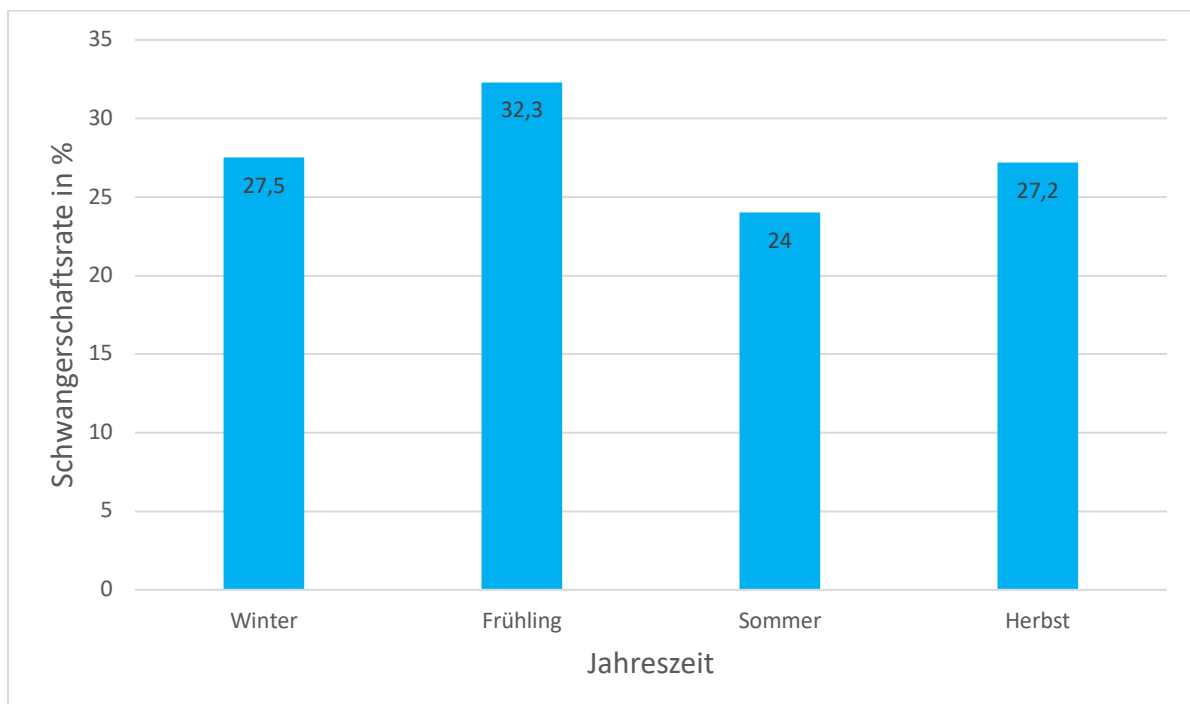


Abbildung 16: Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit von der Jahreszeit bei der KET

Es konnte weiterhin festgestellt werden, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Jahreszeit und den Aborten ($p=0,95$) gibt (Tab. 8). Die Jahreszeit Frühling weist mit einer Geburtenrate von 74,5 % den höchsten Wert auf. Gefolgt vom Herbst mit 65,6 % und dem Winter mit 64,3 %. Der Sommer hat mit

58,7 % den niedrigsten GR-Wert. Es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Jahreszeit und dem Schwangerschaftsausgang ($p=0,42$) ermittelt werden (Tab. 8).

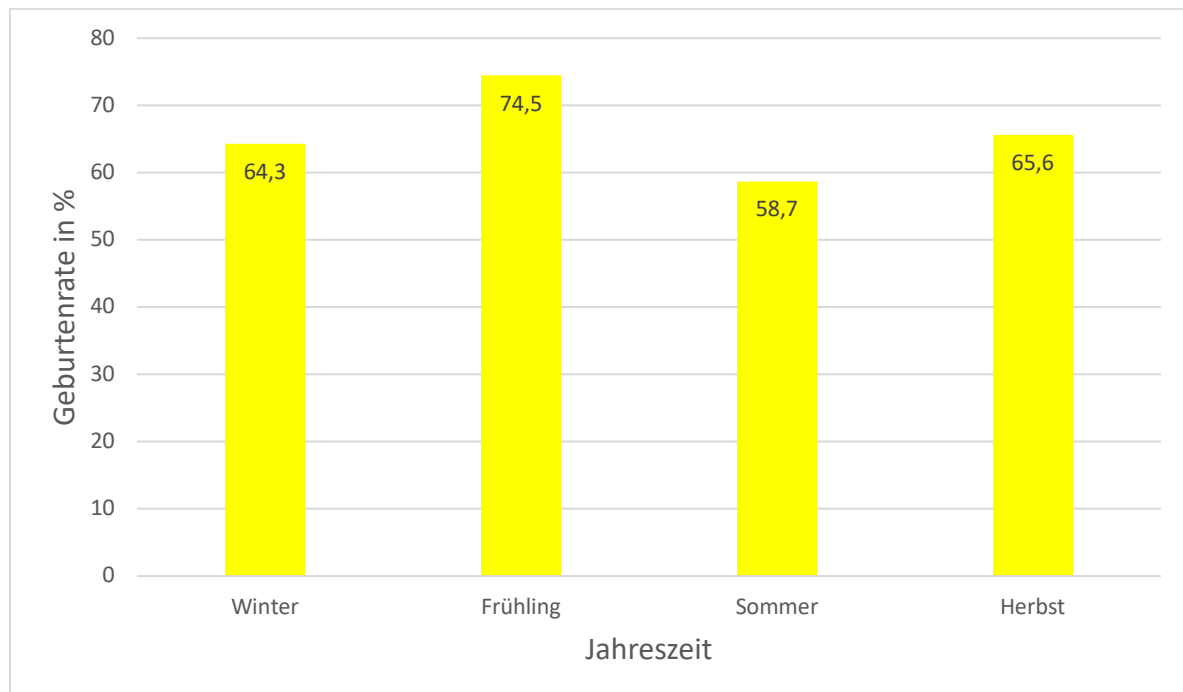


Abbildung 17: Geburtenrate in Abhängigkeit von der Jahreszeit bei der KET

Eine detaillierte Betrachtung der Unterschiede mittels logistischer Regression hinsichtlich des Einflusses der Jahreszeit auf dem Zyklusausgang lässt erkennen, dass die Jahreszeit Frühling einen signifikanten Unterschied zu der Referenzkategorie Winter aufweist (Tab. 9)

Der p-Wert von Frühling zu Winter kann mit $p=0,028$ und einer $OR= 2,054$ angegeben werden.

Betrachtet man die Odds Ratio, kann geschlossen werden, dass die Behandlung im Frühling gegenüber einer Behandlung im Winter eine höhere Chance auf eine Schwangerschaft hat. Demnach war die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit bei einer Behandlung im Frühling höher als im Winter.

Zwischen den Behandlungen im Sommer und im Winter konnte kein signifikanter Unterschied ($p=0,9$; $OR=1,052$) hinsichtlich des Schwangerschaftsausgangs festgestellt werden.

Das Gleiche galt für die Behandlung im Herbst gegenüber dem Winter ($p=0,25$; $OR=1,43$).

Zwischen Behandlung im Frühling und im Winter war keine signifikanter Unterschied hinsichtlich des Schwangerschaftsausgang ($p=0,96$; $OR=0,963$) zu erkennen.

Das Gleiche galt für die Behandlung im Sommer gegenüber einer Behandlung im Winter ($p=0,67$; $OR=0,59$) sowie für die Behandlung im Herbst gegenüber dem Winter ($p=0,86$; $OR=0,886$) (Tab. 9).

	Zyklusausgang Modell mit Kovariaten		Schwangerschaftsausgang Modell mit Kovariaten	
	OR (95% Konfidenzintervall)	P- Wert	OR (95% Konfidenzintervall)	P- Wert
Jahreszeit				
Winter	Referenzwert		Referenzwert	
Frühling	2,054 (1,08; 3,9)	0,028	0,963(0,26; 3,66)	0,96
Sommer	1,052 (0,54; 2,04)	0,9	0,590(0,16; 2,9)	0,67
Herbst	1,43 (0,78; 2,63)	0,25	0,886 (0,24; 3,3)	0,86

Tabelle 9: Einfluss der Jahreszeit auf den Zyklusausgang (links) und Schwangerschaftsausgang (rechts) im Modell mit Kovariaten bei Kryotransfer Zyklen

Der Likelihood-ratio Test war mit $p>0,05$ nicht signifikant. Demnach ist das Modell mit der Zyklusausgangs-Variable nicht besser geeignet zur Vorhersage der Ergebnisse als das Nullmodell. Das Gleiche gilt für das Modell mit der Schwangerschaftsausgangs-Variable gegenüber dem Nullmodell. Der Goodness-of-fit Test beschreibt mit einem Signifikanzwert von über 0,05 die Übereinstimmung zwischen theoretischen Werten und den tatsächlich gemessenen Werten bei beiden Modellen. Die „Pseudo-R²“ Werte waren für beide Modelle relativ klein und deuten auf zusätzlich beeinflussende Faktoren hin (Tab. 10).

	Likelihood- ratio Test	Goodness of fit Test		Pseudo R ²		
		Pearson	Deviance	Cox und Shell	Nagel- kerke	McFadden
Modell Jahreszeiten Zyklusausgang	0,282	0,346	0,984	0,056	0,06	0,021
Modell Jahreszeiten Schwangerschaftsausgang	0,931	0,223	0,804	0,033	0,035	0,012

Tabelle 10: Logistische Regression: Einfluss der Jahreszeit auf den Zyklusausgang und Schwangerschaftsausgang der Kryotransfer mit Gütermaße „Likelihood-ratio Test“, „Goodness of fit Test“, „Pseudo R²“

Zusammenfassung:

Sowohl bei der ICSI/IVF als auch bei der IUI waren die SSR-Werte im Winter, im Vergleich zu den anderen Jahreszeiten, am höchsten. Die Schwangerschaftsrate im Winter war 3,9 % höher als die durchschnittliche SSR bei den IVF/ICSI Zyklen. Diese führte allerdings nicht zu mehr Geburten im Winter. Die SSR im Winter war 4,2 % höher als die durchschnittliche SSR bei den IUI Zyklen. Auch diese führte nicht zu mehr Geburten im Winter.

Demnach kann kein Zusammenhang zwischen der Jahreszeit und dem Schwangerschaftsausgang festgestellt werden.

Beim Kryoembryotransfer gab es keinen Zusammenhang zwischen der Jahreszeit und dem Zyklusausgang. Es gab auch keinen Zusammenhang zwischen der Jahreszeit und dem Schwangerschaftsausgang. Beim Kryoembryotransfer kommen eingefrorene Embryonen zum Einsatz. Das Datum der Konservierung wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt. Lediglich das Datum des Embryotransfers. Die Ergebnisse dieser Studie lassen den Schluss zu, dass die zeitliche Durchführung der KET Behandlung nur eine untergeordnete Rolle hinsichtlich des Ausgangs der Behandlung spielt.

Für eine „frische“ Behandlung wie das IUI- oder das IVF/ICSI-Verfahren konnte dagegen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Jahreszeit und dem Zyklusausgang ermittelt werden.

Somit kann die 1. Studienfrage wie folgt beantwortet werden:

Antwort auf Frage 1: Es gibt eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Jahreszeit einer ART-Behandlung und dem Zyklusausgang.

Bei keinen der 3 Therapieformen konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Jahreszeit und dem Schwangerschaftsausgang nachgewiesen werden.

Somit kann die 2. Studienfrage wie folgt beantwortet werden:

Antwort auf Frage 2: Es gibt keine signifikante Abhängigkeit zwischen der Jahreszeit einer ART-Behandlung und dem Schwangerschaftsausgang.

4.4 Die Wochentage

Für die Betrachtung der Wochentage wurden 6 Gruppen eingeteilt. Am Montag wurden 2014 Fälle, am Dienstag 1472 Fälle, Mittwoch 1735 Fälle, am Donnerstag 1562, am Freitag 1194 Fälle und am Samstag 2168 Fälle ausgeführt.

Im Folgenden werden die 3 Therapie Methoden separat betrachtet.

Alle Prädikatoren wurden miteinander verglichen, um zu prüfen, ob die Voraussetzungen der 6 Wochentage gleich waren. Dafür wurde ein Mittelwertvergleich der 6 Gruppen aller metrischen Prädikatoren mittels Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test wurde angewendet, um zu prüfen, ob es eine Abhängigkeit zwischen den Wochentagen und der Hauptindikation, dem verwendeten Protokoll, Zyklusausgang, Schwangerschaftsausgang und Aborte vorhanden ist.

Zur weiteren Analyse wurde der Einfluss der Wochentage auf dem Zyklusausgang und dem Schwangerschaftsausgang mittels logistische Regressionsanalyse evaluiert.

4.4.1 Wochentag IVF/ICSI

Alle Prädikatoren wurden miteinander verglichen, um gleiche Voraussetzungen zu gewährleisten. Dies war wichtig, da bestimmte Abhängigkeiten zwischen den Wochentag und den jeweiligen Prädikatoren die Untersuchungen verzerren könnten. Am Freitag war die Anzahl der gewonnen Eizellen war mit $7,5 \pm 4,5$ und die Anzahl der fertilisierten Eizellen mit $4,8 \pm 3,08$ am niedrigsten im Vergleich zu den anderen Wochentagen. Die Stimulationsdauer war am Donnerstag mit $9,4 \pm 2,3$ Tage am niedrigsten. Die Befruchtungsrate der ICSI Zyklen war am Samstag mit 70,9% am höchsten (Tab. 11).

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Wochentag und dem Zyklusausgang ($p=0,005$) bei den IVF/ICSI Zyklen festgestellt werden. Allerdings gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Jahreszeit und dem Schwangerschaftsausgang ($p=0,88$) sowie den Aborten($p=0,31$) (Tab. 11).

In den 6 Wochentags Gruppen gab es 7742 IVF- oder ICSI-Behandlungszyklus. Nach diesen Therapiezyklen traten 2792 klinische Schwangerschaften auf und die durchschnittliche Schwangerschaftsrate lag bei 36,1 %. Es kam anschließend zu 2092 Geburten mit einer durchschnittlichen Geburtenrate von 74,9 %. Bezüglich des Zyklusausgang ergab die statistische Auswertung mittels Chi- Quadrat-Test einen signifikanten Unterschied zwischen den Wochentagen ($p=0,005$). Das Cramer-V lag bei 0,05, was auf einen schwachen Zusammenhang hindeutet. Dabei wiesen die Wochentage Mittwoch und Samstag mit einer SSR von 37,5 % und 38,8% die höchsten Werte auf. Die niedrigste SSR war am Freitag mit 32,5%. Die SSR der anderen Wochentage lag bei ca. 33,1% bis ca. 36,1%.

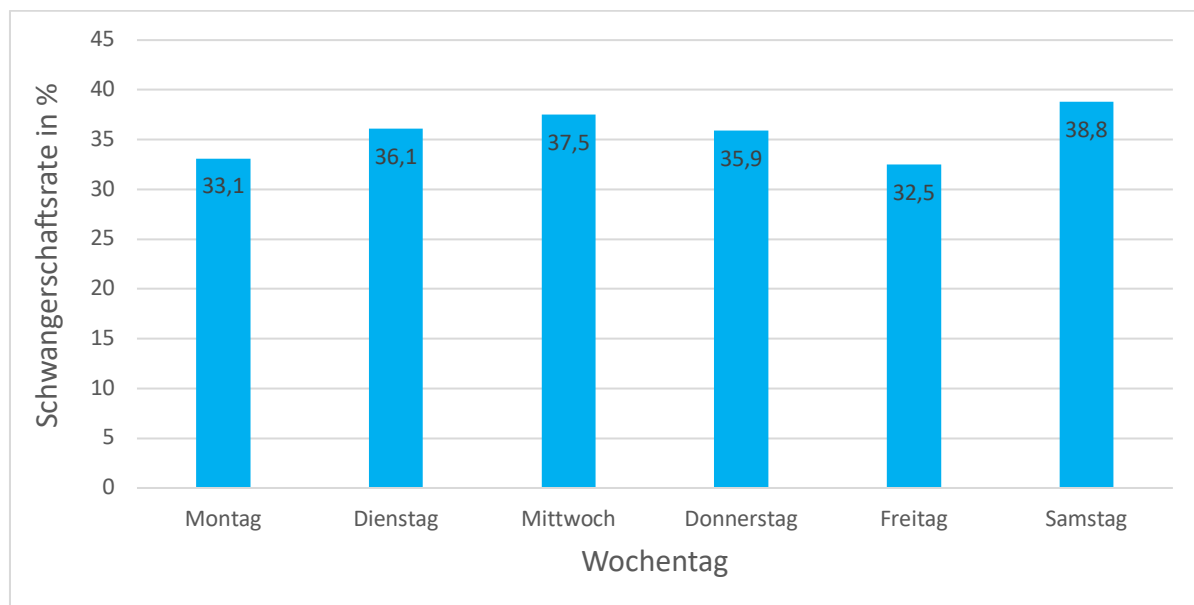


Abbildung 18: Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit vom Wochentag bei der IVF/ICSI Therapie

Es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem und dem Schwangerschaftsausgang ($p=0,86$) ermittelt werden (Tab. 11). Alle Wochentage hatten ähnliche Geburtenraten. Obwohl die Schwangerschaftsrate am Mittwoch und

Samstag signifikant höher war als zu den anderen Jahreszeiten, führte diese nicht zu mehr Geburten.

Ebenfalls konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Aborten und den Wochentagen ($p=0,31$) festgestellt werden (Tab. 11).

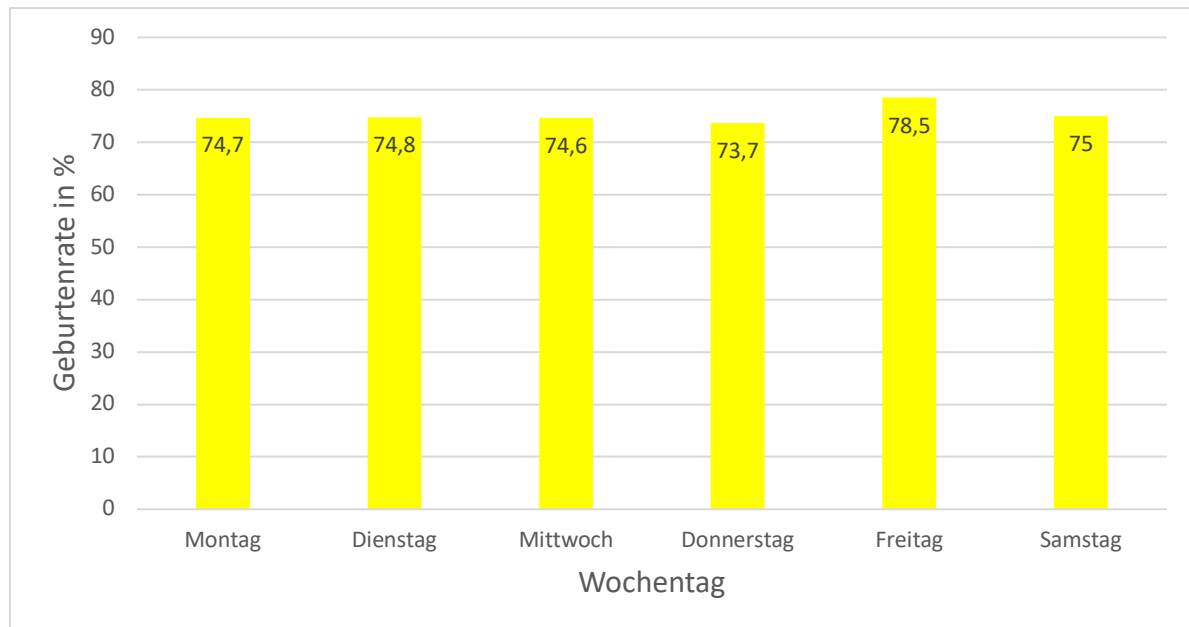


Abbildung 19: Geburtenrate in Abhängigkeit vom Wochentag bei der IVF/ICSI Therapie

Die weitere statistische Auswertung, welche den Einfluss der Jahreszeit auf den Zyklusaussgang der Behandlung ermittelt, erfolgte mittels logistischer Regression (Tab. 12).

Bei genauerer Untersuchung der Unterschiede hinsichtlich des Einflusses der Wochentag auf dem Zyklusaussgang wies der Wochentag Samstag ein statistisch auffälliger Unterschied zu der Referenzkategorie Montag auf. Allerdings waren die Einflüsse des Wochentags auf dem Zyklusaussgang bei den restlichen Wochentagen nicht signifikant im Vergleich zur Referenzkategorie Montag

Der p-Wert vom Samstag zum Montag kann mit $p=0,042$ und einer $OR= 1,168$ angegeben werden.

Demnach hatte die Behandlung am Samstag gegenüber der am Montag eine 1,168-fach so hohe Chance einer Schwangerschaft. Somit war die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit bei einer Behandlung am Samstag höher als am Montag.

Zwischen Behandlung am Dienstag war kein signifikanter Unterschied zur Behandlung am Montag ($p=0,06$; $OR=1,18$) hinsichtlich des Zyklusausgang. Ebenfalls galt es für die Behandlung im Mittwoch gegenüber Montag $p=0,12$; $OR=1,139$, Donnerstag gegenüber Montag $p=0,1$; $OR=1,15$, Freitag gegenüber Montag $p=0,42$; $OR=1,086$.

Zwischen Behandlung am Dienstag, Mittwoch, Donnerstag, Freitag und Samstag gab es keinen signifikanten Unterschied zu der Referenzkategorie Montag hinsichtlich des Schwangerschaftsausgangs.

Der Einfluss der Wochentage auf den Schwangerschaftsausgang können ausfolgender Tabelle entnommen werden (Tab. 12). Bei einem p-Wert größer als $p=0.05$ im logistischen Regressionsmodell gab es keinen statistischen Hinweis für einen Einfluss der unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable.

	Zyklusausgang Modell mit Kovariaten		Schwangerschaftsausgang Modell mit Kovariaten	
	OR (95% Konfidenzintervall)	P- Wert	OR (95% Konfidenzintervall)	P- Wert
Wochentag				
Montag	Referenzwert		Referenzwert	
Dienstag	1,179(0,99;1,4)	0,06	1,018 (0,75;1,38)	0,91
Mittwoch	1,139(0,97;1,34)	0,12	1 (0,75;1,34)	0,99
Donnerstag	1,15(0,97;1,14)	0,1	0,965 (0,72;1,3)	0,82
Freitag	1,086(0,89;1,33)	0,42	1,199(0,82;1,76)	0,36
Samstag	1,168(1,01;1,36)	0,042	1,008(0,77;1,32)	0,95

Tabelle 12: Einfluss des Wochentages auf den Zyklusausgang (links) und Schwangerschaftsausgang (rechts) im Modell mit Kovariaten bei IVF/ICSI Zyklen

Der Likelihood-ratio Test war mit $p < 0,05$ signifikant. Demnach ist das Modell mit der Zyklusausgangs-Variable besser geeignet zur Vorhersage der Ergebnisse als das Nullmodell. Das Gleiche gilt für das Modell mit der Schwangerschaftsausgangs-Variable gegenüber dem Nullmodell. Der Goodness-of-fit Test beschreibt mit einem Signifikanzwert von über 0,05 die Übereinstimmung zwischen theoretischen Werten und den tatsächlich gemessenen Werten bei beiden Modellen. Die „Pseudo-R²“ Werte waren für beide Modelle relativ klein und deuten auf zusätzlich beeinflussende Faktoren hin (Tab. 13).

	Likelihood-ratio Test	Goodness of fit Test		Pseudo R ²		
		Pearson	Deviance	Cox und Shell	Nagelkerke	McFadden
Modell Wochentag Zyklusausgang	0,001	0,38	1	0,036	0,037	0,01
Modell Wochentag Schwangerschaftsausgang	0,001	0,37	1	0,039	0,041	0,012

Tabelle 13: Logistische Regression: Einfluss der Wochentage auf den Zyklusausgang und Schwangerschaftsausgang der IVF/ICSI mit Gütermaße „Likelihood-ratio Test“, „Godness of fit Test“, „Pseudo R²“

4.4.2 Wochentag IUI

Alle Prädiktoren wurden miteinander verglichen, um gleiche Voraussetzungen gewährleisten zu können. Die Stimulationsdauer war am Samstag am niedrigsten $7,02 \pm 3,23$. (Tab. 14).

In den 6 Wochentags Gruppen wurden 1614 IUI-Behandlungszyklen durchgeführt. Nach diesen Therapiezyklen traten 222 klinische Schwangerschaften auf und die durchschnittliche Schwangerschaftsrate lag bei 13,8 %. Es kam anschließend zu 139 Geburten mit einer durchschnittlichen Geburtenrate von 62,6%. Bezüglich des Zyklusausgangs ergab die statistische Auswertung mittels Chi- Quadrat-Test keinen signifikanten Unterschied zwischen den Wochentagen ($p=0,67$). Dabei hatten die Wochentage Mittwoch und Samstag mit einer SSR von 15,9 % und 15,4 % die höchste SSR im Vergleich zu den anderen Wochentagen. Die niedrigste SSR war am Dienstag und Donnerstag mit 11,6%.

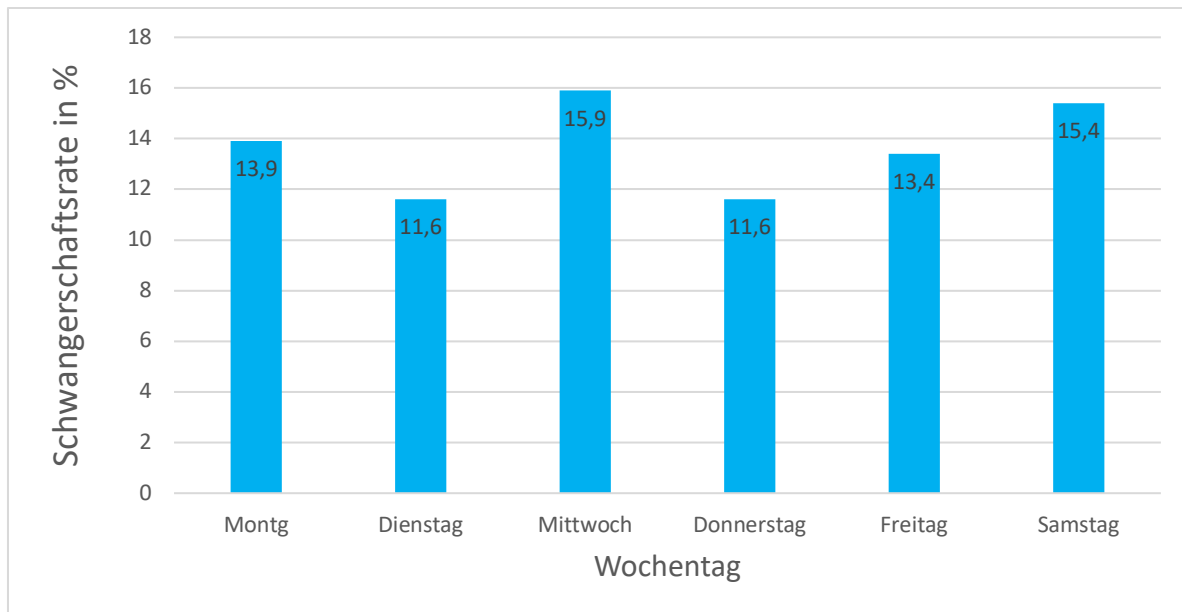


Abbildung 20: Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit vom Wochentag bei der IUI Therapie

Es konnte weiterhin festgestellt werden, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Wochentag und den Aborten ($p=0,067$) gibt (Tab. 14).

Der Wochentag Dienstag hatte die höchsten GR mit 76,2%. Gefolgt vom Freitag und Samstag mit einer GR von 72,7% und 72,4%. Die niedrigste GR war am Montag und Mittwoch mit 52,7% und 53,2%.

Es konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Wochentag und dem Schwangerschaftsausgang ($p=0,12$) ermittelt werden (Tab. 14).

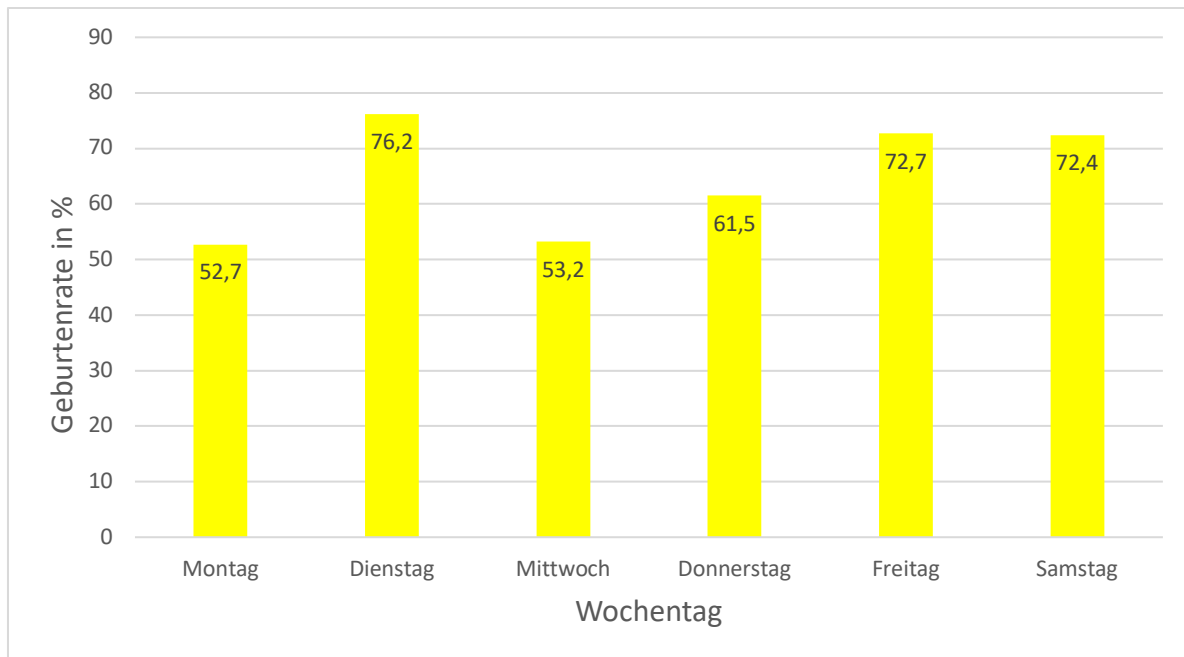


Abbildung 21: Geburtenrate in Abhängigkeit vom Wochentag bei der IUI Therapie

Eine detaillierte Betrachtung der Unterschiede mittels logistischer Regression hinsichtlich des Einflusses der Wochentage auf den Zyklusausgang lässt erkennen, dass es zwischen Behandlung am Dienstag, Mittwoch, Donnerstag, Freitag und Samstag keinen signifikanten Unterschied zu der Referenzkategorie Montag hinsichtlich des Zyklusausgangs gab.

Der Einfluss der Wochentage auf den Zyklusausgang können ausfolgender Tabelle entnommen werden (Tab. 15).

Zwischen Behandlung am Dienstag, Mittwoch, Donnerstag und Samstag war kein signifikanter Unterschied zu der Referenzkategorie Montag hinsichtlich des Schwangerschaftsausgangs mittels logistischer Regression zu erkennen.

Der p-Wert vom Freitag zum Montag kann mit $p=0,036$ und einer $OR= 2,8$ angegeben werden. Betrachtet man die Odds Ratio, kann geschlussfolgert werden, dass die Behandlung am Freitag gegenüber einer Behandlung am Montag eine höhere Chance auf eine Geburt hat. Demnach war die Geburtswahrscheinlichkeit bei einer Behandlung am Freitag höher als am Montag.

Der Einfluss der Wochentage auf den Schwangerschaftsausgang können ausfolgender Tabelle entnommen werden (Tab. 15).

	Zyklusausgang Modell mit Kovariaten		Schwangerschaftsausgang Modell mit Kovariaten	
	OR (95% Konfidenzintervall)	P- Wert	OR (95% Konfidenzintervall)	P- Wert
Wochentag				
Montag	Referenzwert		Referenzwert	
Dienstag	0,68(0,36;1,29)	0,24	2,8 (0,73;10,68)	0,133
Mittwoch	1,17(0,74;1,87)	0,51	1,12 (0,46;2,74)	0,8
Donnerstag	0,96(0,56;1,64)	0,87	1,89 (0,65;5,44)	0,24
Freitag	0,94(0,59;1,51)	0,8	2,8 (1,07;7,33)	0,036
Samstag	0,95(0,52;1,7)	0,86	2,2 (0,63;7,73)	0,22

Tabelle 15: Einfluss des Wochentages auf den Zyklusausgang (links) und Schwangerschaftsausgang (rechts) im Modell mit Kovariaten bei IUI Zyklen

Der Likelihood-ratio Test war mit $p > 0,05$ nicht signifikant. Demnach ist das Modell mit der Zyklusausgangs-Variable nicht besser geeignet zur Vorhersage der Ergebnisse als das Nullmodell. Das Gleiche gilt für das Modell mit der Schwangerschaftsausgangs-Variable gegenüber dem Nullmodell. Der Goodness-of-fit Test beschreibt mit einem Signifikanzwert von über 0,05 die Übereinstimmung zwischen theoretischen Werten und den tatsächlich gemessenen Werten bei beiden Modellen. Die „Pseudo-R²“ Werte waren für beide Modelle relativ klein und deuten auf zusätzlich beeinflussende Faktoren hin (Tab. 16).

	Likelihood-ratio Test	Goodness of fit Test		Pseudo R ²		
		Pearson	Deviance	Cox und Shell	Nagelkerke	McFadden
Modell Wochentag Zyklusausgang	0,054	0,395	1	0,024	0,024	0,007
Modell Wochentag Schwangerschaftsausgang	0,133	0,53	1	0,19	0,197	0,062

Tabelle 16: Logistische Regression: Einfluss der Wochentage auf den Zyklusausgang und Schwangerschaftsausgang der IUI mit Gütermaße „Likelihood-ratio Test“, „Goodness of fit Test“, „Pseudo R²“

4.4.3 Wochentag Kryoeibryotransfer

Alle Prädiktoren wurden miteinander verglichen, um gleiche Voraussetzungen gewährleistet zu können.

Es waren gleiche Voraussetzungen der 6 Gruppen gegeben (Tab. 17).

In den 6 Wochentags Gruppen wurden 789 Kryoembryotransfer-Behandlungszyklen durchgeführt. Nach diesen Therapiezyklen traten 217 klinische Schwangerschaften auf und die durchschnittliche SSR lag bei 27,5 %. Es kam anschließend zu 147 Geburten mit einer durchschnittlichen GR von 67,7%. Bezüglich des Zyklusausgangs ergab die statistische Auswertung mittels Chi-Quadrat-Test keinen signifikanten Unterschied zwischen den Wochentagen ($p=0,73$). Dabei weist der Wochentag Samstag mit einer SSR von 32,4% die höchste SSR auf. Die niedrigste SSR hatte der Montag mit 24,3% und der Donnerstag mit 25,3% (Tab. 17).

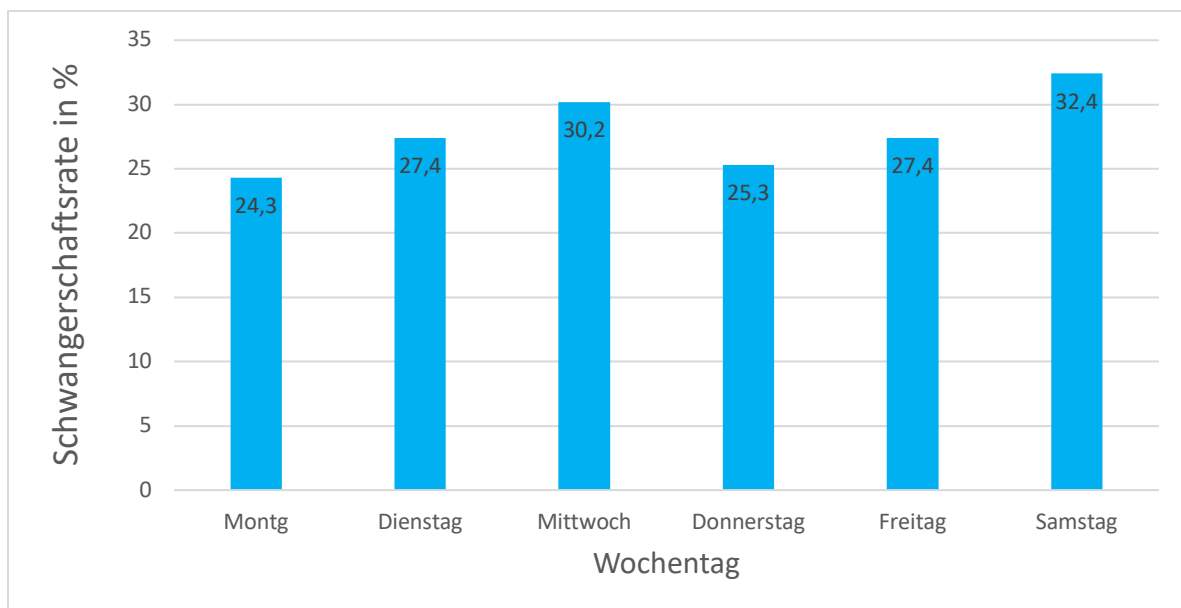


Abbildung 22: Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit vom Wochentag bei der KET Therapie

Es konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Wochentag und dem Schwangerschaftsausgang ($p=0,3$) festgestellt werden. Der Donnerstag hatte mit einer GR von 80% mit Abstand die höchste GR aller Wochentage. Gefolgt vom Dienstag und Freitag mit einer GR von 71,9% und 71,1%. Alle anderen Wochentage hatten eine GR zwischen 56,8% und 63,6%.

Ebenfalls gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Wochentag und den Aborten ($p=0,35$) (Tab. 17).

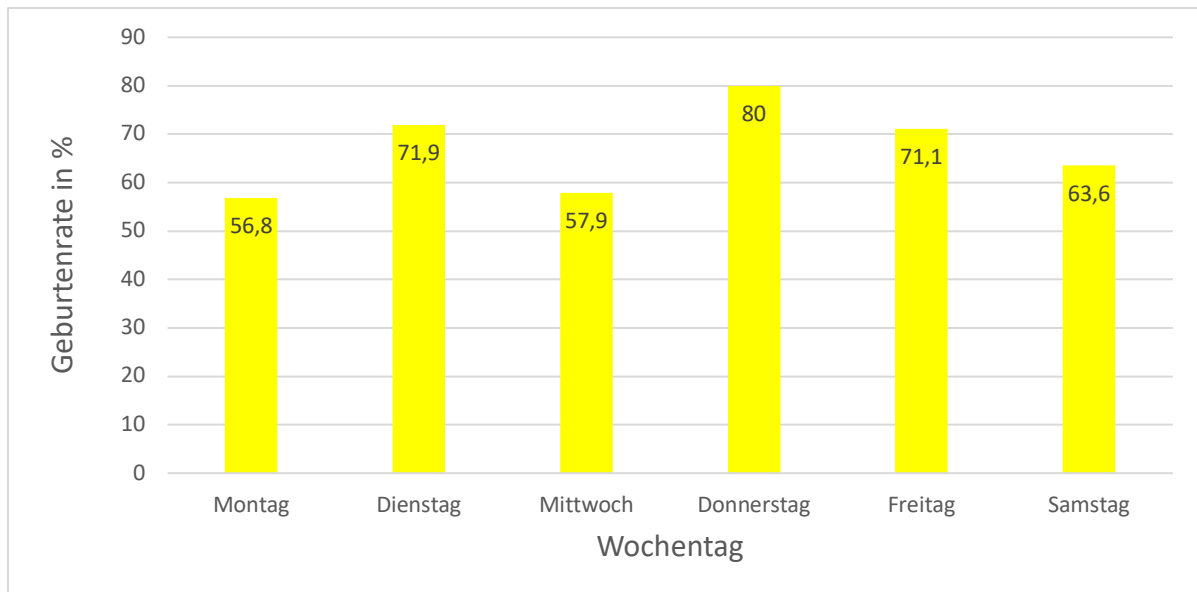


Abbildung 23: Geburtenrate in Abhängigkeit vom Wochentag bei der KET Therapie

Eine detaillierte Betrachtung der Unterschiede mittels logistischer Regression hinsichtlich des Einflusses der Wochentage auf den Zyklusausgang lässt erkennen, dass der Wochentag Samstag einen signifikanten Unterschied zu der Referenzkategorie Montag aufweist (Tab. 18).

Der p-Wert vom Samstag zum Montag kann mit $p=0,01$ und einer $OR= 2,528$ angegeben werden.

Betrachtet man die Odds Ratio, kann geschlussfolgert werden, dass die Behandlung am Samstag gegenüber einer Behandlung am Montag eine höher Chance auf eine Schwangerschaft hat. Demnach war die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit bei einer Behandlung am Samstag höher als am Montag.

Zwischen Behandlung am Dienstag, Mittwoch, Donnerstag und Freitag konnte kein signifikanter Unterschied zu der Referenzkategorie Montag hinsichtlich des Zyklusausgangs festgestellt werden.

Eine genaue Untersuchung der Unterschiede mittels logistischer Regression hinsichtlich des Einflusses der Wochentage auf den Schwangerschaftsausgang zeigt, dass die Wochentage Dienstag, Mittwoch, Donnerstag, Freitag und Samstag keinen signifikanten Unterschied zur Referenzkategorie Montag aufweisen. Der Einfluss der Wochentage auf den Schwangerschaftsausgang können aus folgender Tabelle entnommen werden (Tab. 18).

	Zyklusausgang Modell mit Kovariaten		Schwangerschaftsausgang Modell mit Kovariaten	
	OR (95% Konfidenzintervall)	P- Wert	OR (95% Konfidenzintervall)	P- Wert
Wochentag				
Montag	Referenzwert		Referenzwert	
Dienstag	1,17 (0,55; 2,46)	0,69	1,591 (0,35; 7,34)	0,55
Mittwoch	1,55 (0,75; 3,18)	0,24	1,65 (0,38; 7,12)	0,49
Donnerstag	0,74 (0,32;1,7)	0,48	1,398 (0,24; 8,05)	0,71
Freitag	1,382 (0,72; 2,67)	0,34	2,64 (0,64; 10,92)	0,18
Samstag	2,528 (1,21 ;5,27)	0,01	1,305 (0,31; 5,46)	0,72

Tabelle 18: Einfluss des Wochentages auf den Zyklusausgang (links) und Schwangerschaftsausgang (rechts) im Modell mit Kovariaten bei Kryotransfer Zyklen

Der Likelihood-ratio Test war mit $p > 0,05$ nicht signifikant. Demnach ist das Modell mit der Zyklusausgangs-Variable nicht besser geeignet zur Vorhersage der Ergebnisse als das Nullmodell. Das Gleiche gilt für das Modell mit der Schwangerschaftsausgangs-Variable gegenüber dem Nullmodell. Der Goodness-of-fit Test beschreibt mit einem Signifikanzwert von über 0,05 die Übereinstimmung zwischen theoretischen Werten und den tatsächlich gemessenen Werten bei beiden Modellen. Die „Pseudo-R²“ Werte waren für beide Modelle relativ klein und deuten auf zusätzlich beeinflussende Faktoren hin (Tab. 19).

	Likelihood- ratio Test	Goodness of fit Test		Pseudo R ²		
		Pearson	Deviance	Cox und Shell	Nagel- kerke	McFadden
Modell Wochentag Zyklusausgang	0,55	0,262	1	0,076	0,079	0,023
Modell Wochentag Schwangerschaftsausgang	0,993	0,205	1	0,148	0,153	0,046

Tabelle 19: Logistische Regression: Einfluss der Wochentage auf den Zyklusausgang und Schwangerschaftsausgang der Kryotransfer mit Gütermaße „Likelihood-ratio Test“, „Goodness of fit Test“, „Pseudo R²“

Zusammenfassung:

Bei der IVF/ICSI gab es eine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Wochentag und dem Zyklusausgang. Die SSR war am Mittwoch und am Samstag um 1,9% bzw. 2,4% höher als die durchschnittliche SSR aller Wochentage.

Allerdings konnte bei keinem der Wochentage ein Ausreißer hinsichtlich des Eintretens einer Schwangerschaft beobachtet werden.

Bei der IUI und KET gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Wochentag und dem Zyklusausgang. Ebenfalls gab es auch keinen Zusammenhang zwischen dem Wochentag und dem Schwangerschaftsausgang.

Rein deskriptiv betrachtet, war sowohl bei der IUI als auch bei der KET die SSR am Mittwoch und am Samstag am höchsten. Dies war auch bei der IVF/ICSI der Fall. Bei der IUI war die SSR am Mittwoch um 2,1% und am Samstag um 1,6% höher als die durchschnittliche SSR. Bei der KET war die SSR am Mittwoch um 2,7% und am Samstag um 4,9% höher als die durchschnittliche SSR.

Allerdings konnte in keiner der 3 Therapiemethoden ein statistisch auffälliges Ergebnis hinsichtlich des Eintretens einer Schwangerschaft mittels logistischer Regression beobachtet werden.

Somit kann die 3. Studienfrage wie folgt beantwortet werden:

Antwort auf Frage 3: Es gibt keine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Wochentag der ART Behandlung und dem Zyklusausgang.

Bei keiner der 3 Therapiemethoden konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Wochentag der Behandlung und dem Schwangerschaftsausgang nachgewiesen werden.

Somit kann die 4. Studienfrage wie folgt beantwortet werden:

Antwort auf Frage 4: Es gibt keine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Wochentag der ART Behandlung und dem Schwangerschaftsausgang.

4.5 Die Uhrzeit

Die Uhrzeit der Punktion wurde erst seit 2013 erfasst und betrifft nur die IVF/ICSI Behandlungen. Bei der IUI gab es keine Punktion und beim Kryoembryotransfer wurde die Uhrzeit nicht erfasst. Die Uhrzeit der Punktion wurden in den 3 Gruppen eingeteilt. Am Vormittag wurden 2067 Punktionen, mittags 1511 Punktionen und am Nachmittag 159 Punktionen durchgeführt.

Alle Prädikatoren wurden miteinander verglichen, um zu prüfen, ob die Voraussetzungen der 3 Uhrzeitgruppen gleich waren. Die Befruchtungsrates der ICSI Zyklen war am Nachmittag mit 64,9 % am niedrigsten (Tab. 20).

In den drei Uhrzeitgruppen gab es 3737 IVF- oder ICSI-Behandlungszyklen. Nach diesen Therapiezyklen traten 1364 klinische Schwangerschaften auf und die durchschnittliche SSR lag bei 36,5 %. Es kam anschließend zu 1000 Geburten mit einer durchschnittlichen GR von 73,3 %. Bezüglich des Zyklusausgangs ergab die statistische Auswertung keinen signifikanten Unterschied zwischen den Uhrzeiten $p=0,37$ (Tab. 20). Dabei war die SSR am Vormittag und am Mittag ungefähr gleich bei 37% und 36,3%. Die niedrigste SSR war am Nachmittag mit 31,4%.

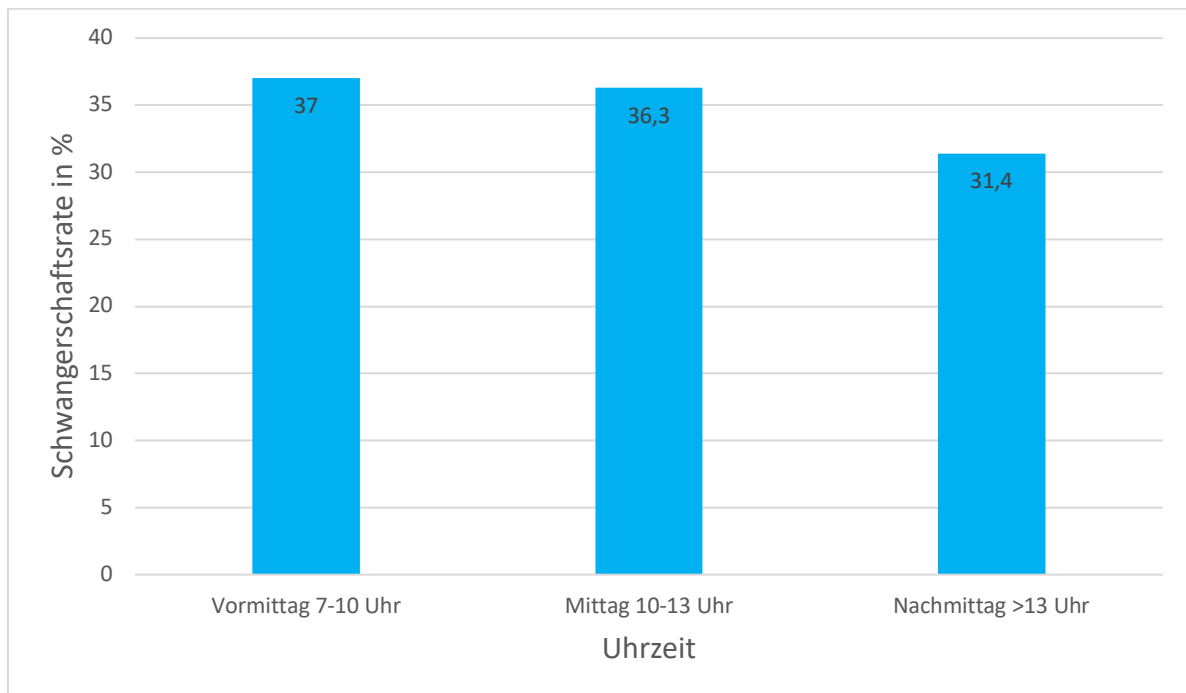


Abbildung 24: Schwangerschaftsrate in Abhängigkeit von der Uhrzeit bei der IVF/ICSI Therapie

Es konnte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Uhrzeit und dem Schwangerschaftsausgang ($p=0,85$) festgestellt werden. Alle Uhrzeiten hatten ähnliche GR.

Ebenfalls gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Uhrzeit und den Aborten ($p=0,76$) (Tab. 20).

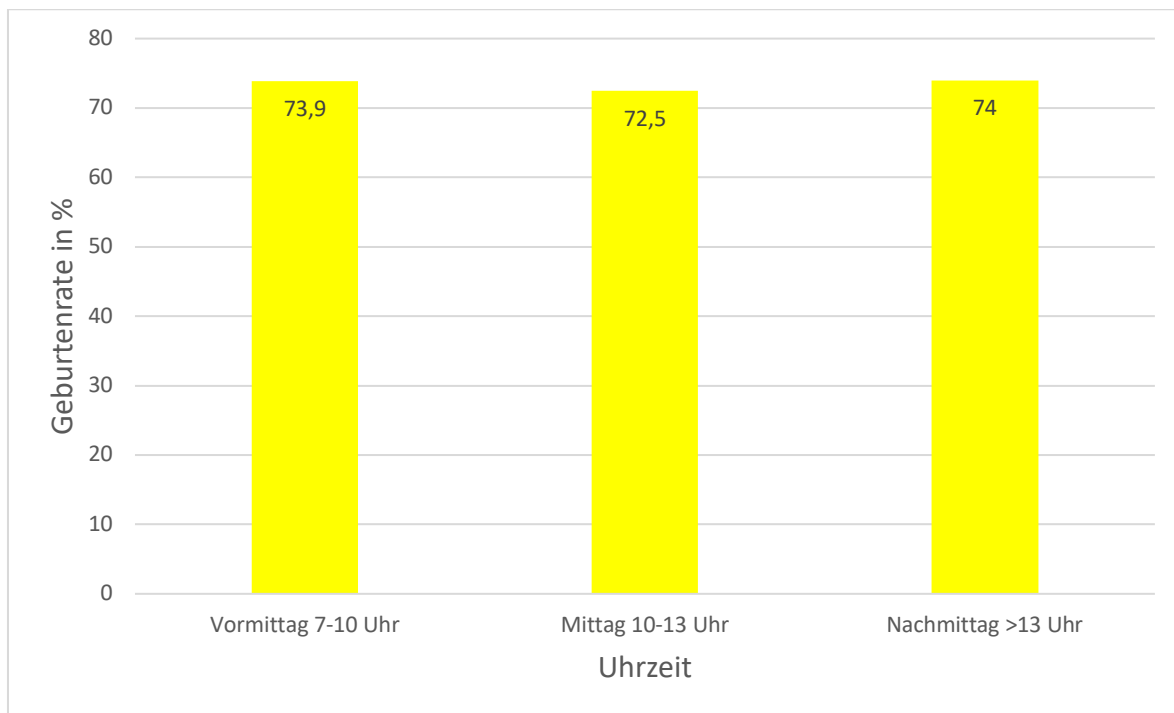


Abbildung 23: Geburtenrate in Abhängigkeit von der Uhrzeit bei der IVF/ICSI Therapie

Die weitere statistische Auswertung, welche den Einfluss der Uhrzeit auf den Zyklusaufgang der Behandlung ermittelt, erfolgte mittels logistischer Regression (Tab. 21). Die Ergebnisse der logistischen Regression zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen der Uhrzeit und erfassten Schwangerschaften. Zwischen der Uhrzeit der Punktion am Mittag (10-13 Uhr) gab es keinen signifikanten Unterschied zu der Referenzkategorie am Vormittag (7-10 Uhr) hinsichtlich des Zyklusaufgangs $OR= 0,983$, $p=0,82$.

Es gab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen der Uhrzeit am Nachmittag (nach 13 Uhr) zu der Referenzkategorie am Vormittag (7-10 Uhr) hinsichtlich des Zyklusaufgangs $OR= 0,744$, $p=0,112$

Der Einfluss der Uhrzeit der Punktion auf den Zyklusaufgang kann ausfolgender Tabelle entnommen werden (Tab. 21).

Anschließend erfolgte die statistische Auswertung des Einflusses der Uhrzeit auf den Schwangerschaftsausgang bei Patientinnen mittels logistischer Regression (Tab. 21). Die Ergebnisse der logistischen Regression zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Uhrzeiten und den erfassten Geburten. Zwischen Uhrzeit der Punktion am Mittag (10-13 Uhr) gab es keinen signifikanten Unterschied zu der Referenzkategorie am Vormittag (7-10 Uhr) hinsichtlich des Schwangerschaftsausgangs OR= 0,96, 0,75.

Es gab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen der Uhrzeit am Nachmittag (nach 13 Uhr) zu der Referenzkategorie am Vormittag (7-10 Uhr) hinsichtlich des Schwangerschaftsausgangs OR= 0,97, p=0,93.

Der Einfluss der Uhrzeit der Punktion auf den Schwangerschaftsausgang können ausfolgender Tabelle entnommen werden (Tab. 21).

	Zyklusausgang Modell mit Kovariaten		Schwangerschaftsausgang Modell mit Kovariaten	
	OR (95% Konfidenzintervall)	P- Wert	OR (95% Konfidenzintervall)	P- Wert
Uhrzeit				
Vormittag (7-10 Uhr)	Referenzwert		Referenzwert	
Mittag (10-13Uhr)	0,983 (0,85;1,14)	0,82	0,96 (0,75;1,23)	0,75
Nachmittag (nach 13 Uhr)	0,744 (0,52;1,08)	0,112	0,97 (0,5;1,89)	0,93

Tabelle 21: Einfluss der Uhrzeit auf den Zyklusausgang (links) und Schwangerschaftsausgang (rechts) im Modell mit Kovariaten bei IVF/ICSI Zyklen

Der Likelihood-ratio Test war mit $p > 0,05$ nicht signifikant. Demnach ist das Modell mit der Zyklusausgangs-Variable nicht besser geeignet zur Vorhersage der Ergebnisse als das Nullmodell. Das Gleiche gilt für das Modell mit der Schwangerschaftsausgangs-Variable gegenüber dem Nullmodell. Der Goodness-of-fit Test beschreibt mit einem Signifikanzwert von über 0,05 die Übereinstimmung zwischen theoretischen Werten und den tatsächlich gemessenen Werten bei beiden Modellen. Die „Pseudo-R²“ Werte waren für beide Modelle relativ klein und deuten auf zusätzlich beeinflussende Faktoren hin (Tab. 22).

	Likelihood-ratio Test	Godness of fit Test		Pseudo R ²		
		Pearson	Deviance	Cox und Shell	Nagelkerke	McFadden
Modell Uhrzeit Zyklusausgang	0,552	0,388	1	0,006	0,007	0,003
Modell Uhrzeit Schwangerschaftsausgang	0,633	0,664	1	0,014	0,018	0,009

Tabelle 22: Logistische Regression: Einfluss der Uhrzeit auf den Zyklusausgang und Schwangerschaftsausgang der IVF/ICSI mit Gütermaße „Likelihood-ratio Test“, „Godness of fit Test“, „Pseudo R²“

Zusammenfassung:

Bei der IVF/ICSI gab es keine signifikante Abhängigkeit zwischen der Uhrzeit der Punktion und dem Zyklusausgang.

Somit kann die 5. Studienfrage wie folgt beantwortet werden:

Antwort auf Frage 5: Es gibt keine signifikante Abhängigkeit zwischen der Uhrzeit der ART Behandlung und dem Zyklusausgang.

Es gab auch keinen Zusammenhang zwischen der Uhrzeit Punktion und dem Schwangerschaftsausgang bei der IVF/ICSI.

Es ließ sich kein Unterschied beobachten.

Somit kann die 6. Studienfrage wie folgt beantwortet werden:

Antwort auf Frage 6: Es gibt keine signifikante Abhängigkeit zwischen der Uhrzeit der ART Behandlung und dem Schwangerschaftsausgang.

5 Diskussion

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es zu prüfen, ob zeitliche Faktoren einen Einfluss auf den Outcome einer ART-Behandlung haben können. Die geprüften Faktoren waren die Jahreszeit, die Uhrzeit und der Wochentag. Sollte es einen Einfluss geben, so würde sich dies in einer signifikanten Änderung von Schwangerschafts- und Geburtenrate nachweisen lassen. Die Ermittlung des optimalen Zeitpunktes würde Patientinnen helfen, ihren Kinderwunsch besser zu planen.

5.1 Einflussfaktoren

Vor dem Hintergrund der zu untersuchenden Fragestellung wurden die 3 Therapieformen IVF/ICSI, IUI und KET über einen definierten Zeitraum betrachtet und die Ergebnisse ausgewertet. Hinsichtlich der Jahreszeit einer ART-Behandlung und dem Zyklusausgang war eine signifikante Abhängigkeit sowohl bei der IVF/ICSI- als auch bei der IUI-Behandlung zu beobachten. Diese Abhängigkeit war bei der Therapieform KET nicht nachweisbar.

Bei allen 3 Therapieformen war keine Abhängigkeit zwischen der Jahreszeit, in welcher die ART-Behandlung stattfand und dem Schwangerschaftsausgang zu beobachten.

Auch die Untersuchung des Wochentags der ART-Behandlung hinsichtlich des Outcomes zeigte sich bei keiner der 3 Therapiemethoden eine Abhängigkeit.

Die Uhrzeit der Punktion, welche bei der IVF/ICSI-Behandlung vorgenommen wurde, hatte ebenfalls keinen Einfluss auf den Outcome der Behandlung. Dieser Faktor wurde bisher in keiner Studie genauer untersucht, weshalb es dazu kaum Literatur gibt.

5.1.1 Jahreszeit

Betrachtet man die ausgewerteten IVF/ICSI- und IUI-Zyklen, so war eine signifikant höhere SSR zu erwarten, wenn die Behandlung in der Jahreszeit Winter durchgeführt wurde. Bei der IVF/ICSI war die SSR im Winter mit 3,9 % signifikant höher als die durchschnittliche SSR ($p=0,001$ (χ^2 - Test)). Der Eintritt einer

Schwangerschaft bei der IVF/ICSI-Behandlung war im Winter signifikant wahrscheinlicher als im Frühling, im Sommer oder im Herbst.

Ebenfalls war bei einer IUI-Behandlung im Winter die SSR mit 4,2 % signifikant höher als die durchschnittliche SSR ($p=0,018$ (χ^2 - Test)). Der Eintritt einer Schwangerschaft bei der IUI war im Winter signifikant wahrscheinlicher als im Frühling, aber nicht signifikant wahrscheinlicher als im Sommer oder Herbst.

Bei 2 der Therapiemethoden war der Winter die Jahreszeit mit der höchsten Chance auf eine Schwangerschaft. Im Rahmen der IVF/ICSI-Behandlung wird ein frischer Embryotransfer vorgenommen und auch bei der IUI-Behandlung handelt es sich um eine frische Insemination. Dem gegenüber steht das KET, bei welchem keine signifikante Abhängigkeit zwischen der Jahreszeit und dem Zyklusausgang zu beobachten war. Bei KET werden aufgetaute Embryonen genutzt, welche in die Gebärmutter übertragen werden. Die Embryonen wurden zu einem vorherigen Zeitpunkt gewonnen und konserviert.

Für keine der 3 Behandlungsmethoden war ein Zusammenhang zwischen der Jahreszeit und dem Schwangerschaftsausgang zu beobachten. Auch wenn es bei der IVF/ICSI- und der IUI-Behandlung zu mehr SS im Winter kam, so stieg die GR damit nicht automatisch an. Der Verlauf der SS wird also nicht von der Jahreszeit beeinflusst.

Die Jahreszeit Winter zeichnet sich in Deutschland durch niedrige Temperaturen und wenige Sonnenstunden aus. Im Winter steht die Nordhalbkugel von der Sonne weg geneigt. Dadurch bekommt sie weniger Sonne ab und es ist kälter.

In der Literatur sind Studien erfasst, welche die gewonnenen Ergebnisse unterstützten (Stolwijk et al. (1994), Weigert et al. (2001), Rojansky et al. (2000)). In anderen Studien wurde keine signifikante Abhängigkeit zwischen der Jahreszeit der IVF-Behandlung und der SSR sowie der GR gefunden (Liu et al. (2019), Kirschenbaum et al. (2018), Tomić et al. (2011), Xiao et al. (2018)).

In mehreren internationalen Studien wurde die Schwankung der ART-Ergebnisse untersucht, die Ergebnisse waren jedoch widersprüchlich. Es besteht Uneinigkeit darüber, ob es eine Abhängigkeit zwischen der Jahreszeit und dem Behandlungserfolg einer ART gibt. In einigen Studien wurde eine Abhängigkeit beobachtet, aber die optimale Jahreszeit der Behandlungen war nicht konkret zu ermitteln bzw. zu verifizieren.

Stolwijk et al. (1994) zeigten in ihrer Studie, dass es eine Tendenz zu mehr Schwangerschaften der IVF-Behandlungen in den Monaten November bis Februar gab. Die niederländische Studie umfasste 1126 Frauen. Die Ergebnisse waren jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant. Die Ergebnisse gleichen den Ergebnissen der vorliegenden Studie.

Wood et al. (2006) beobachtete eine höhere SSR der 2709 IVF und ICSI therapierten Zyklen in den Sommermonaten seiner Studie in England. Die Implantationsrate von 11,42 % zu 9,35 % ($p = 0,011$) und eine SSR von 20 % zu 15 % ($p = 0,0033$) waren im Sommer größer.

Rojansky et al. (2000) stellten in ihrer Studie bei 657 behandelten Frauen in Israel eine bessere Befruchtungsrate und bessere Embryoqualität der IVF-Behandlungen im Winter und Frühjahr fest. Allerdings war die SSR nicht signifikant erhöht. In Israel herrscht ein mediterranes Klima mit heißen Sommern und milden Wintern. In unserer Studie war die Befruchtungsrate der IVF/ICSI Zyklen im Winter ebenfalls erhöht, jedoch nicht signifikant.

In der Studie von Kirshenbaum et al. (2018) wurden 5765 IVF-Zyklen untersucht. Es wurde kein saisonaler Einfluss auf eine IVF-Behandlung nachgewiesen. Die Jahreszeiten hatten keinen Einfluss auf das Zyklusgeschehen und die IVF-Techniken. Die hormonelle Regulierung des Ovars und des Endometriums sowie die modernen Behandlungsverfahren und Laborgeräte konnten den saisonalen Einfluss bei einer IVF-Behandlung minimieren. Es gab keine signifikante Abhängigkeit weder bei frischen ET als auch bei KET.

Selbst Studien mit einer sehr großen Anzahl an behandelten Zyklen (38.476) zeigten keine signifikante Abhängigkeit zwischen der Jahreszeit und dem Resultat der IVF-Behandlung, Liu et al. (2019). Sowohl die SSR für die Behandlungen mit frischen ET ($p=0,073$) als auch die der Behandlungen mit aufgetauten ET ($p=0,22$) waren nicht signifikant.

Der Ursprung der Diskussion, ob die Jahreszeit einen Einfluss auf den Fortpflanzungsmechanismus des Menschen hat, liegt in der Tierwelt.

Bei vielen Säugetieren wirkt sich die Jahreszeit auf die Empfängnisbereitschaft aus. Diese wurde lange Zeit untersucht. Beim Menschen geht man davon aus, dass es auch eine saisonale Veränderung gibt, allerdings mit wenig Einfluss.

Es gab 2 Theorien, welche dieses Phänomen erklärten. Zum einen wurde angenommen, dass die Spermienqualität des Mannes mit der Temperaturveränderung zusammenhängen könnte. Zum anderen könnte der Rhythmus des weiblichen Eisprungs mit der Lichtintensität zusammenhängen. Das waren lediglich 2 mögliche Begründungen für die saisonale Schwankung der Fruchtbarkeit des Menschen.

Levine et al. (1990) kam in seiner Studie zu der Beobachtung, dass sich bei Männern, die im Sommer im Freien arbeiteten, die Spermienkonzentration, Gesamtspermienzahl pro Ejakulat und die Konzentration beweglicher Spermien signifikant verringerte ($p < 0,0001$). Selbst kleine Veränderungen der Temperatur nach wenigen Wochen führen zu einer verringerten Spermienzahl. Somit verschlechterte sich die Spermienqualität im Sommer, was zu weniger Geburten im Frühjahr führte. Diese Studie lieferte eine mögliche Erklärung für die in dieser Studie gewonnenen Untersuchungsergebnisse. Die Jahreszeit Winter und die damit verbundenen kälteren Temperaturen begünstigen Spermienzahl und Spermienqualität. Dies würde zu einer besseren Schwangerschaftsrate im Frühjahr führen. Aufgrund der menschlichen Anatomie ist das weibliche Fortpflanzungsorgan, im Gegensatz zum männlichen Geschlechtsorgan, gut gegen Temperaturveränderung geschützt. Auch Levitas et al. (2013) konnten eine verbesserte Spermienkonzentration und Spermienqualität im Winter beobachten.

In ihrer Studie beeinflussten neben den bekannten Faktoren Rauchen, Alkohol und Drogenkonsum auch die saisonalen Effekte die Spermienqualität und die Spermienzahl. Diese Ergebnisse decken sich ebenfalls mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Die genaue Ursache und Auswirkung sind noch nicht geklärt. Andolz et al. (2010) untersuchten die Samenproben von 10.877 Männer, welche in einem mediterranen Klima lebten. Sie beobachtete eine Veränderung der Samenqualität innerhalb eines Jahres. Die Ergebnisse zeigten einen Anstieg der Spermienzahl, der Anzahl beweglicher Spermien und der normal geformten Spermien im März und einen Rückgang im September.

Abdelhamid et al. (2019) zeigten in ihrer Studie, dass die Spermiogenese durch einen Temperaturanstieg stark beeinflusst wird. Es kam zu einem drastischen Rückgang der Spermienzahl. Dieser Effekt war reversibel und legte sich nach 2 Zyklen der Spermatogenese.

Chemineau et al. (2008) zeigten in ihren Untersuchungen, dass sich bei den meisten Zuchttieren eine saisonale Schwankung der spermatogenen Aktivität nachweisen lässt.

Liu et al. (2010) beschrieben in Tierversuchen an Affen und Ratten, dass es bei Wärmebehandlung der Keimzellen zur Apoptose kommt. Es kam zu reversiblen Oligospermien oder Azoospermie. Das wäre eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang zwischen der Spermienzahl und der Jahreszeit. Da Affen und Menschen zur gleichen Gruppe der Primaten gehören, kann man davon ausgehen, dass der Homo sapiens ähnlich auf die Wärmebehandlung reagiert.

In der Studie von Liu et al. (2019) wurde eine verringerte Anzahl an beweglichen Spermien im Sommer im Vergleich zum Winter beobachtet. Es wurden jedoch keine signifikant geringeren SSR und GR festgestellt. Die Umstellung auf eine ICSI-Behandlung kompensiert diese Veränderung.

All diese Studien sprechen für bessere Ergebnisse der ART-Behandlung im Winter, weil sich dann die Spermienqualität und Spermienanzahl verbessert. Dies wäre eine mögliche Erklärung der in dieser Studie erlangten Ergebnisse.

Photoperiodische Säugetiere wie Hamster und Schafe werden in ihrer Fortpflanzungsfähigkeit stark durch die Tageslichtlänge beeinflusst. Dagegen handelt es sich bei Tieren wie Mäusen und Ratten um nicht photoperiodische Säugetiere, da diese unabhängig von der Tageslänge fortpflanzungsfähig sind. Zu dieser Gruppe zählt auch der Mensch. Die Jahreszeiten weisen eine unterschiedliche Tageslichtdauer auf. So ist in unserem Breitengrad der Erde der Winter durch wenig Tageslicht und der Sommer durch viel Tageslicht gekennzeichnet. Das Hormon Melatonin hat eine entscheidende Rolle bei der Fortpflanzungsfähigkeit der Frau. Die zuständigen Rezeptoren sind in der Haut des Menschen vorhanden. Melatonin wird von der Epiphyse gebildet und die Sekretion erfolgt durch den circadianen Taktgeber den Nucleus suprachiasmaticus. Licht hemmt die Sekretion und bei Dunkelheit wird die Hemmung aufgehoben. Melatonin beeinflusst den weiblichen Zyklus nicht direkt.

Allerdings kann es die LH-Produktion beeinflussen. Der Zusammenhang bezüglich der Gonadotrophinesekretion ist aufgrund der Komplexität und den multifaktoriellen Zusammenhängen noch nicht genau geklärt (Cagnacci et al.1995).

Laut Tamura et al. 2020 hat Melatonin eine starke antioxidative Aktivitäten, um freie Radikale wie reaktive Sauerstoffspezies (ROS) abzufangen. ROS beeinflusst die Fortpflanzungsfähigkeit der Frau und den Ovulationsprozess. Denn das übermäßige ROS wirkt sich aufgrund des oxidativen Stresses negativ auf die Eizellen aus und kann dadurch zu Unfruchtbarkeit führen. Melatonin befindet sich in der Follikelflüssigkeit der Eierstöcke und in den Eizellen. Dadurch werden diese Zellen vor oxidativen Schäden geschützt. Diese Wirkung hat positiv Effekt auf die Eizellenreifung, Befruchtung und Embryonalentwicklung.

In der Studie von Eryilmaz et al. 2011 wurde die Ergebnisse der IVF-ET der Patientinnen mit Schlafstörungen, denen Melatonin verabreicht wurde, analysiert. Es wurden insgesamt 60 Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. Der Schlafstatus hat sich nicht signifikant ($p > 0,05$) unterschieden. Allerdings war die durchschnittliche Anzahl der entnommenen Eizellen, der befruchteten Eizellen und die Befruchtungsrate signifikant höher in der Melatonin verabreichten Gruppe ($p = 0,001$). Die IVF-Patienten profitieren vom Melatonin.

In einer Studie von Wood et al. (2006) wurden in Liverpool, über einen Zeitraum von 4 Jahren, 2709 IVF/ICSI-Zyklen analysiert. Dabei zeigte sich die Anzahl der entnommenen Eizellen, die Implantationsrate pro übertragenem Embryo und SSR im Sommer verbessert. Die Ergebnisse der ART hingen mit der Tageslichtlänge des Behandlungstages zusammen. Melatonin hat eine direkte Wirkung auf die Rezeptoren des Eierstockgewebes und steigert die Gonadotropinsekretion. Wood geht davon aus, dass Melatonin andere Teile des Fortpflanzungstrakts, höchstwahrscheinlich das Endometrium, entweder direkt oder durch ein komplexes Zusammenspiel von Faktoren beeinflussen kann. Diese Ergebnisse seiner Studie widersprechen damit den in dieser Studie gewonnen Ergebnissen.

Melatonin hat eine Wechselwirkung mit anderen Hormonen wie Dopamin oder Serotonin und beeinflusst den Gemütszustand des Menschen. Die

jahreszeitabhängige Depression im Winter ist ein passendes Beispiel für die tiefgreifende und komplexe Wirkung von Melatonin (Kurlansik und Ibay 2012). Cagnacci et al. (1991) fanden heraus, dass das exogene Melatonin die LH-Pulsamplitude verbessert, ohne die LH-Pulsfrequenz und die FSH Sekretion zu verändern. Diese LH-Pulsamplitude muss einen bestimmten LH-Schwellenwert erreichen, erst dann kommt es zur Ovulation. Diese Studie spricht für einen positiven Effekt von Melatonin auf die Gonadotrophine und somit auf die Fruchtbarkeit. Kauppila et al. (1987) untersuchten in ihrer Studie die Auswirkung der Jahreszeiten auf Aktivität der Hypophysen-Eierstock-Achse und der Zirbeldrüse. Sie beobachteten eine erhöhte Melatoninsekretion in der dunklen Jahreszeit. Dies führte zu einer höheren Gonadotropinkonzentration in der Lutealphase, was auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Melatonin und Fortpflanzungsmechanismus des Menschen hindeutet. Allerdings war die dunkle Jahreszeit durch eine erhöhte Melatoninsekretion und verringerte ovarielle und androgene Aktivitäten gekennzeichnet.

Die chinesische Studie von Xiao et al. (2018) untersuchte den Einfluss der Jahreszeiten auf den Outcome der IVF-Behandlung und des Embryotransfers. Sie zeigte trotz signifikant erhöhter Gonadotropine-Gesamtdosis im Winter ($p=0,013$) keine unterschiedlichen SSR ($p=0,809$) oder GR ($p=0,925$). Trotz dieser nicht signifikanten Ergebnisse, war die SSR im Winter höher als zu den anderen Jahreszeiten.

Laut Revelli et al. (2005) gab es keine signifikante Abhängigkeit zwischen der Jahreszeit und dem Outcome der IVF-Behandlungen bei 2067 therapierten Zyklen in seiner Studie, welche in Italien durchgeführt wurde.

Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass eine IVF-Behandlung mit hormoneller Stimulationsregulation nicht von der Jahreszeit beeinflusst wurde.

Die Auswertung der Literatur zum Thema „saisonale Schwankung der ART-Ergebnisse“ führt von Studie zu Studie zu unterschiedlichen Ergebnissen. Dies liegt zum einen an den verschiedenen Klimazonen, in denen die Studie durchgeführt wurde, erkennbar an den unterschiedlichen Temperaturen und Tageslichtlängen. Und zum anderen können die Abweichungen auf die unterschiedlichen Daten wie bspw. den Stichtag des Zyklus zurückgeführt werden. So wurden als Stichtag der

Tag der Eizellenentnahme, der Tag eines Stimulationsbeginns oder der Tag des Embryotransfers gewählt. In der vorliegenden Studie wurde der Tag des Embryotransfer bzw. Tag der Insemination als Stichtag genommen. Zudem unterschieden sich weitere Faktoren wie das verwendete Protokoll oder das verwendete Stimulationsmedikament von Studie zu Studie. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Zyklen von Paaren mit gleichen Voraussetzungen verglichen. Dies gewährleistet, dass lediglich der Einfluss der Jahreszeit ausschlaggebend für die Veränderung der ART-Ergebnisse ist.

Dies waren 2 Möglichkeiten, welche die von uns ermittelten Ergebnisse erklären können. Der genaue Zusammenhang zwischen der Jahreszeit und dem Outcome der ART-Behandlung ist nicht geklärt. Weitere Erklärung wäre in der folgenden Literatur beschrieben.

Liu et al. (2019) beobachteten in ihrer Studie einen im Vergleich zum Frühjahr erhöhten Serum 25 (OH) D-Spiegel im Herbst ($r = 0.85$, $p < 0.001$). Die Frauen mit dem höchsten Serum 25 (OH) D-Spiegel hatten die höchste Befruchtungsrate ($p = 0.007$). Allerdings waren die SSR und GR nicht signifikant erhöht. Vitamin D verändert in den Granulosazellen die AMH-Signalgebung, FSH-Empfindlichkeit und Progesteronproduktion sowie- freisetzung. Dies spricht für eine physiologische Rolle des Vitamin D bei der ovariellen Follikelentwicklung und Luteinisierung. Jedoch gibt es wenige Studien, welche die Auswirkung von Vitamin D Supplementierung auf den ART-Outcome untersuchten.

Vitamin D wird hauptsächlich durch Auftreffen von UV-B-Strahlung auf der Haut gebildet. Da die UV-Strahlung im Sommer am höchsten ist, hängt das Vitamin D-Level ebenfalls von der Jahreszeit ab.

Zhao et al. (2018) publizierten, dass Vitamin D die Follikelentwicklung beeinflusst. In ihrer Metaanalyse wurde herausgefunden, dass ein Mangel an Vitamin D zu niedrigerer SSR [OR 0.91, (95 % CI 0.77 - 1.07)] und zu niedrigeren GR [OR 0.74, (95 % CI 0.58 - 0.90)] bei IVF/ICSI-therapierten Patientinnen führten.

Rudick et al. (2012) entdeckten einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem niedrigeren Vitamin D-Status und der SSR bei nicht lateinamerikanischen weißen Patientinnen. Allerdings war dies bei asiatischen Patientinnen nicht der Fall. Dies zeigte, dass es nicht an den Eierstöcken, sondern vermutlich am Endometrium wirkt.

Neville et al. (2016) konnten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen dem Vitamin D-Level und der SSR ($p=0.158$) beobachten.

Vandekerckhove et al. 2016 beschrieben in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen dem Wetter im Monat vor der IVF-Behandlung und der GR. Sie analysierten 9865 Zyklen und stellten dabei fest, dass die Anzahl der Sonnenstunden und die Anzahl der Regentage in Verbindung mit der SSR ($p < 0.01$ und $p < 0.05$) stehen. Bei gutem Wetter wurden besser Ergebnisse beobachtet.

Für die IUI existieren ebenfalls mehrere Studien, welche zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Centola und Eberly (1999) zeigten bei ihren retrospektiven Studien an 2065 analysierten Samenproben einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Spermienmorphologie und der Jahreszeit. Im Gegensatz dazu zeigten Pekcan et al. (2019) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Jahreszeit und der SSR bei 337 therapierten IUI-Zyklen ($p=0,174$).

In der Studie von Proctor et al. 2004 wurde ebenfalls der Einfluss der Jahreszeit auf das Outcome der IUI untersucht. Die Spermienkonzentration und die SSR wurden durch die Jahreszeit nicht verändert. Allerdings war der prozentuale Anteil der beweglichen Spermien und die Morphologie je nach Jahreszeit unterschiedlich. Es wurde eine signifikant erhöhte Beweglichkeit der Spermien im Winter ($p = 0,027$) festgestellt. Diese Daten stimmten mit den Daten überein, die von Baker et al. 1981 ermittelt wurden. Diese analysierten über die Jahreszeiten verteilt 3 Samenproben von 177 unfruchtbaren Männern, die an drei oder mehr Samenanalysen teilgenommen hatten. Hierbei stellten sie ein Rückgang der Gesamtmotilität um 7,6 % in den Wintermonaten fest. Allerdings waren die Werte statistisch nicht signifikant.

Betrachtet man nach die nach Jahreszeit eingeteilten Gruppen der IUI Zyklen so war die GN-Gesamtdosis im Winter mit $329,74 \pm 478,6$ IU signifikant höher als zu den anderen Jahreszeiten. Allerdings ist eine höhere GN-Gesamtdosis nicht mit mehr Schwangerschaften gleichzusetzen.

Die in dieser Studie ermittelten Werte wurden außerdem mit den Ergebnissen von Studien verglichen, welche in geografischer Nähe stattfanden, da hier von einem vergleichbaren Klima auszugehen war.

In der österreichischen Studie von Weigert et al. (2001) wurden 8184 IVF-Zyklen analysiert, wobei eine signifikant höhere SSR im Dezember (33,4 %) und die niedrigste SSR im Juli (25,7 %) ($p < 0,001$) festgestellt werden konnten. Diese Ergebnisse stimmten mit den Ergebnissen überein, welche auch in der vorliegenden Studie ermittelt wurden. Das Klima und das Studiendesign der genannten Studie ähnelten unserer Studie, da jeweils der Einfluss der Jahreszeiten und der Wochentage auf dem IVF-Ergebnis analysiert wurde.

Bezüglich der Frage, inwiefern die zyklischen Faktoren einen Einfluss haben auf das Kinderwunschzentrum und den damit verbundenen ART Ergebnissen, kann geschlussfolgert werden, dass es sich bei allen drei Therapiemethoden um hoch standardisierte Behandlungen handelt. Der Ablauf ist genau vorgeschrieben. Der Operationsraum, in dem die Embryotransfers und IUIs durchgeführt werden, sind klimatisiert.

Da die Anzahl der gewonnenen Eizellen, fertilisierten Eizellen und Befruchtungsrate über die vier Jahreszeiten gleich waren, kann davon ausgegangen werden, dass die Leistung des Zentrums über den Untersuchungszeitraum konstant war. Das spricht auch dafür, dass die temperaturbedingten Arbeitsbedingungen keinen Einfluss auf die Leistungen des Zentrums haben.

Die SSR der IVF/ICSI Zyklen im Frühling, Sommer und Herbst war zwischen 33,7 % und 35,9 %. Es kann davon ausgegangen werden, dass die heißen Sommermonate keinen negativen Einfluss auf die Arbeitsqualität haben. Da drei der vier Jahreszeiten ähnliche SSR hatten. Lediglich der Winter mit einer SSR von 40 % hatte eine statistisch auffällig höhere SSR. Bei den untersuchten IUI Zyklen waren die Ergebnisse ähnlich. Die SSR der IUI Zyklen im Frühling, Sommer und Herbst war zwischen 11,4 % und 14,5 %. Lediglich der Winter mit einer SSR von 18 % hatte eine statistisch auffällig höhere SSR.

Die genauen Daten zum Urlaubsverhalten der Mitarbeiter ist aus datenschutzrechtlichen Gruppen nicht auswertbar. Auch das Urlaubsverhalten der Patienten wurde nicht erfasst. Es kann allerdings geschlussfolgert werden, dass die

Personalbesetzung über die vier Jahreszeiten konstant war, weil eine ähnliche Anzahl an Behandlungen zu jeder Jahreszeit durchgeführt wurde.

Die Behandlung kann zu jeder Jahreszeit, Wochentag und Uhrzeit durchgeführt werden. Allerdings gibt es Einschränkung hinsichtlich der Wochentage und Uhrzeit. Am Sonntag kann die Behandlung nicht stattfinden, weil das Zentrum geschlossen hat. Ebenfalls wurde die Behandlung nicht zu jeder Uhrzeit durchgeführt, weil das Zentrum nachts geschlossen hat.

Auf der anderen Seite konnten Wunder et al. (2005) in ihrer Studie, welche in der Schweiz durchgeführt wurde, keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Jahreszeit und dem Zyklusausgang beobachten. Sie analysierten 7368 IVF-Zyklen vor einer vergleichbaren geografischen Lage und ähnlichem Studiendesign. Im Gegensatz zum Einfluss der Jahreszeit wirkten sich das Alter, die Behandlungsindikation und die Anzahl der transferierten Embryonen signifikant auf den Outcome der ART-Behandlung aus.

Die vorliegende Arbeit zeigte einen Einfluss der Jahreszeit auf den Behandlungserfolg einer ART-Behandlung hinsichtlich des Zyklusausgangs. Die verbesserte Spermienqualität und Spermienanzahl wären eine mögliche Erklärung der Ergebnisse dieser Studie. Eine weitere mögliche Erklärung wäre der positive Effekt von Melatonin auf die Gonadotrophine in der dunklen Jahreszeit.

5.1.2 Wochentag

Die Untersuchung der therapierten IVF/ICSI-Zyklen hinsichtlich des Zyklusausgangs ergab eine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Wochentag der Behandlung und dem Zyklusausgang ($p=0,005$). Die SSR am Samstag war 2,7% höhere als die durchschnittliche SSR der Wochentage. Das lag vor allem daran, dass am Samstag mit 1878 Zyklen die meisten Behandlungen durchgeführt wurden. Die Anzahl der gewonnenen Eizellen ($9,8\pm 5,2$), fertilisieren Eizellen ($6,8\pm 3,8$) und die ICSI Befruchtungsrates ($70,9\% \pm 19,4$) war am Samstag signifikant höher als an den anderen Wochentagen. Alle diese Faktoren sprechen für bessere Voraussetzungen der behandelten Zyklen. Somit waren auch höhere SSR zu erwarten.

Außerdem können die signifikanten Ergebnisse ebenfalls auf die relativ große Fallzahl (7742) zurückgeführt werden. Dies führt zu einer starken Sensitivität des Chi-Quadrat Tests. Die Folge ist, dass es auch bei kleinen Abweichungen zu einem signifikanten Ergebnis kommt. An den Tagen Mittwoch und Samstag konnten für die SSR Höchstwerte mit 37,5 % und 38,8 % festgestellt werden. Für Freitage wurde eine SSR von 32,5 % und damit ein Tiefstwert ermittelt. Die Betrachtung der logistischen Regression und der Vergleich mit der Referenzkategorie Montag ergaben keinen signifikanten Einfluss des Zyklusausgangs für die Wochentage Dienstag bis Samstag. Es kann demnach festgehalten werden, dass es an keinem der Wochentage zu signifikant mehr oder weniger Schwangerschaft kam als an anderen Wochentagen.

Weiterhin gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Wochentag und dem Schwangerschaftsausgang bei der IVF/ICSI-Behandlung.

Auch bei IUI und KET war kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zyklusausgang und dem Wochentag zu ermitteln. Außerdem gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Wochentag und dem Schwangerschaftsausgang.

Beim KET und bei der IVF/ICSI konnte für die Wochentage Mittwoch und Samstag ein Höchstwert der SSR festgestellt werden. Auch bei der IUI war die SSR am Mittwoch auf dem höchsten Niveau. Für alle 3 Therapiemethoden konnte für den Mittwoch die höchste SSR ermittelt werden. Aktuell findet sich in der Fachliteratur keine Erklärung für diese Beobachtung. Dagegen lässt sich für den Samstag als einen Tag mit gesteigerter SSR eine mögliche Erklärung finden.

Die Theorie geht davon aus, dass der Samstag ein angenehmer Wochentag ist, sowohl für die Patienten als auch für das Klinikpersonal. Eine entspannte Umgebung in der Klinik wirkte sich eventuell positiv auf das Behandlungsergebnis aus.

Veränderungen des Behandlungsablaufs der Klinik könnten ebenfalls unterschiedliche SSR zur Folge haben.

In der Literatur findet man kaum Studien, welche diesen Zusammenhang untersuchen.

Die Studie von Weigert et al. (2001) analysiert den zeitlichen Einfluss der IVF auf die SSR. Im Rahmen der Studie wurden 8185 IVF-Zyklen über einen Zeitraum von

8 Jahren ausgewertet. Der Einfluss des Wochentags auf die ART-Behandlung war signifikant ($p=0,0001$). An Dienstagen wurden durchschnittlich mehr Eizellen gewonnen und die SSR war am höchsten. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Patientinnen an einem Dienstag besser auf die ovarielle Stimulation reagierten.

Die Theorie geht weiterhin davon aus, dass sich die Behandlung an einem Wochenende, sowohl für die Patientin als auch für das Personal, als angenehmer gestalten. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, in wie fern sich der verminderte Stress auf den Behandlungserfolg einer ART-Behandlung auswirkt.

Hasdemir et al. (2016) untersuchten den Einfluss des ET im Rahmen einer IVF auf die SSR. Dabei wurden 188 Patienten mit gleichen Voraussetzungen in zwei Gruppen eingeteilt. Die Schwangerschaftsrate an Wochenenden lag mit 54,8 % über den ermittelten Werten für Tage unter der Woche (40,2 %). Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,517$) erkannt, obwohl für Wochenenden eine um 14,6 % gesteigerte SSR festgestellt werden konnte. Die Fallzahl der retrospektiven Studie ist klein und die statistische Power ist mit 35 % vergleichsweise gering, weshalb diese Studie als nicht aussagekräftig eingeschätzt wird. Unter statistischer Power ist die Wahrscheinlichkeit zu verstehen, mit welcher ein Effekt entdeckt wird, welcher auch tatsächlich vorhanden ist. Mit dieser Methode kann die Zurückweisung falscher Nullhypothesen vermieden werden. Bei einer geringen statistischen Power ist die Gefahr größer, dass ein tatsächlich vorhandener Effekt nicht erkannt wird.

Im Rahmen der Studie von Ben-Chetrit et al. (1997) wurde die Eizellenentnahme an unterschiedlichen Wochentagen durchgeführt. Hierfür wurden 501 Patientinnen untersucht. Es konnte ermittelt werden, dass der Wochentag keinen Einfluss auf den Outcome der IVF-Behandlung hat. Durch eine angepasste Stimulation könnte man sogar Behandlungen am Wochenende vermeiden. Die Folge wären gesenkte Betriebskosten der Praxis und regelmäßige Wochenenden für die Mitarbeiter.

Feichtinger et al. (2017) untersuchten, ob die zeitliche Planung der Eizellenentnahme, welche im Rahmen der IVF/ICSI erfolgt, die Rate der Lebendgeburten beeinflusst. Es wurde gegenüber betrachtet, ob die Entnahme von

Eizellen an einem Wochentag gegenüber einer Entnahme am Wochenende den Schluss auf suboptimale Behandlungszeitpunkte zulässt. Belastbare Erkenntnisse dazu könnten zur Vermeidung von Behandlungen an Wochenenden und damit zu optimierten Betriebskosten sowie zu einem verbesserten Arbeitsklima führen. Der Unterschied zwischen Gruppen mit idealer und verzögerter Eizellenentnahme war hinsichtlich SSR (28,3 % vs. 29,6 %, $p=0,701$) und Lebendgeburtenrate (26,2 % vs 25,9 %, $p = 0,939$) nicht signifikant. Allerdings zeigte die verzögerte Eizellenentnahme beim Antagonisten-Protokoll eine signifikant niedrigere SSR (odds ratio 0.46, $p = 0.014$).

Eine ähnliche Studie wurde von Tremellen et al. 2010 durchgeführt. Hier wurde untersucht, ob es Auswirkungen hat, wenn die Behandlung an einem Wochentag statt an einem Wochenende durchgeführt wurde. Dafür wurden insgesamt 1642 IVF-Zyklen ausgewertet. Das Vorziehen der OP um einen Tag gegenüber dem Idealwert, um Wochenendarbeit zu vermeiden, führte zu einer kleinen, wenn auch nicht signifikanten Abnahme der Anzahl der gewonnenen Eizellen und der erzeugten Embryonen. Dies hatte jedoch keinen Einfluss auf die GR. Selbst eine Verzögerung des OP-Tags um einen Tag beeinflusst die GR nicht nachteilig.

Laut Craig et al. 2014 sorgte eine Akupunkturbehandlung am Tag des ET für einen höheren Schwangerschaftserfolg. Eine Gruppe von 113 Frauen wurde dafür in 2 Gruppen eingeteilt. Die Gruppe mit der Akupunkturbehandlung (64,8 %) hatte eine signifikant bessere SSR als die Gruppe ohne Akupunkturbehandlung (43,6 %) ($p=0,045$). Durch die Akupunktur werden vom Gehirn Glückshormone wie Serotonin und Endorphin freigesetzt. Diese haben eine entspannende und wohltuende Wirkung.

Im Gegensatz zu dieser Studie untersuchten Manheimer et al. (2008) im Rahmen ihrer Metaanalyse den Einfluss von Akupunktur am Tag der ET auf die SSR und die GR. Dafür wurden Daten von 7 Studien mit insgesamt 1366 behandelten Frauen ausgewertet. Der Einfluss der Akupunktur auf die Behandlung war dabei nicht signifikant (OR 1.24, 0.86 zu 1,77).

Miller et al. (2019) beobachteten in ihrer Studie keinen Einfluss von Stress auf den IVF-Outcome.

In der Literatur ist keine Erklärung für Variation der SSR innerhalb der Wochentage zu finden.

Meine Ergebnisse bestätigen diese Tatsache.

Es gibt keinen statistisch signifikanten Einfluss des Wochentags einer ART-Behandlung auf deren Outcome. Somit kann die Behandlung an jedem Tag der Woche durchgeführt werden.

5.1.3 Uhrzeit

In der vorliegenden Studie wurde keine signifikante Abhängigkeit zwischen der Uhrzeit der Behandlung der IVF/ICSI Zyklen und deren Outcome festgestellt. Die SSR und GR der am Morgen, Vormittag und Nachmittag durchgeführten Behandlungen waren vergleichbar. Die Uhrzeit der Behandlung hatte keinen Einfluss auf den Behandlungserfolg.

In der Literatur wurden keine vergleichbaren Studien gefunden.

Der physiologische Ablauf der Ovulation könnte eine mögliche Erklärung liefern. Nach der Ovulation wird die EZ in den Eileiter freigesetzt und kann innerhalb von 24 Stunden von einem Spermium befruchtet werden. Kommt es nicht zu einer Befruchtung, stirbt die Eizelle ab. An den beiden Tagen vor der Ovulation besteht mit 30 % die höchste Wahrscheinlichkeit einer Befruchtung (Trussell et al. 1998). Diese Tage sind durch einen Anstieg von LH gekennzeichnet. Kommt es an diesen Tagen zu ungeschütztem Geschlechtsverkehr, kann dies zu einer Schwangerschaft führen. Aber auch an bis zu 5 Tagen vor der Ovulation, am Tage der Ovulation oder 1 Tag nach der Ovulation besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft (Trussell et al. 1998).

Es kann also festgestellt werden, dass es sich um eine fruchtbare Phase der Frau und nicht um einen konkreten Zeitpunkt innerhalb eines Tages handelt.

Da das Tageslicht den menschlichen Körper beeinflusst, unterliegt der Mensch einer inneren Uhr. In der Folge unterliegt auch das endokrine System einem circadianen Rhythmus. Licht ist der zentrale Taktgeber der Melatoninproduktion des Gehirns. Über die Fotorezeptoren der Netzhaut werden Signale an den suprachiasmatischen

Nucleus (SCN) weitergeleitet. Das SCN reguliert die Melatoninproduktion der Zirbeldrüse. Melatonin hat eine stark antioxidative Aktivität, da es Sauerstoffradikale abfängt. Der oxidative Stress wirkt sich auch nachteilig auf die Eizellen aus. Durch Melatonin werden die Zellen vor oxidativen Schäden geschützt, was sich unterstützend auf Reifung, Befruchtung und Embryonalentwicklung der Eizelle auswirkt (Tamura et al. 2020).

Verschiedene Studien belegen, dass der circadiane Rhythmus die Spermienqualität beeinflusst.

In einer Studie von Cagnacci et al. 1999 wurde die tägliche Veränderung der Samenqualität von 54 Männern analysiert. Dabei wurde die Spermienqualität am Vormittag und am Nachmittag gemessen. Die Anzahl und Konzentration der entnommenen Proben waren am Nachmittag signifikant höher als am Vormittag ($p < 0,01$). Die Motilität der Spermien war am Nachmittag ebenfalls höher als am Vormittag ($p < 0,01$). Diese Erkenntnisse sind sowohl für die Reproduktionsmedizin als auch für die spontane Konzeption interessant.

Shimomura et al. 2020 untersuchten den Unterschied der Samenqualitäten am Morgen und am Abend. Sie kamen zu dem Erkenntnis, dass die Gesamtzahl der beweglichen Spermien abendlich signifikant höher war als am frühen Morgen. Die Spermien wurden in der Klinik durch Masturbation gewonnen und innerhalb von 30 Minuten verarbeitet. Demnach beeinflusst die Uhrzeit der Samengewinnung das Resultat der ART-Behandlung. Dieser Effekt wurde bei der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen.

Xie et al. untersuchten in ihrer Studie aus dem Jahre 2018 insgesamt 12.245 Samenproben von 7068 Männern in der Schweiz. Das andrologische Labor wertete die Spermienkonzentration, die Morphologie und die Gesamtspermienanzahl aus. Es wurde eine verbesserte Samenqualität am frühen Morgen beobachtet. Die Spermienkonzentration, die Anzahl und die Qualität waren signifikant verbessert. Diese Ergebnisse würden für einen circadianen Einfluss auf die Spermien sprechen.

Der Einfluss der Uhrzeit auf Spermienqualität und -anzahl ist zu vernachlässigen, weil bei einer ICSI nur eine Samenzelle benötigt wird, welche direkt in die Eizelle eingeführt wird. Bei der IVF, dem Kryoeembryotransfer und der IUI werden die

Samenproben ebenfalls aufbereitet. Dabei werden die beweglichen von den unbeweglichen Spermien getrennt und nur die ersteren für eine weitere Behandlung verwendet. Bei der IUI wird das Ejakulat direkt in die Gebärmutterhöhle eingeführt. Bei IVF und Kryoeibiotransfer kommt es zu einer Befruchtung außerhalb des weiblichen Körpers. Der Embryo wird im Anschluss in die Gebärmutter eingesetzt.

In der aktuellen Literatur ist keine Erklärung für die Variation der SSR innerhalb der Eizellenentnahme zu finden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen diese Tatsache.

Es gibt keinen statistisch signifikanten Einfluss der Uhrzeit einer ART-Behandlung auf deren Outcome. Somit können die Eizellen zu jeder Uhrzeit entnommen werden.

5.2 Stärken und Schwächen der Studie

Ein Vorteil des Studiendesigns ist darin zu sehen, dass bereits eingangs geprüft wurde, ob die Gruppen über die gleichen Voraussetzungen verfügen. Ungleiche Gruppen würden die Ergebnisse verzerren. Die Folge wäre, dass lediglich der Einfluss der Beobachtungskriterien auf den Behandlungserfolg einer ART ermittelt werden kann. So wäre bspw. eine Untersuchung verzerrt, wenn an dieser vorrangig Patientinnen im Alter von über 40 Jahren teilgenommen hätten und diese Studie zusätzlich ausschließlich im Sommer stattgefunden hätte. Die Folge wäre, dass für den Sommer eine gesunkene SSR ermittelt worden wäre. Es zeigt sich also, dass eine Untersuchung ungleich verteilter Gruppen wenig Aufschluss über den Einfluss der Jahreszeit auf den ART-Outcome geben würden, weil die Ergebnisse der ungleich verteilten Gruppen geschuldet wären.

Als eine Stärke der vorliegenden Studie kann die Größe der ausgewerteten Zyklen genannt werden. Mit insgesamt 10.145 Zyklen gehört diese Studie zu den größten auf diesem Fachgebiet. Das zeigt auch die Teststärke bzw. die statistische Power mit einem Wert von über 0,9. Dadurch verringert sich die Wahrscheinlichkeit, dass eine falsche Nullhypothese zurückgewiesen wird. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass der Test tatsächlich signifikante Ergebnisse lieferte. Die meisten vergleichbaren Studien verfügten über wesentlich weniger ausgewertete Zyklen (Kirshenbaum et al. (2018), Rojansky et al. (2000), Xiao et al. (2018))

Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Studie ist der Untersuchungszeitraum. Dieser erstreckte sich über insgesamt 11 Jahre. Durch den langen Untersuchungszeitraum können Veränderungen der Beobachtungskriterien und deren Auswirkungen auf den Outcome der ART-Behandlung deutlich sichtbar gemacht werden. Variationen in den Faktoren würden sich summieren und das Ergebnis stark beeinflussen. Die meisten bisher angestellten Studien, welche sich mit dem Einfluss der Jahreszeit auf das ART-Ergebnis befassten, untersuchten einen Zeitraum von lediglich ca. 5 Jahren (Liu et al. (2019), Kirshenbaum et al. (2018), Rojansky et al. (2000), Xiao et al. (2018)). Die Daten des Zentrums sind besser interpretierbar. Da es mehrere Behandler und viele Fälle beinhaltet.

Die vorliegende Studie konnte zwar für den Kryoembryotransfer keine klinische Bedeutung der Jahreszeit in Bezug auf die Schwangerschaftsrate nachweisen, jedoch konnte gezeigt werden, dass für den frischen Embryotransfer und auch bei der frischen Insemination eine klinische Relevanz bestehen.

Die Betrachtung der signifikanten Ergebnisse, sollte vor dem Hintergrund der nachfolgend genannten Aspekte erfolgen.

Die Jahreszeit ist in Deutschland geprägt von Temperaturveränderungen, Niederschlag und Sonnenscheindauer. Diese Parameter wurden bei der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt. Dabei könnten sie die Variation des Zyklusausgangs der ART-Behandlung eventuell erklären.

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie über einen langen Zeitraum. Mögliche zusätzliche, störende Faktoren wurden nicht mitberücksichtigt.

Ein Datenvergleich der verschiedenen Studien zum Faktor Jahreszeit ist nur beschränkt möglich. Das Datum der Behandlungen variierte bei den vergleichbaren Studien im Vergleich zur vorliegenden Studie. Einige haben den Tag des Stimulationsbeginns, andere den Tag der Punktion und einige den Tag des Embryotransfers gewählt. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde der Tag des Embryotransfers bzw. der Tag der Insemination betrachtet. Die Wetterbedingung und

das Klima sind je nach geografischer Lage unterschiedlich und beschränken den Vergleich innerhalb dieser Studie.

Aus statistischer Sicht ist für eine statistische Signifikanz die Untersuchung einer ausreichend hohen Fallzahl Voraussetzung. Deshalb könnten die vorhandenen Signifikanzen der Jahreszeit und der Wochentage der hohen Fallzahl geschuldet sein.

Die Abhängigkeit ist auf einen positiven Chi Quadrat Tests zurückzuführen. Dagegen ist das Cramers V, welches die Effektstärke des Zusammenhangs beschreibt, relativ klein. In den meisten Fällen dieser Studie lag dieser Wert bei 0,05 und gilt somit als schwach. Die Abhängigkeit zwischen Jahreszeit und Outcome einer ART ist vorhanden, allerdings ist dieser Zusammenhang schwach.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von Jahreszeit, Wochentag und Uhrzeit auf den Outcome verschiedener ART-Behandlungen untersucht. Die retrospektive Datenanalyse wertete 10.145 Behandlungszyklen mit IVF/ICSI, IUI und KET des TFP Kinderwunschzentrum Wiesbaden über einen Zeitraum von 11 Jahren aus. Die Beobachtungskriterien der 3 Gruppen verfügten jeweils über vergleichbare Voraussetzungen.

Bei IVF/ICSI und IUI fand sich im Winter ein signifikanter Zusammenhang ($p=0,001$) ($p=0,018$) zwischen Jahreszeit und Zyklusausgang. Die mit dem Behandlungszeitpunkt zusammenhängende Geburtenrate blieb ohne Unterschiede. Schwangerschafts- und Geburtenrate der Zyklen mit Kryoembryotransfer blieben durch die Beobachtungskriterien ebenso unbeeinflusst.

Auch wenn die Einflüsse auf die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen sehr variabel und komplex sind, könnten die in dieser Studie ermittelten Daten darauf hinweisen, dass jahreszeitliche Temperaturschwankungen die Spermatogenese und die Spermienqualität beeinträchtigen und konsekutiv das Therapieergebnis beeinflussen. Hierzu passen auch die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse zur Schwangerschaftsrate des Kryoembryotransfers. Letztere sind unabhängig, da die Fertilisierung zu einem anderen Zeitpunkt stattfand.

Abgesehen von einer Tendenz zugunsten des Samstags fand sich bezüglich des Zyklus- oder Schwangerschafts-Outcome kein signifikanter Zusammenhang zum Wochentag. Wirtschaftliche Überlegungen zur Verringerung von Arbeitskosten am Wochenende könnten im Zusammenhang mit den in dieser Studie ermittelten positiven Tendenzen bezüglich der Schwangerschaftsrate am Samstag passen. Es könnte geschlossen werden, dass in einigen Fällen ein optimaler Ovulationszeitpunkt am Wochenende zur Vermeidung von Eizellentnahmen, Spermienaufbereitungen und Inseminationen auf die umliegenden Arbeitstage gelegt werden und somit ein ungünstiger Einfluss auf das Ergebnis entsteht.

Vor dem Hintergrund des Studiendesigns kann die betrachtete Tageszeit der IVF/ICSI als eingeschränkt betrachtet werden. Die Auswertung konnte keinen Zusammenhang zwischen Uhrzeit und Schwangerschaftseintritt aufzeigen.

7 Literaturverzeichnis

1. Schorsch M, Gomez R, Hahn T, Hoelscher-Obermaier J, Seufert R, Skala C. Success Rate of Inseminations Dependent on Maternal Age? An Analysis of 4246 Insemination Cycles. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013 Aug;73(8):808-811
2. Deutsches IVF-register, Jahresbericht 2009 <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/dirjb2020de.pdf>
3. Eshre 2010-2014 https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Die_AWMF/Arbeitskreis_Juristen/2015-11/AeJ_2015-11-14_Kentenich.pdf
4. Roenneberg T, Aschoff J. Annual rhythm of human reproduction: I. Biology, sociology, or both? *J Biol Rhythms.* 1990 Fall;5(3):195-216
5. Lam, David, and Jeffrey A. Miron. 1991. "Seasonality of Births in Human Populations." *Social Biology*, 38(1-2): 51-78
6. Oktem O, Urman B. Understanding follicle growth in vivo. *Hum Reprod.* 2010 Dec;25(12):2944-54
7. Brown GM (1992) Day-night rhythm disturbance, pineal function and human disease. *Horm Res* 37(3):105–111
8. Bender H.G., Diedrich K., Künzel W.: *Endokrinologie und Reproduktionsmedizin I* (2001) Urban & Fischer Verlag, München-Jena
9. Knight PG, Glister C. TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction.* 2006 Aug;132(2):191-206
10. Breckwoldt M., Kaufmann M., Pfeleiderer A.: *Gynäkologie und Geburtshilfe* (2007) Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York
11. Russell LD, Weiss T, Goh JC, Curl JL. The effect of submandibular gland removal on testicular and epididymal parameters. *Tissue Cell.* 1990;22(3):263-8
12. Ludwig M.: *Kinderwunschsprechstunde* (2015) Springer Medizin Verlag Heidelberg
13. Diedrich K.: *Reproduktionsmedizin* (2013) Springer Medizin Verlag Heidelberg
14. Homburg R, Hendriks ML, König TE, Anderson RA, Balen AH, Brincat M, Child T, Davies M, D'Hooghe T, Martinez A, Rajkhowa M, Rueda-Saenz R, Hompes P, Lambalk CB. Clomifene citrate or low-dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized multinational study. *Hum Reprod.* 2012 Feb;27(2):468-73

15. Filicori M, Cognigni GE, Taraborrelli S, Spettoli D, Ciampaglia W, de Fatis CT, Pocognoli P. Luteinizing hormone activity supplementation enhances follicle-stimulating hormone efficacy and improves ovulation induction outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Aug;84(8):2659-63
16. Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, Rosenthal NE. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Arch Gen Psychiatry.* 1989 Sep;46(9):823-33
17. Findeklee, S., Grewe, S. & Diedrich, K. Ovarielle Stimulation bei unerfülltem Kinderwunsch. *Gynäkologe* 54, 447–453 (2021).
<https://doi.org/10.1007/s00129-021-04785-6>
18. Suzuki M, Taniguchi T, Furihata R, et al. Seasonal changes in sleep duration and sleep problems: A prospective study in Japanese community residents. *PLoS One.* 2019;14(4):e0215345. Published 2019 Apr 18
19. Hardin TA, Wehr TA, Brewerton T, Kasper S, Berrettini W, Rabkin J, Rosenthal NE. Evaluation of seasonality in six clinical populations and two normal populations. *J Psychiatr Res.* 1991;25(3):75-87
20. Hasdemir PS, Kamali MB, Calik E, Ozcakir HT. A Comparison of Success Rates of Embryo Transfer on Weekdays and Weekends. *Int J Fertil Steril.* 2016 Apr-Jun;10(1):48-52
- 21.5 Weigert M, Feichtinger W, Kulin S, Kaali SG, Dorau P, Bauer P (2001) Seasonal influences on in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 18(11):598–602
22. Ben-Chetrit A, Senoz S, Greenblatt EM. In vitro fertilization programmed for weekday-only oocyte harvest: analysis of outcome based on actual retrieval day. *J Assist Reprod Genet.* 1997 Jan;14(1):26-31
23. Manheimer E, Zhang G, Udoff L, Haramati A, Langenberg P, Berman BM, Bouter LM. Effects of acupuncture on rates of pregnancy and live birth among women undergoing in vitro fertilisation: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008 Mar 8;336(7643):545-9
24. Miller N, Herzberger EH, Pasternak Y, Klement AH, Shavit T, Yaniv RT, Ghetler Y, Neumark E, Eisenberg MM, Berkovitz A, Shulman A, Wisner A. Does stress affect IVF outcomes? A prospective study of physiological and psychological stress in women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online.* 2019 Jul;39(1):93-101
25. Craig LB, Rubin LE, Peck JD, Anderson M, Marshall LA, Soules MR. Acupuncture performed before and after embryo transfer: a randomized controlled trial. *J Reprod Med.* 2014 May-Jun;59(5-6):313-20
26. Cagnacci, N. Maxia, A. Volpe Diurnal variations of semen quality in human males *Hum Reprod,* 14 (1999), pp. 106-109

27. Cagnacci A, Soldani R, Yen SS. Melatonin enhances cortisol levels in aged but not young women. *Eur J Endocrinol.* 1995 Dec;133(6):691-5
28. Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, Tamura I, Maekawa R, Sato S, Taketani T, Takasaki A, Reiter RJ, Sugino N. Importance of Melatonin in Assisted Reproductive Technology and Ovarian Aging. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 8;21(3):1135
29. Trussell J, Rodríguez G, Ellertson C. New estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception.* 1998 Jun;57(6):363-9
30. Xie, Min; Utzinger, Khyra Sarah; Blickenstorfer, Kerstin; Leeners, Brigitte (2018). Diurnal and seasonal changes in semen quality of men in subfertile partnerships. *Chronobiology international*, 35(10):1375-1384
31. Liu X, Bai H, Mol BW, Shi W, Gao M, Shi J. Seasonal variability does not impact in vitro fertilization success. *Sci Rep.* 2019 Nov 20;9(1):17185
32. Xiao Y, Wang M, Liu K. The influence of seasonal variations on in vitro fertilization and fresh/frozen embryo transfer: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Sep;298(3):649-654
33. Revelli A, La Sala GB, Gennarelli G, Scatigna L, Racca C, Massobrio M (2005) Seasonality and human in vitro fertilization outcome. *Gynecol Endocrinol* 21(1):12–17
34. Tomić J, Tomić V. Influence of seasonal variations on in-vitro fertilization success. *Coll Antropol.* 2011 Jun;35(2):543-6
35. Wunder DM, Limoni C, Birkhäuser MH; Swiss FIVNAT-Group. Lack of seasonal variations in fertilization, pregnancy and implantation rates in women undergoing IVF. *Hum Reprod.* 2005 Nov;20(11):3122-9
36. Liu X, Zhang W, Xu Y, Chu Y, Wang X, Li Q, Ma Z, Liu Z, Wan Y. Effect of vitamin D status on normal fertilization rate following in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019 Jul 18;17(1):59
37. Kirshenbaum M, Ben-David A, Zilberberg E, Elkan-Miller T, Haas J, Orvieto R. Influence of seasonal variation on in vitro fertilization success. *PLoS One.* 2018 Jul 5;13(7):e0199210
38. Rojansky N, Benshushan A, Meirsdorf S, Lewin A, Laufer N, Safran A (2000) Seasonal variability in fertilization and embryo quality rates in women undergoing IVF. *Fertil Steril* 74(3):476–481
39. Vandekerckhove F, Van der Veken H, Tilleman K, De Croo I, Van den Abbeel E, Gerris J, De Sutter P (2016) Seasons in the sun: the impact on IVF results one month later. *Facts Views Vis ObGyn* 8(2):75–83

40. Weigert M, Feichtinger W, Kulin S, Kaali SG, Dorau P, Bauer P (2001) Seasonal influences on in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 18(11):598–602
41. Stolwijk AM, Reuvers MJ, Hamilton CJ, Jongbloet PH, Hollanders JM, Zielhuis GA. Seasonality in the results of in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1994 Dec;9(12):2300-5
42. Abdelhamid MHM, Esquerre-Lamare C, Walschaerts M, Ahmad G, Mieusset R, Hamdi S, Bujan L. Experimental mild increase in testicular temperature has drastic, but reversible, effect on sperm aneuploidy in men: A pilot study. *Reprod Biol.* 2019 Jun;19(2):189-194
43. Levine R.J. , R.M. Mathew, C.B. Chenault, et al. Differences in the quality of semen in outdoor workers during summer and winter *N Engl J Med*, 323 (1990), pp. 12-16
44. Andolz, P. , A. Bielsa, A. Andolz Circannual variation in human semen parameters *Int J Androl*, 24 (2001), pp. 266-271
45. Levitas E, Lunenfeld E, Weisz N, Friger M, Har-Vardi I (2013) Seasonal variations of human sperm cells among 6455 semen samples: a plausible explanation of a seasonal birth pattern. *Am J Obstetr Gynecol* 208(5):406.e401–406.e406
46. Chemineau, P. , D. Guillaume, M. Migaud, J.C. Thiery, M.T. Pellicer-Rubio, B. Malpoux Seasonality of reproduction in mammals: intimate regulatory mechanisms and practical implications *Reprod Domest Anim*, 43 (Suppl 2) (2008), pp. 40-47
47. Liu YX. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2010. Temperature control of spermatogenesis and prospect of male contraception; pp. 730–755
48. Wood S, Quinn A, Troupe S, Kingsland C, Lewis-Jones I (2006) Seasonal variation in assisted conception cycles and the influence of photoperiodism on outcome in in vitro fertilization cycles. *Hum Fertil* 9(4):223–229
49. Cagnacci A, Elliott JA, Yen SS. Amplification of pulsatile LH secretion by exogenous melatonin in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 Jul;73(1):210-2
50. Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, Tamura I, Maekawa R, Sato S, Taketani T, Takasaki A, Reiter RJ, Sugino N. Importance of Melatonin in Assisted Reproductive Technology and Ovarian Aging. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 8;21(3):1135
51. Eryilmaz OG, Devran A, Sarikaya E, Aksakal FN, Mollamahmutoğlu L, Cicek N. Melatonin improves the oocyte and the embryo in IVF patients with sleep disturbances, but does not improve the sleeping problems. *J Assist Reprod Genet.* 2011 Sep;28(9):815-20

52. Kauppila A, Kivelä A, Pakarinen A, Vakkuri O. Inverse seasonal relationship between melatonin and ovarian activity in humans in a region with a strong seasonal contrast in luminosity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987 Nov;65(5):823-8
53. Kurlansik SL, Ibay AD. Seasonal affective disorder. *Am Fam Physician.* 2012 Dec 1;86(11):1037-41
54. Zhao J, Huang X, Xu B, Yan Y, Zhang Q, Li Y. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16:13
55. Rudick B, Ingles S, Chung K, Stanczyk F, Paulson R, Bendikson K (2012) Characterizing the influence of vitamin D levels on IVF outcomes. *Hum Reprod* 27(11):3321–3327
56. Neville G, Martyn F, Kilbane M, O'Riordan M, Wingfield M, McKenna M, McAuliffe FM. Vitamin D status and fertility outcomes during winter among couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016 Nov;135(2):172-176
57. Baker HW, Burger HG, de Kretser DM, Lording DW, McGowan P, Rennie GC. Factors affecting the variability of semen analysis results in infertile men. *Int J Androl.* 1981 Dec;4(6):609-22
58. Centola GM, Eberly S. Seasonal variations and age-related changes in human sperm count, motility, motion parameters, morphology, and white blood cell concentration. *Fertil Steril.* 1999 Nov;72(5):803-8
59. Pekcan MK, Sarıkaya E, Tokmak A, İnal HA, Yılmaz N. Relationship between seasons and pregnancy rates during intrauterine insemination. A historical cohort. *Sao Paulo Med J.* 2019 Oct 31;137(4):379-383
60. Shimomura Y, Shin T, Osaka A, Inoue Y, Iwahata T, Kobori Y, Ide H, Soh S, Okada H. Comparison between semen parameters in specimens collected early in the morning and in the evening. *Syst Biol Reprod Med.* 2020 Apr;66(2):147-150
61. Feichtinger M, Karlström PO, Olofsson JI, Rodriguez-Wallberg KA. Weekend-free scheduled IVF/ICSI procedures and single embryo transfer do not reduce live-birth rates in a general infertile population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017 Dec;96(12):1423-1429
62. Tremellen KP, Lane M. Avoidance of weekend oocyte retrievals during GnRH antagonist treatment by simple advancement or delay of hCG administration does not adversely affect IVF live birth outcomes. *Hum Reprod.* 2010 May;25(5):1219-24

8 Anhang

Jahreszeiten IVF/ICSI

	Winter	Frühling	Sommer	Herbst	Gesamt	p-Wert
Anzahl	1805	1923	1961	2098	7742	-
Alter Frau (Jahre)	35±4,7	3±4,51	35,4±4,51	35,2±4,58	35,3±4,56	0,95
Alter Mann (Jahre)	38,4±6,1	38,46±5,75	38,61±5,86	38,37±5,81	38,5±5,83	0,51
BMI Frau (kg/m ²)	23,8±4,7	23,81±8,09	23,85±7,71	23,64±4,67	23,75±7,13	0,26
Gonadotropine Gesamtdosis (IU)	1666,8 ±866,7	1900,36 ±929,43	1895,29 ±902,96	1872,21 ±899,22	1886,45 ±912,05	0,33
Anzahl der gewonnenen Eizellen	8,91±5,13	9,03±5,03	8,96±4,97	9,18±5,3	9±5,1	0,56
Anzahl der fertilisierten Eizellen	6,1±3,65	6,1±3,73	6,07±3,66	6,14±3,88	6,1±3,7	0,058
Befruchtungsrate IVF	75,4±20,2	73,5±21,5	73,5±20,7	72,1±20,6	73,6±20,7	0,17
Befruchtungsrate ICSI	70,1±20,3	69,2±20,7	69,1±20,9	68,2±20,2	69,1±20,8	0,2
Stimulationsdauer (in Tagen)	9,5±2,43	9,68±2,63	9,61±2,32	9,52±2,56	9,57±2,49	0,9
Anzahl der transferierten Embryonen	2±0,5	2,06±0,56	2,06±0,56	2,06±0,56	2,06±0,55	0,83
Protokoll: Antagonisten (%)	1407(78)	1604(83,4)	1624(84,8)	1770(84,4)	6405(82,7)	<0,001
Langes (%)	134(7,4)	180(9,4)	161(8,4)	137(6,5)	612(7,9)	
Short (%)	264(14,6)	139(7,2)	131(6,8)	191(9,1)	725(9,4)	
Hauptindikation: Männlich (%)	1003(55,6)	1106(57,8)	1082(56,5)	1204(57,4)	4395(56,8)	0,45
Weiblich (%)	313(17,3)	329(17,1)	351(18,3)	353(16,8)	1346(17,4)	
Idiopathisch (%)	136(7,5)	137(7,1)	155(8,1)	178(8,5)	606(7,8)	
Beide Geschlechter (%)	353(19,6)	351(18,3)	328(17,1)	363(17,3)	1395(18)	
Schwangerschaften (%)	722(40)	672(34,9)	645(33,7)	753(35,9)	2792(36,1)	<0,001
Geburten (%)	528(73,1)	517(76,9)	485(75,2)	562(74,6)	2092(74,9)	0,43
Aborte (%)	194(10,7)	155(8,1)	160(8,4)	191(9,1)	700(9)	0,021

Tabelle 2: Vergleich aller Prädiktoren, Schwangerschaften, Geburten und Aborte der Jahreszeiten der IVF/ICSI Zyklen

Jahreszeiten IUI

	Winter	Frühling	Sommer	Herbst	Gesamt	p-Wert
Anzahl	388	378	408	440	1614	-
Alter Frau (Jahre)	34,9±4,7	34,75±4,7	34,21±4,4	35,41±4,78	34,83±4,7	0,005
Alter Mann (Jahre)	38,3±6,4	37,8±5,6	37±5,8	38,2±6,2	37,8±6	0,004
BMI Frau (kg/m ²)	23,39±4,49	23,51±4,42	23,47±4,64	23,6±4,73	23,5±4,57	0,86
Gonadotropine Gesamtdosis (IU)	329,74 ±478,6	291,71± 369,4	227,03± 331,7	211,56± 307,5	262,64± 377,9	0,001
Stimulationsdauer (in Tagen)	8,44±4	8,79±5,3	7,91±4,04	7,45±3,5	8,12±4,3	0,001
Hauptindikation:						0,51
Männlich (%)	130(33,5)	139(36,8)	164(40,2)	176(40)	609(37,7)	
Weiblich (%)	75(19,3)	72(19)	83(20,3)	81(18,4)	311(19,3)	
Idiopathisch (%)	117(30,2)	113(29,9)	107(26,2)	128(29,1)	465(28,8)	
Beide Geschlechter (%)	66(17)	54(14,3)	54(13,2)	55(12,5)	229(14,2)	
Schwangerschaften (%)	70(18)	43(11,4)	59(14,5)	50(11,4)	222(13,8)	0,018
Geburten (%)	47(67,1)	25(58,1)	32(54,2)	35(70)	139(62,6)	0,27
Aborte (%)	23(5,9)	18(4,8)	27(6,6)	15(3,4)	83(5)	0,14

Tabelle 5: Vergleich aller Prädiktoren, Schwangerschaften, Geburten und Aborte der Jahreszeiten der IUI Zyklen

Jahreszeiten KET

	Winter	Frühling	Sommer	Herbst	Gesamt	p-Wert
Anzahl	204	158	192	235	789	-
Alter Frau (Jahre)	34,61±4,26	34,71±4,09	34,45±3,98	34,77±4,02	34,64±4,09	0,9
Alter Mann (Jahre)	38,45±6,26	38,82±5,55	38,85±5,91	39,45±6,39	38,91±6,09	0,54
BMI Frau (kg/m ²)	22,95±4,2	22,79±4,14	22,67±3,5	22,75±4,42	22,79±4,1	0,9
Gonadotrope Gesamtdosis (IU)	396,31±388,15	404,52±391,61	371,39±397,89	371,38±396,23	384,19±293,17	0,6
Stimulationsdauer (In Tagen)	10,49±2,82	10,91±3,12	10,43±3,14	10,22±3,07	10,48±3,04	0,39
Anzahl der transferierten Embryonen	1,88±0,56	1,85±0,49	1,9±0,52	1,87±0,54	1,87±0,53	0,6
Hauptindikation:						0,6
Männlich (%)	117(57,4)	84(53,2)	101(52,6)	122(51,9)	424(53,7)	
Weiblich (%)	32(15,7)	26(16,5)	33(17,2)	31(13,2)	122(15,5)	
Idiopathisch (%)	11(5,4)	7(4,4)	5(2,6)	10(4,3)	33(4,2)	
beide Geschlechter (%)	44(21,6)	41(25,9)	53(27,6)	72(30,6)	210(26,6)	
Schwangerschaften (%)	56(27,5)	51(32,3)	46(24)	64(27,2)	217(27,5)	0,39
Geburten (%)	36(64,3)	38(74,5)	27(58,7)	42(65,6)	143(65,9)	0,42
Aborte (%)	20(9,8)	13(8,2)	19(9,9)	22(9,4)	74(9,4)	0,95

Tabelle 8: Vergleich aller Prädikatoren, Schwangerschaften, Geburten und Aborte der Jahreszeiten der Kryoeibryotransfer Zyklen

Wochentage IVF/ICSI

	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Gesamt	p-Wert
Anzahl	1437	1174	1313	1239	701	1878	7742	-
Alter Frau (Jahre)	35,33 ±4,63	35,47 ±4,55	35,13 ±4,55	35,32 ±4,5	35,72 ±4,78	35,12 ±4,46	35,3 ±4,56	0,28
Alter Mann (Jahre)	38,49 ±5,83	38,64 ±5,92	38,44 ±5,85	38,49 ±5,9	38,63 ±5,93	38,41 ±5,68	38,5 ±5,83	0,78
BMI Frau (kg/m ²)	23,78 ±4,89	23,89 ±9,91	23,72 ±8,81	23,53 ±4,48	23,93 ±4,84	23,72 ±7,5	23,75 ±7,14	0,22
Gonadotropine	1899,99 ±941	1885,76 ±913	1841,99 ±893	1877,99 ±897	1991,69±1019	1874,57±869	1886,45 ±912	0,07
Gesamtosis (IU)	8,7±5,2	8,5±4,9	9,6±5,1	9±5,1	7,5±4,5	9,8±5,2	9±5,1	0,001
Anzahl der gewonnenen Eizellen	5,9±3,8	5,7±3,7	6,5±3,6	5,9±3,7	4,77±3,1	6,8±3,8	6,1±3,7	0,001
Anzahl der fertilisierten Eizellen	75±20,9	72,7±21	73,4±20,3	71,8±21,9	71,1±22,4	75,4±19,1	73,6±20,6	0,21
Befruchtungsrate IVF	69,2±21,9	68,2±21,3	69,8±19,8	67,5±20,8	67±22,8	70,9±19,4	69,1±20,8	0,001
Befruchtungsrate ICSI	9,49±2,71	9,44±2,33	9,56±2,59	9,39±2,3	9,78±2,53	9,77±2,34	9,57±2,49	0,001
Stimulationsdauer (in Tagen)	2,07±0,56	2,05±0,56	2,08±0,53	2,05±0,55	2,02±0,6	2,08±0,53	2,06±0,55	0,08
Anzahl der transferierten Embryonen	104(7,2)	87(7,4)	100(7,6)	106(8,6)	61(8,7)	154(8,2)	612(7,9)	0,12
Protokoll: Langes (%)	1165(81,1)	973(82,9)	1098(83,6)	1023(82,6)	578(82,5)	1568(83,5)	6405(82,7)	
Antagonisten (%)	168(11,7)	114(9,7)	115(8,8)	110(8,9)	62(8,8)	156(8,3)	725(9,4)	
Short (%)								
Hauptindikation: Männlich (%)	826(57,5)	645(54,9)	758(57,7)	687(55,4)	391(55,8)	1088(57,9)	4395(56,8)	0,21
Weiblich (%)	250(17,4)	201(17,1)	232(17,7)	234(18,9)	128(18,3)	301(16)	1346(17,4)	
Idiopathisch (%)	132(9,2)	96(8,2)	84(6,4)	94(7,6)	58(8,3)	142(7,6)	606(7,8)	
beide Geschlechter (%)	229(15,9)	232(19,8)	239(18,2)	224(18,1)	124(17,7)	347(18,5)	1395(18)	
Schwangerschaften (%)	475(33,1)	424(36,1)	492(37,5)	445(35,9)	228(32,5)	728(38,8)	2792(36,1)	0,005
Geburten (%)	355(74,7)	317(74,8)	367(74,6)	328(73,7)	179(78,5)	546(75)	2092(74,9)	0,86
Aborte (%)	120(8,4)	107(9,1)	125(9,5)	117(9,4)	49(7)	182(9,7)	700(9)	0,31

Tabelle 11: Vergleich aller Prädikatoren, Schwangerschaften, Geburten und Aborte der Wochentage der IVF/ICSI Zyklen

Wochentage IUI

	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Gesamt	p-Wert
Anzahl	396	181	296	224	329	188	1614	-
Alter Frau (Jahre)	35,04±4,63	34,72±4,58	34,6±4,88	34,78±4,52	34,92±4,72	35,05±4,39	34,83±4,7	0,92
Alter Mann (Jahre)	37,78±5,57	37,45±5,76	37,57±6,05	37,82±5,75	37,99±5,85	37,63±5,5	37,8±6	0,89
BMI Frau (kg/m ²)	23,56±4,65	23,84±4,54	23,48±4,45	23,25±4,71	23,37±4,4	23,61±4,77	23,5±4,57	0,59
Gonadotropine	286,47	237,03	296,2	199,73	277,7	229,9	262,6	0,56
Gesamtdosis (IU)	±406,57	±250,28	±412,2	±218,4	±464,9	±316,6	±377,9	
Stimulationsdauer (In Tagen)	8,6±4,7	8,11±3,47	8,39±4,56	7,37±2,67	8,38±4,86	7,02±3,23	8,12±4,2	0,001
Hauptindikation:								0,95
Männlich (%)	145(36,6)	68(37,6)	117(39,5)	80(35,7)	131(39,8)	68(36,2)	609(37,7)	
Weiblich (%)	82(20,7)	32(17,7)	56(18,9)	40(17,9)	64(19,5)	37(19,7)	311(19,3)	
Idiopathisch (%)	104(26,3)	54(29,8)	83(28)	70(31,3)	95(28,9)	59(31,4)	465(28,8)	
Beide Geschlechter (%)	65(16,4)	27(14,9)	40(13,5)	34(15,1)	39(11,9)	24(12,8)	229(14,2)	
Schwangerschaft (%)	55(13,9)	21(11,6)	47(15,9)	26(11,6)	44(13,4)	29(15,4)	222(13,8)	0,67
Geburten (%)	29(52,7)	16(76,2)	25(53,2)	16(61,5)	32(72,7)	21(72,4)	139(62,6)	0,12
Aborte (%)	26(6,6)	5(2,8)	22(7,4)	10(4,5)	12(3,6)	8(4,2)	83(5)	0,067

Tabelle 14: Vergleich aller Prädikatoren, Schwangerschaften, Geburten und Aborte der Wochentage der IUI Zyklen

Wochentage KET

	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Gesamt	p-Wert
Anzahl	181	117	126	99	164	102	789	-
Alter Frau (Jahre)	34,44±3,93	34,21±3,77	34,91±4,14	34,34±4,12	34,97±4,31	34,91±4,22	34,64±4,09	0,24
Alter Mann (Jahre)	38,8±6,06	38,79±5,79	38,93±5,97	38,39±6,85	39,51±5,9	38,82±6,08	38,91±6,09	0,69
BMI Frau (kg/m ²)	22,99±3,89	22,99±4,82	22,65±3,88	22,77±4,31	22,52±3,73	22,83±4,26	22,79±4,1	0,61
Gonadotropine Gesamtdosis (IU)	430,55±451,21	334,3±314,86	358,67±310,99	455,36±502,38	369,4±351,22	323,53±354,61	384,19±393,17	0,29
Stimulationsdauer (In Tagen)	10,5±3	10,36±2,93	10,76±3,54	10,61±3,08	10,35±2,87	10,22±2,82	10,48±3,04	0,91
Anzahl der transferierten Embryonen	1,91±0,5	1,82±0,54	1,92±0,58	1,88±0,55	1,86±0,51	1,84±0,52	1,87±0,53	0,32
Hauptindikation:								0,27
Männlich (%)	96(53)	59(50,4)	64(50,8)	63(63,6)	89(54,3)	53(52)	424(53,7)	
Weiblich (%)	30(16,6)	19(16,2)	19(15,1)	11(11,1)	25(15,2)	18(17,6)	122(15,5)	
Idiopathisch (%)	11(6,1)	2(1,7)	5(4)	6(6,1)	9(5,5)	0(0)	33(4,2)	
Beide Geschlechter (%)	44(24,3)	37(31,6)	38(30,2)	19(19,2)	41(25)	31(30,4)	210(26,6)	
Schwangerschaften (%)	44(24,3)	32(27,4)	38(30,2)	25(25,3)	45(27,4)	33(32,4)	217(27,5)	0,73
Geburten (%)	25(56,8)	23(71,9)	22(57,9)	20(80)	32(71,1)	21(63,6)	143(65,9)	0,3
Aborte (%)	19(10,5)	9(7,7)	16(12,7)	5(5,1)	13(7,9)	12(11,8)	74(9,4)	0,35

Tabelle 17: Vergleich aller Prädiktoren, Schwangerschaften, Geburten und Aborte der Wochentage der Kryoeembryotransfer Zyklen

Uhrzeit IVF/ICSI

	Vormittag 7-10 Uhr	Mittag 10-13 Uhr	Nachmittag >13 Uhr	Gesamt	p-Wert
Anzahl	2067	1511	159	3737	-
Alter Frau (Jahre)	35,41±4,41	35,34±4,49	35,19±5,58	35,38±4,45	0,89
Alter Mann (Jahre)	38,63±5,81	38,66±6,14	38,45±6,02	38,64±5,95	0,88
BMI Frau (kg/m ²)	24,07±9,66	23,95±8,15	23,92±4,6	24,02±8,93	0,6
Gonadotrope Gesamtdosis (IU)	1884,16±904,84	1852,32±860,48	1876,04±865,22	1871,11±885,88	0,91
Anzahl der gewonnenen Eizellen	9,64±5,4	9,92±5,7	10,31±6,12	9,78±5,55	0,3
Anzahl der fertilisierten Eizellen	6,49±3,94	6,54±4,16	6,68±4,31	6,52±4,04	0,56
Befruchtungsrate IVF	73,6±21,9	72,9±20,6	75,8±24,2	73,4±21,5	0,48
Befruchtungsrate ICSI	68,1±20,7	66,2±21,1	64,9±22,9	67,2±20,2	0,03
Stimulationsdauer (in Tagen)	9,52±2,4	9,45±2,29	9,49±2,17	9,49±2,35	0,23
Anzahl der transferierten Embryonen	1,99±0,56	1,96±0,54	1,98±0,54	1,98±0,55	0,99
Protokoll:					0,74
Langes (%)	87(4,2)	57(3,8)	4(2,5)	148(4)	
Antagonisten (%)	1700(82,2)	1253(82,9)	130(81,8)	3083(82,5)	
Short (%)	280(13,5)	201(13,3)	25(15,7)	506(13,5)	
Hauptindikation:					0,49
Männlich (%)	1127(54,5)	774(51,2)	82(51,6)	1983(53,1)	
Weiblich (%)	355(17,2)	285(18,9)	34(21,4)	674(18)	
Idiopathisch (%)	168(8,1)	135(8,9)	13(8,2)	316(8,5)	
Beide Geschlechter (%)	417(20,2)	317(21)	30(18,9)	764(20,4)	
Schwangerschaften (%)	765(37)	549(36,3)	50(31,4)	1364(36,5)	0,37
Geburten (%)	565(73,9)	398(72,5)	37(74)	1000(73,3)	0,85
Aborte (%)	200(9,7)	151(10)	13(8,2)	364(9,7)	0,76

Tabelle 20: Vergleich aller Prädikatoren, Schwangerschaften, Geburten und Aborte der Uhrzeit der IVF/ICSI Zyklen

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Beteiligten danken, die bei der Erstellung dieser Dissertation mitgewirkt haben.

Ich bedanke mich bei und für die Überlassung des Themas, sowie die engagierte Betreuung und Unterstützung in allen Phasen der Erstellung der vorliegenden Dissertation danken.

Des Weiteren danke ich herzlich allen Mitarbeitern des Kinderwunschzentrum TFP Wiesbaden, die mir bei der Datenerhebung behilflich waren.

Für die statistische Betreuung und fachkundige Unterstützung möchte ich mich bei und allen Mitarbeitern des Instituts für Statistik des Universitätsklinikums Mainz bedanken.

Zum Schluss möchte ich mich ganz besonders bei meiner Familie für ihre vielfältige Unterstützung bedanken. Sie haben mir immer wieder die nötige Kraft und Zuversicht gegeben, um die Dissertation fertigzustellen.

10 Lebenslauf