

Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz

Langenbeckstraße 1

55131 Mainz

Beurteilung der Embryonenqualität bei Maßnahmen der assistierten Reproduktion

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der

Medizin

der Universitätsmedizin

der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Liset Hosman

aus

Grevenbroich

Mainz, 2026

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Philipp Drees (Univ.-Prof. Dr. P.D.)

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Christine Skala (Prof. Dr. med. C.S.)

2. Gutachter: PD Dr. Anne-Sophie Heimes (PD. Dr. med. A. H.)

Tag der Promotion: 12.08.2026

Nachnutzungslizenz:

CC BY-ND-4.0

Für alle Mütter. Mütter von gesunden Kindern und von kranken Kindern. Mütter, die es lieben Mutter zu sein und jene, die sich damit schwertun. Mütter, die Kinder verloren haben und Mütter, deren Kinder nicht ihre leiblichen Kinder sind. Für die, die sich danach sehnen endlich Mutter zu werden und für die, die es überraschend wurden. Für jene, deren sehnlichster Wunsch, nach einem beschwerlichen Weg in Erfüllung geht und für die, die für immer nur im Herzen eine Mutter sein werden. Und nicht zuletzt: für meine Mutter, die mir jeden Tag zeigt, was bedingungslose Liebe und Unterstützung bedeuten.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Die Bedeutung der Kinderwunschtherapie	1
1.2 Eine Einführung in die reproduktionsmedizinischen Behandlungen.....	2
1.3 Eine Einführung in das Thema der Arbeit.....	3
2 Grundlagen.....	5
2.1 Der weibliche Zyklus.....	5
2.2 IVF/ICSI Stimulationsbehandlung (Protokolle und Monitoring).....	7
2.3 Die Follikelpunktion.....	9
2.4 Befruchtung und Kultur.....	10
2.5 Die Kryokonservierung.....	11
2.5.1 Der deutsche Mittelweg.....	12
2.5.2 Zyklusformen in Kryozyklen.....	12
3 Literaturdiskussion.....	14
3.1 Vergleich von Kryo- und Frischzyklen.....	15
3.2 Single-Embryo-Transfer (SET) vs. Double-Embryo-Transfer (DET).....	16
3.3 Tag 3 Transfer vs. Tag 5 Transfer.....	17
3.4 Einfluss des Auftages (0 oder 1) der Vorkerne auf die Entwicklung einer Blastozyste oder Schwangerschaft.....	17
3.5 Einfluss des Vitrifikationstages (5 oder 6) einer Blastozyste auf die Entwicklung einer Schwangerschaft im Kryozyklus.....	18
3.6 Eizellreifung.....	18
3.7 Fertilisierung und Entwicklung des Embryos.....	21
3.8 Implantation.....	22
3.9 Embryoqualität.....	25
3.10 Zusammenfassende Beurteilung der Literaturdiskussion.....	32
4 Material und Methoden.....	33

4.1	PatientInnenkollektiv	33
4.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	34
4.3	Embryonenbewertung.....	34
4.4	Datenübermittlung.....	37
4.5	Datenauswertung.....	37
5	Ergebnisse.....	39
5.1	Deskriptive Statistik und Häufigkeitsverteilung im Allgemeinen.....	39
5.1.1	Analyse der Blastozysten-/ Embryonenqualität (gemäß Absatz 3.9) von Tag 5 Embryonentransferen und Schwangerschaftsrate.....	42
5.1.2	Vergleich der Schwangerschaftsraten der bestbenoteten Tag 3 Transfere vs. Tag 5 Transfere	51
5.2	Hauptfragestellungen.....	52
5.2.1	H ₀₁ = Je höher die Embryonenqualität, desto höher die Schwangerschaftsrate 52	
5.2.2	H ₀₂ = Gleiche Embryonenqualitäten führen in Kryo-Zyklen zu einer besseren Schwangerschaftsrate als in Frischzyklen.....	54
5.3	Nebenfragestellungen.....	55
5.3.1	N ₀₁ = Vorkernaufbau an Tag 0 oder Tag 1 führen zu vergleichbaren Schwangerschaftsraten.	55
5.3.2	N ₀₂ = Vorkernaufbau an Tag 0 zeigt bessere Chancen eine Blastozyste zu bilden als Aufbau an Tag 1.....	56
5.3.3	N ₀₃ =Blastozysten ET führt unabhängig vom Einfriertag (Tag 5 vs. Tag 6) zu gleich guter Schwangerschaftsrate.....	57
5.3.4	N ₀₄ : Morula-Embryonentransfere an Tag 5 führen nicht zu einer Schwangerschaft.	60
6	Diskussion	61
7	Zusammenfassung	67
8	Literaturverzeichnis.....	69
9	Anhang	71
10	Danksagung.....	72
11	Tabellarischer Lebenslauf.....	73

Abkürzungsverzeichnis

“ART”	Assistiert Reproduktive Technik
“ESchG”	Embryonenschutzgesetz
“IUI”	Intrauterine Insemination
“IVF”	In-Vitro-Fertilisation
“ICSI”	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
„LH“	Luteinisierendes Hormon
„FSH“	Follikelstimulierendes Hormon
„GnRH“	Gonadotropin-Releasing-Hormon
„β-HCG“	Humanes Choriongonadotropin
“SET”	Single Embryo Transfer
“DET”	Double Embryo Transfer
“TET”	Triple Embryo Transfer
“ESchG”	Embryonenschutzgesetz
“cAMP”	Cyklisches Adenosinmonophosphat
„DIR“	Deutsches IVF Register
„PCO“	Polyzystisches-Ovar-Syndrom
„KIR“	Killerzell-Immunglobulin-like-Rezeptor
„VZO“	Verkehr zum optimalen Zeitpunkt
„RCT“	Randomisierte Kontrollierte Studie
„BZ“	Blastozyste

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der Behandlungszyklen 1982-2021	1
Abbildung 2: Die Hypothalamus-/ Hypophysen-Achse.....	5
Abbildung 3 Das Agonistenprotokoll	8
Abbildung 4: Das Antagonistenprotokoll	8
Abbildung 5: Die Follikelpunktion	9
Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Alter und Schwangerschafts-/ Geburten-/ Abortrate	15
Abbildung 7: Geburtenrate SET/ DET	16
Abbildung 8: Reifestadien von Follikeln	19
Abbildung 9: Meiotische Kompetenz in Zusammenhang mit Follikelreifestadium	20
Abbildung 10: Migration des Embryos durch die Tuba uterina	22
Abbildung 11: Blastozystenbildung	23
Abbildung 12: Implantation.....	23
Abbildung 13: Acht-Zeller A.....	26
Abbildung 14: Drei-Zeller C.....	26
Abbildung 15: Neun-Zeller C.....	27
Abbildung 16: Zehn-Zeller C	27
Abbildung 17: Acht-Zeller D	27
Abbildung 18: Acht-Zeller B.....	27
Abbildung 19: Gardner and Schoolcraft Classification System.....	28
Abbildung 20: Frühe Blastozyste.....	28
Abbildung 21: beginnende Blastozyste	29
Abbildung 22: vollständige Blastozyste	29
Abbildung 23: expandierte Blastozyste	30
Abbildung 24: schlüpfende Blastozyste.....	30
Abbildung 25: geschlüpfte Blastozyste.....	31
Abbildung 26: Bedeutung der Embryonenqualität für Tag 3 Transfere	52
Abbildung 27: Bedeutung der Embryonenqualität für Tag 5 Transfere	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beurteilungsrangfolge für Tag 3 Transfer, Die Beschreibung umfasst die Zellzahlen 4-12 und die Zellentwicklung (A-D).....	36
Tabelle 2: Punktevergabe im Vergleich zum BZ-Scoring nach Gardner and Schoolcraft.....	37
Tabelle 3 Schwangerschaftsraten in Kryo- und Frischzyklen abhängig vom Transfertag	40
Tabelle 4: Tag 5 ET, Zusammenhang Qualitätsstufe und Schwangerschaftsrate	43
Tabelle 5: Tag 5 ET, Zusammenhang Qualitätsstufe/ AA und Schwangerschaftsrate	44
Tabelle 6: Tag 5 ET, Zusammenhang Qualitätsstufe, BB und Schwangerschaftsrate	44
Tabelle 7: Tag 5 ET, Zusammenhang Qualitätsstufe, CC und Schwangerschaftsrate	44
Tabelle 8: Tag 5 ET, Zusammenhang AA, AB, BB und Schwangerschaftsrate.....	44
Tabelle 9: Tag 5 ET, SET, Zusammenhang Qualitätsstufe, AA und Schwangerschaftsrate .	45
Tabelle 10: Tag 5 ET, SET, Zusammenhang Qualitätsstufe, AB und Schwangerschaftsrate	46
Tabelle 11: Tag 5 ET, SET, Zusammenhang Qualitätsstufe, BB und Schwangerschaftsrate	46
Tabelle 12: Tag 5 ET, DET, Zusammenhang Qualitätsstufe, AA und Schwangerschaftsrate	47
Tabelle 13: Tag 5 ET, DET, Zusammenhang Qualitätsstufe, BB und Schwangerschaftsrate	48
Tabelle 14: Tag 3 ET, Zusammenhang Zellzahl und Schwangerschaftsrate.....	49
Tabelle 15: Tag 3 ET, Zusammenhang morphologische Beurteilung und Schwangerschaftsrate.....	49
Tabelle 16: Tag 3 ET, SET, Zusammenhang Zellzahl und Schwangerschaftsrate.....	50
Tabelle 17: Vergleich SET Tag 3 vs. Tag 5 Bestnoten und Schwangerschaftsrate.....	51
Tabelle 18: Vergleich DET, Tag 3 vs. Tag 5 Bestnote und Schwangerschaftsrate	51
Tabelle 19: SET und DET, Tag 3 vs. Tag 5 Bestnote und Schwangerschaftsrate	51
Tabelle 20: Logistische Regression: Rangfolge der Punkte/ Schwangerschaftsrate (Tag 3 Transfer).....	54
Tabelle 21: Logistische Regression: Punktwert/ Schwangerschaftsrate(Tag 5 Transfer).....	54
Tabelle 22: Logistische Regression: Punktwert plus Kryo-/ Frischzyklus (Tag 3 Transfer) ...	54
Tabelle 23: Logistische Regression: Punktescoreplus Kryo-/ Frischzyklus (Tag 5 Transfer)	55
Tabelle 24: Schwangerschaftsrate der Kryozyklen abhängig von Vorkernaufautag (Tag 0/1)	56
Tabelle 25: Chi-Quadrattest: Auftautag (Tag 0/1) und Schwangerschaftseintritt (Kryozyklen)	56
Tabelle 26: Blastozystenbildungsrate in Abhängigkeit vom Auftautag der Vorkerne (Tag 0/1) im Kryozyklus	57
Tabelle 27: Chi-Quadrattest: Vorkernauftau (Tag 0/1) und Blastozystenbildungsrate im Kryozyklus.....	57
Tabelle 28: Schwangerschaftsraten (Tag 5 SET, Kryozyklus) in Abhängigkeit vom Einfriertag (Tag 5/6).....	58

Tabelle 29: Chi-Quadrat-test: Schwangerschaftsraten (Tag 5 SET, Kryozyklus) und Einfriertag (Tag 5/6).....	58
Tabelle 30: Schwangerschaftsrate (Tag 5 DET, Kryozyklus und Einfriertag (Tag 5/6)).....	59
Tabelle 31: Chi-Quadrat-test: Schwangerschaftsrate (Tag 5 DET, Kryozyklus) und Einfriertag (Tag 5/6).....	59

1 Einleitung

1.1 Die Bedeutung der Kinderwunschtherapie

Mit der Geburt von Louise Brown, dem ersten außerhalb des menschlichen Körpers gezeugten Kindes im Jahr 1978 erlangte die Reproduktionsmedizin und Endokrinologie weltweit Aufmerksamkeit.[2]

Mit der Einführung reproduktionsmedizinischer Maßnahmen boten sich Menschen mit unerfülltem Kinderwunsch neue Möglichkeiten auf dem Weg zum Wunschkind. Die Etablierung dieser Behandlungsmethoden schaffte auch gesellschaftlich einen neuen Diskurs und bot betroffenen Menschen eine Plattform. Die ungewollte Kinderlosigkeit tritt in den letzten Jahrzehnten immer mehr aus dem Schatten des Tabus und rückt in die Mitte der Gesellschaft. Die Ursachen für Infertilität und Sterilität sind vielfältig, ob primär oder sekundär, im männlichen oder weiblichen Geschlecht gelegen, ob infektiöser, anatomischer, genetischer oder hormoneller Genese.

Im unten dargestellten Säulendiagramm (Abbildung 1) wird die Anzahl an Behandlungszyklen pro Jahr von 1982 bis 2021 dargestellt. Hier ist eine stetige Zunahme zu verzeichnen. So haben sich die Behandlungszyklen im Jahr 2021 (128.709) im Vergleich zu 1982 (742) um das 173-fache gesteigert. Der im Jahr 2004 vermerkte kurzfristige Rückgang ist am ehesten auf die Einführung der Gesundheitsreform, welche die finanzielle Unterstützung der reproduktionsmedizinischen Behandlungen kürzte, zurückzuführen. [3]

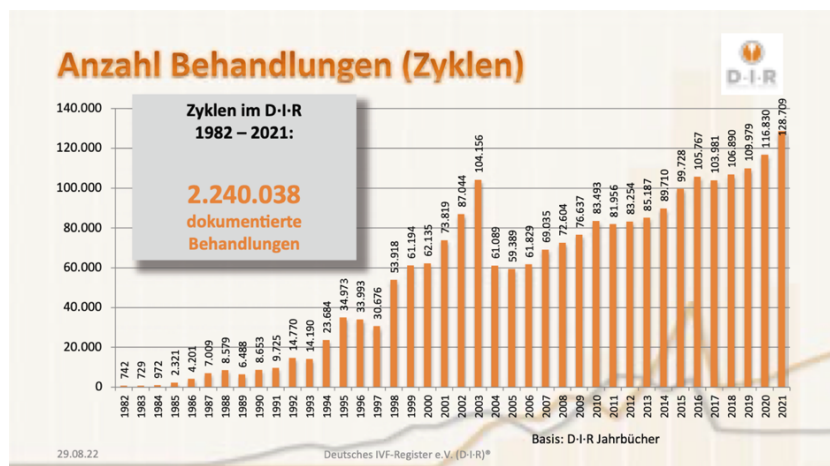


Abbildung 1: Anzahl der Behandlungszyklen 1982-2021

Quelle: (2), S. 13

1.2 Eine Einführung in die reproduktionsmedizinischen Behandlungen

Unter dem Begriff *Assistierte Reproduktive Technik (ART)* werden medizinische Methoden zusammengefasst, die den Kinderwunsch erfüllen sollen. Darunter fallen die *intrauterine Insemination (IUI)*, die *In-Vitro-Fertilisation (IVF)* sowie die *Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)*. Die IUI wird nicht in allen Definitionen zu den ARTs gezählt, da die Befruchtung der Eizelle nicht in-vitro erfolgt. [4]

IVF ist eine Abkürzung für den Begriff *In-Vitro-Fertilisation*. Hier werden Spermien mit einer Eizelle in einem Kultur- oder Reagenzgefäß vereint. Dies beschreibt die ursprüngliche Idee der künstlichen Befruchtung. Heute wird der Begriff im engeren Sinne nur noch für diese, historisch erste Methode, verwendet. Die Befruchtung erfolgt durch das Spermium selbstständig. [4,S.75]

Die ICSI etablierte sich erst durch die Geburt des ersten, durch eine ICSI gezeugten, Kindes im Jahr 1992. [1,S.17]. Bei dieser Methode wird ein Spermium gezielt in die Eizelle eingebracht. Mikroskopisch kontrolliert wird ein Spermium ausgewählt und instrumentell in die Eizelle injiziert. [4,S.75]

Sowohl die ICSI als auch die IVF beruhen initial auf einer Stimulationsphase der Eierstöcke mit dem Ziel befruchtungsfähige humane Eizellen zu gewinnen. [4,S.107] Für diese Stimulation macht sich die Reproduktionsmedizin die physiologische hormonelle Steuerung des weiblichen Zyklus‘ zunutze: Die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. Diese Achse wird von extern, meist mit Hilfe eines sogenannten GnRH-Antagonisten-/GnRH-Agonistenprotokolls stimuliert und das Wachstum befruchtungsfähiger Eizellen wird somit gefördert. [4,S.110f.] Die reifen Eizellen werden durch eine Punktion entnommen, nachdem man den Eisprung, ebenfalls von extern, künstlich mit β -HCG auslöst. [1,S.135] Folglich werden sie extrakorporal nach IVF- oder ICSI-Technik befruchtet und in Kultur zwischen 3 und 5 Tage beobachtet. Dann können sie im selben Zyklus eingesetzt werden (Frischzyklus) oder sie können als Vorkernstadium oder als Blastozyste, orientiert an den Vorgaben des Embryonenschutzgesetzes (ESchG), kryokonserviert und zu einem späteren Zeitpunkt eingesetzt werden (Kryozyklus). [1]

Man geht heute davon aus, dass die Ursache des unerfüllten Kinderwunsches am häufigsten multimodal und in beiden Geschlechtern zu finden ist. Daher ist es besonders wichtig eine umfassende Diagnostik der Frau und des Mannes an den Anfang jeder Therapieplanung zu stellen. Die Bedeutung des Spermioграмms und der gleichzeitigen andrologischen, endokrinologischen und ggf. genetischen Untersuchung des Mannes ist demnach nicht zu unterschätzen. [4,S.50]

1.3 Eine Einführung in das Thema der Arbeit

Der Erfolg einer Kinderwunschtherapie ist zum einen abhängig von den Voraussetzungen, die ein Paar mitbringt und zum anderen von der Therapie. Grundsätzlich wird die primäre und sekundäre Sterilität unterschieden. Eine primäre Sterilität liegt vor, wenn ein Paar noch keine leiblichen Kinder hat. Dahingegen liegt eine sekundäre Sterilität vor, wenn Paare bereits Kinder haben, der fortgeführte Kinderwunsch jedoch unerfüllt bleibt. [1,S.3]

Unter diese beiden Gruppen subsumieren sich zahlreiche Ursachen für einen unerfüllten Kinderwunsch. Zum Beispiel bestimmt das Alter des Paares nicht unwesentlich den Hormonstatus und somit auch die Eizellreserve und die Stimulierbarkeit des weiblichen Körpers. Auch die Qualität der Eizellen unterliegt einer Altersdynamik und nimmt mit zunehmendem Alter ab. [1,S.287]

Es können außerdem infektiöse Ursachen, wie vorangegangene Chlamydien- oder Mumps-Infektionen oder anatomische Ursachen, wie post-operative Verwachsungen, verlegte Eileiter oder ein Hodenhochstand ursächliche Probleme beim Kinderwunsch darstellen. Daneben können Erkrankungen wie das PCO-Syndrom, eine Endometriose, eine primäre Ovarialinsuffizienz oder eine Störung des physiologischen Hormonhaushaltes Ursache eines unerfüllten Kinderwunsches sein. Auch durch die Therapie einer malignen Grunderkrankung kann die Fertilität herabgesetzt sein. [4]

Zusätzlich zu den zuvor genannten Faktoren, welche die körperlichen Voraussetzungen der Paare betreffen, gibt es jene, die sich auf die Therapie selbst beziehen und die Gegenstand aktueller Forschung und auch dieser Arbeit sein sollen. Hier stellt sich beispielsweise die Frage, ob Frischzyklen und Kryozyklen gleichwertige Schwangerschaftschancen zeigen oder welche Faktoren eine zeitgerechte Embryonenentwicklung in Kultur beeinflussen können. Ebenfalls von hoher Relevanz ist der Kausalzusammenhang zwischen der qualitativen Bewertung eines Embryos und dem Eintritt einer Schwangerschaft. Der aktuelle Forschungsstand dieser Einflussfaktoren soll neben den Grundlagen der Kinderwunschtherapie in der Literaturdiskussion dargestellt werden. Im Anschluss wird im Teil Material und Methoden die Datenerhebung detailliert vorgestellt und zum Schluss sollen die Fragestellungen der Arbeit untersucht werden. Dazu werden die Hypothesen H_{01} = *Je besser die Embryonenqualität, desto höher die Schwangerschaftsrate* und H_{02} = *Bei vergleichbarer Embryonenqualität führen Kryozyklen zu einer höheren Schwangerschaftsrate als Frischzyklen* betrachtet. Diese sollen mit den in der Literaturdiskussion erworbenen Kenntnissen verglichen und diskutiert werden. Im Anschluss an die Hauptfragestellungen beschäftigt sich die Arbeit mit drei weiteren Fragestellungen. Hier wird ein besonderes Augenmerk auf die Kryozyklen gelegt. Anhand der Kohorte dieser Arbeit soll betrachtet werden, ob der Auftag von Vorkernen einerseits Einfluss auf die Entwicklung zur

Blastozyste und andererseits auf den Eintritt einer Schwangerschaft hat. Außerdem soll untersucht werden, ob der Einfriertag von Blastozysten einen Einfluss auf die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit hat.

2 Grundlagen

Die moderne Reproduktionsmedizin basiert auf dem Wissen über die physiologischen Abläufe des menschlichen Körpers. Hormonelle Regelkreisläufe spielen dabei eine übergeordnete Rolle. Um einen guten Einstieg in die Arbeit zu finden, sollen im Folgenden wichtige Eckpunkte der menschlichen Physiologie und der Reproduktionsmedizin herausgearbeitet werden.

2.1 Der weibliche Zyklus

Der weibliche Zyklus beginnt am ersten Tag der Menstruationsblutung. Er dauert in der Regel 28 Tage. Dieser wird in zwei Phasen unterteilt: Die Follikelphase und die Lutealphase. Der Eisprung trennt beide Phasen voneinander. Die Follikelphase kann in ihrer Länge variieren, während die Lutealphase, von Eisprung bis Menstruationsbeginn, 14 Tage andauert.[4,S.6] Von besonderer Bedeutung für den Ablauf des weiblichen Zyklus sind Hormone. Diese werden über die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse endokrin im zentralen Nervensystem reguliert. Zur Veranschaulichung dieses Systems dient Abbildung 2. Zentraler Bestandteil dieses Systems ist eine negative als auch positive Rückkopplung.

Der Hypothalamus ist das übergeordnete Zentrum dieser Hormonregulierung. Die Neuronen des Hypothalamus sezernieren pulsatil das Dekapeptidhormon GnRH in das portale Gefäßnetzwerk des Hypophysenstiels. Dabei werden sie durch Hormone, Umwelteinflüsse, Stimmungen

oder metabolische Zustände beeinflusst. [5,S. 642]

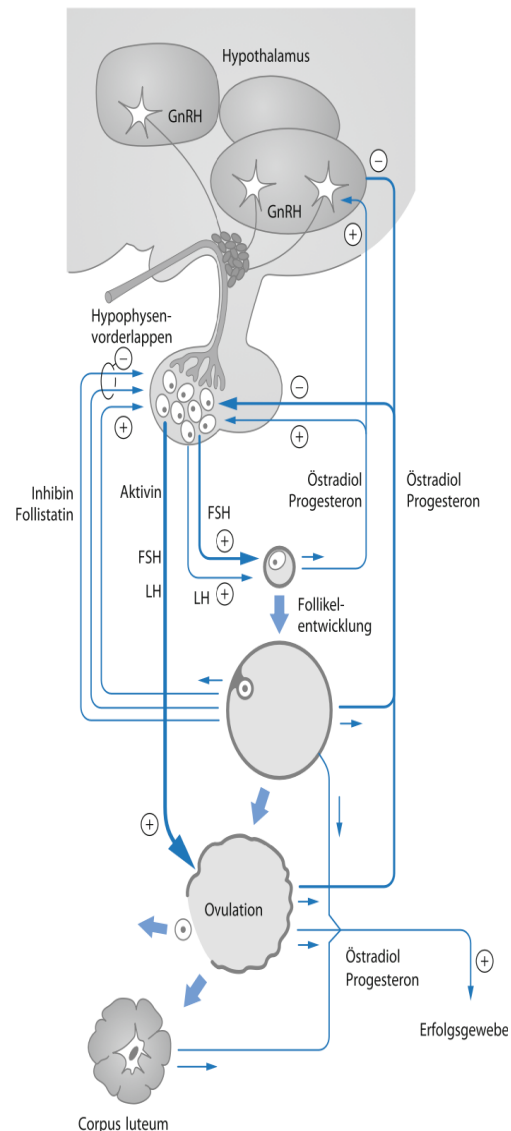


Abbildung 2: Die Hypothalamus-/ Hypophysen-Achse

Quelle: [1] Kapitel 3, S.29

GnRH ist ein Releasinghormon und bindet am GnRH-Rezeptor der Adenohypophyse, der zweiten Schaltstelle dieses Regelkreislaufes. Durch eine Bindung von GnRH erfolgt die Sekretion der Gonadotropine LH und FSH. [5,S.642]

Diese Hormone wirken peripher auf die Follikel im Ovar. Hier nutzen die Gonadotropine überwiegend den Gs-Protein-gekoppelten Signalweg, welcher mit Hilfe des intrazellulären Signalmoleküls cAMP wirkt. [5,S.640] In der Follikelphase wirkt FSH an den Granulosazellen des Ovars und bezweckt dort die Follikelrekrutierung und die Expression des LH-Rezeptors und der Aromatase. Die menschliche Aromatase bildet aus Testosteron Östradiol. Östradiol ist das Endprodukt dieses Regelkreislaufes. LH wirkt in dieser Phase an den Thekazellen, wodurch es zu einer Androgenproduktion kommt. Die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse unterliegt einem Rückkopplungsmechanismus, wie in Abbildung 2: Die Hypothalamus- / Hypophysen-Achse zu sehen. Die Follikel produzieren neben dem Östrogen also auch Stoffe aus der Gruppe der TGF- β -Superfamilie, sogenannte Inhibine. Vor allem Inhibin B bewirkt dabei die Hemmung der FSH-Freisetzung in der Hypophyse. Demnach konkurrieren die heranwachsenden Follikel zum Ende der Follikelphase um immer weniger FSH. Das hat zur Folge, dass sich im Regelfall nur ein Follikel vom Primordialfollikel über den Primär-, Sekundär- und Tertiärfollikel hin zum sogenannten *Graaf-Follikel* entwickelt. Dieser hat die Reifung vollständig abgeschlossen und ist für den Eisprung bereit. [4,S.5]

Die LH-Sekretion unterliegt ebenfalls einer negativen Rückkopplung, die Produktion von LH jedoch nicht. So kommt es mit Überschreitung eines Östrogengrenzwertes zum Ende der Follikelphase zu einer schwallartigen Ausschüttung aller LH-Produkte. Dies wird als Umpolung hin zu einer positiven Rückkopplung beschrieben. Der nun entstandene LH-Peak löst also den Eisprung aus. [4,S.6]

Die Oozyte gelangt über den Fimbrientrichter in die Tuba uterina. Der eröffnete Follikel im Ovar bleibt zurück und bildet den sogenannten Gelbkörper, das Corpus luteum. Dieses produziert Östrogen und besonders Progesteron, welches zum Leithormon der nun beginnenden zweiten Zyklushälfte, der Gelbkörperphase, wird. Das Corpus luteum besteht aus großen und kleinen Lutealzellen. Letztere haben β -HCG- und LH-Rezeptoren. Werden diese bedient, so sorgen die kleinen Lutealzellen über Gap-junctions für eine anhaltende Östrogen- und Progesteronsynthese in den großen Lutealzellen. Progesteron führt zur Ausbildung einer nidationsfähigen Schleimhaut im Uterus. Bei einer ausbleibenden Befruchtung kommt es nicht zur Produktion von β -HCG. Die LH- sowie FSH-Produktion nimmt mit der Zunahme an Östrogen, Progesteron und Inhibinen zu Beginn der Lutealphase ebenfalls immer weiter ab. Dies geschieht durch die negative Rückkopplung von Progesteron auf den Hypothalamus, welcher daraufhin die Frequenz der pulsatilen Ausschüttung von GnRH verändert. [4] Diese Frequenzveränderung führt zu einer Abnahme von GnRH und konsekutiv auch von LH

[5,S.642]. Somit werden die LH- und, durch die ausbleibende Befruchtung, auch die β -HCG-Rezeptoren der kleinen Lutealzellen zum Ende der Lutealphase hin nicht mehr bedient. Das Corpus luteum bildet sich zurück. Der Vorgang wird als *Luteolyse* bezeichnet und übrig bleibt das Corpus albicans. Die Hormonproduktion von Östrogen, Progesteron und Inhibinen geht zurück. Daraus resultiert die Menstruationsblutung, welche einen Abbau des Stratum functionale des Endometriums darstellt. Regulatorisch kommt es im Zuge der Menstruationsblutung zu einem Anstieg des GnRH im Hypothalamus. [5,S.641]

Pharmakologisch ergeben sich aus den hier beschriebenen physiologischen Abläufen der Frau, nicht nur für die Reproduktionsmedizin, einige Möglichkeiten. GnRH-Analoga oder Antagonisten können in der Reproduktionsmedizin Anwendung für die Stimulation finden. Auch LH-Analoga bzw. β -HCG wird verwendet, um den Eisprung auszulösen. GnRH-Analoga und Antagonisten finden darüber hinaus auch Anwendung in anderen Bereichen der Medizin, wie z.B. in der Tumorthherapie. [5,S.642]

2.2 IVF/ICSI Stimulationsbehandlung (Protokolle und Monitoring)

Der oben dargestellte physiologische Ablauf wird sich in der Kinderwunschbehandlung zunutze gemacht. Sowohl IVF- als auch ICSI-Behandlungen beginnen mit einer Stimulationsphase. Diese hat im Gegensatz zum physiologischen Ablauf zum Ziel möglichst viele Follikel heranreifen zu lassen. Diese können dann im Rahmen einer Follikelpunktion entnommen werden. Die Stimulation wird mit Hilfe rekombinanter Gonadotropine gesteuert. Während der Stimulation ist es von hoher Relevanz den Eisprung so lange zu unterdrücken, bis man ihn vor der Follikelpunktion gezielt auslöst. Dafür bieten sich zwei Möglichkeiten, welche im Folgenden beschrieben werden. [4,S.114]

Das *Agonistenprotokoll* wird in Abbildung 3 dargestellt. Es beginnt üblicherweise im Vorgängerzyklus mit einer oralen Kontrazeption. Es folgt ab dem 19. -21. Zyklustag die Gabe eines GnRH-Agonisten. Dieser kann in Form eines Nasensprays appliziert werden. Diese sogenannte „Down-Regulation“ über 7-10 Tage hat zum Ziel, die endogene LH-Sekretion und somit den Eisprung, zu supprimieren. Physiologisch erfolgt die GnRH-Freisetzung pulsatil. Durch die tonische Gabe eines Agonisten kommt es zu einer Blockade der Hypophyse. [4,S.5]

Am 2. bis 3. Tag der Menstruation wird dann, unter Fortführung der GnRH - Agonisten-Gabe, die Therapie mit den Gonadotropinen gestartet.

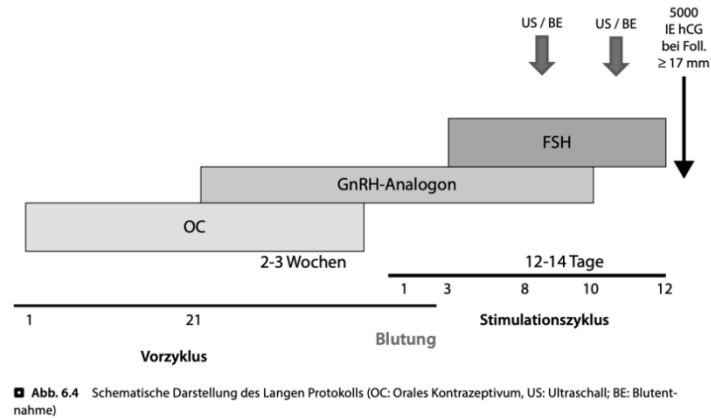


Abbildung 3 Das Agonistenprotokoll

Quelle: [4] Kapitel 6, S. 115, Abb. 6.4

Eine weitere Möglichkeit zur Suppression des endogenen LH ist die Verwendung von GnRH - Antagonisten. Hier beginnt die Stimulation mit Gonadotropinen am 2. bis 4. Zyklustag und kombiniert diese ab dem 5. oder 6. Tag mit einem GnRH-Antagonisten. Alternativ steht eine Depotgabe zur Verfügung, wie in Abbildung 4 nachzuvollziehen ist. [4,S.115]

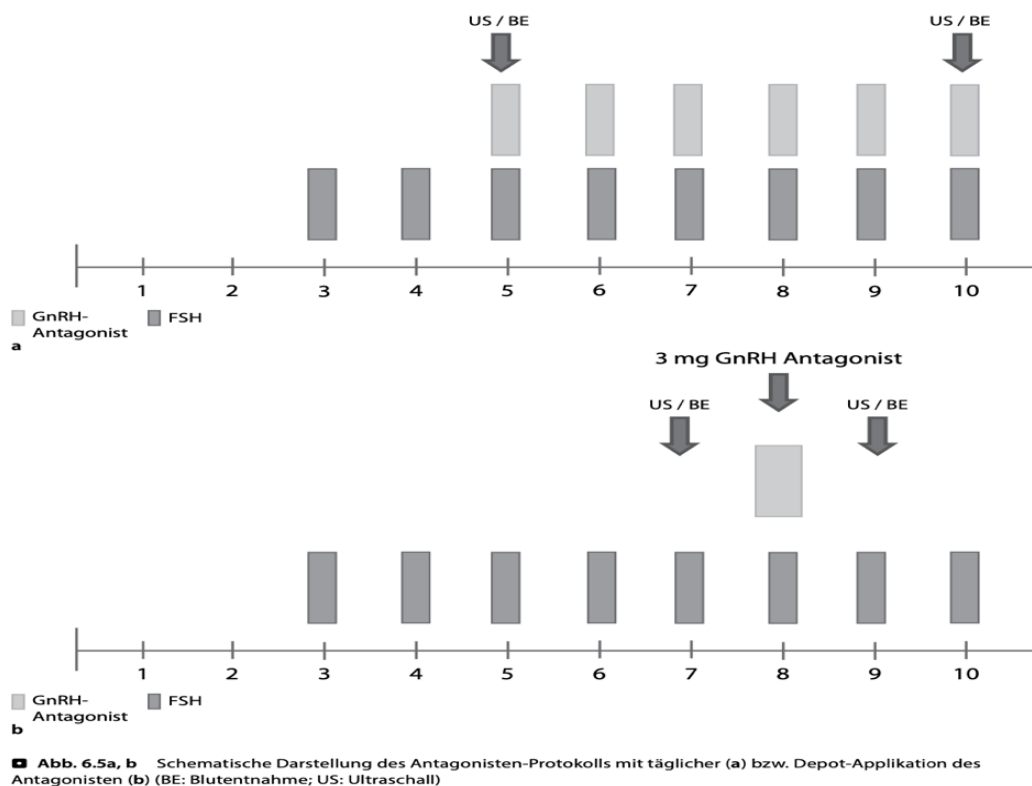


Abbildung 4: Das Antagonistenprotokoll

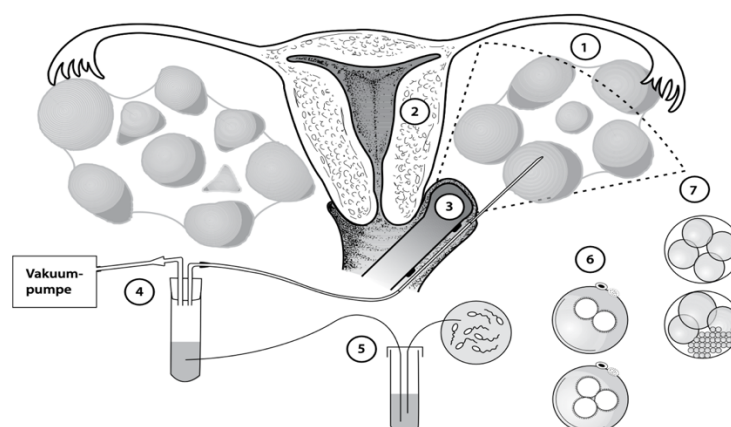
Quelle: [4], Kapitel 6, S. 116, Abb. 6.5

Während Antagonisten und Agonisten in der Regel gegensätzliche Ziele verfolgen, ist hier zu bemerken, dass beide Wege, also auch eine konstante GnRH-Agonisten-Gabe, zu einer Blockierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse führen. [5,S.642]

Während der Stimulation ist ein konsequentes Monitoring mittels Ultraschalluntersuchung und gegebenenfalls Blutentnahmen erforderlich. Eine Ultraschalluntersuchung erfolgt auch vor Beginn einer Stimulation, um Ovarialzysten auszuschließen und ein schmales, abgeblutetes Endometrium zu belegen. In den folgenden Ultraschalluntersuchungen wird der Erfolg der Stimulation anhand der Follikelmenge, des Follikeldurchmessers sowie der Endometriumdicke und Homogenität beurteilt. [4,S.112]

2.3 Die Follikelpunktion

Die Follikelpunktion wird in der Regel terminiert, wenn die laborchemischen Blutwerte sowie die Follikelgrößen dies zulassen. Einer Untersuchung von Wirleitner et al. zu folge, sollte die Follikelgröße zwischen 13 und 23 mm liegen, wenngleich auch kleinere Follikel ein gutes Outcome erreichen können [6]. 35-36 Stunden vor dem Termin wird der Eisprung mittels β -HCG ausgelöst. β -HCG und LH bedienen im Körper den gleichen Rezeptor, somit imitiert die β -HCG-Gabe den LH-Peak und der Eisprung wird ausgelöst. Die Punktion selbst erfolgt minimal invasiv in leichter Sedierung. Hierfür wird eine Punktionsnadel entlang der vaginalen Ultraschallsonde eingeführt (Abbildung 5: Die Follikelpunktion, Punkt 3) und die Follikel werden punktiert. Die Flüssigkeit, mit Ei- und Granulosazellen wird einzeln entnommen und in Kulturgefäße abgesaugt (Abbildung 5: Die Follikelpunktion, Punkt 4). [1,S.213]



■ Abb. 4.22 In-vitro-Fertilisation (nach Ludwig 2002). Die Ovarien werden stimuliert (1), das Endometrium baut sich auf (2). Die Follikel werden transvaginal unter sonografischer Kontrolle punktiert (3) und die Eizellen mit den umgebenden Granulosazellen und Flüssigkeit aspiriert (4). Nach Zusammenführung von Spermien und Eizellen (5) kommt es zur Vorkernbildung (6). Es entstehen Embryonen unterschiedlicher morphologischer Qualität (7).

Abbildung 5: Die Follikelpunktion

Quelle: [4], Kapitel 4, S.75, Abb. 4.22

2.4 Befruchtung und Kultur

Zum Zeitpunkt der Eizellentnahme befindet sich die Oozyte in der Metaphase II der Meiose und ist dort arretiert. Es wurde ein Polkörperchen gebildet. Kommt es durch IVF oder ICSI zu einer in-vitro-Befruchtung der Oozyte, so wird die Arretierung aufgehoben und die Meiose beendet. Es bildet sich das zweite Polkörperchen aus. Die somit entstandene Zygote wird als Vorkernstadium bezeichnet. In den folgenden fünf Tagen entwickelt sich dieses Vorkernstadium über das Morulastadium zu einer Blastozyste, welche aus der Zona pellucida ausbricht. Die Blastozyste besteht aus einem äußeren Trophoblasten-Ring, einem Embryoblast und einer Blastozystenhöhle. [7] Auf diese Entwicklung wird in Abschnitt 3.6 detailliert eingegangen.

Für die Entwicklung der Zygote ist die Imitation des Uterusmilieus anhand der Temperatur und dem Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidgehalt besonders relevant. Dazu befinden sich die Zygoten in speziellen Nährmedien. Diese Voraussetzungen können in einem konventionellen Brutschrank oder in einem Time-Lapse-Imaging-Gerät geschaffen werden. Die Zygote muss täglich begutachtet werden. Hier wird die zeitgerechte Entwicklung anhand von Bewertungsmaßstäben beurteilt. Dafür muss die Zygote aus dem konventionellen Brutschrank herausgenommen werden. Alternativ dazu kann die Kultur in einem Time-Lapse-Imaging-System wie z.B. dem Embryoscope bebrütet werden. In diesem Gerät ist eine Kamera installiert, welche die Embryonen in einem definiertem Zeitintervall fotografiert. Eine Entnahme aus dem Milieu wird somit vermieden. [8] Ob ein Time-Lapse-Imaging Gerät einen Vorteil gegenüber konventionellen Kulturen zeigt, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. In einer Arbeit von Wu et al. zeigt sich für das Embryoscope im Vergleich zur Standardkultur kein signifikanter Vorteil. Hier wird jedoch aufgrund einer kleinen Kohorte zu weiteren Untersuchungen geraten. [9] Eine weitere Arbeit von Scioro et al. zeigt hingegen einen Vorteil für die Verwendung eines Embryoscopes bzw. manifestiert, dass es sich zumindest als gleichwertig etabliert habe. [10] Es zeigt sich hier also eine uneindeutige Datenlage. Eine kritische Auseinandersetzung mit modernen Geräten ist in der Medizin allgemein aber auch hier von besonderer Bedeutung und eine ungehinderte bzw. eindeutige Empfehlung sollte hier zurückhaltend ausgesprochen werden.

Erfolgt ein Transfer im gleichen Zyklus spricht man von einem Frischzyklus. Ein Embryotransfer ist dann grundsätzlich an Tag 3 der Zygote oder im Blastozystenstadium an Tag 5 üblich. In Deutschland ist der Embryonentransfer mit bis zu drei Embryonen zulässig. In der Praxis sind der *Single-Embryo-Transfer (SET)* sowie der Transfer von zwei Embryonen, der *Double-Embryo-Transfer (DET)*, üblich. Außerdem ist es möglich die Embryonen als Vorkernstadium oder als Blastozyste einzufrieren und in einem Kryozyklus zu einem späteren Zeitpunkt zu transferieren. [1]

Insbesondere beim Einfrieren von Blastozysten ist auf die Einhaltung der Vorgaben des Embryonenschutzgesetzes zu achten. Diese Regularien werden im folgenden Absatz 2.5 detaillierter beleuchtet.

2.5 Die Kryokonservierung

Eine Kryokonservierung ist grundsätzlich für verschiedene vitale Proben möglich. Darunter zählen Spermien aus Ejakulat oder Hodenproben (testikuläre Spermienextraktion), unbefruchtete Oozyten, Zygoten im Vorkernstadium, Blastozysten sowie ovarielles Gewebe im Zuge einer Fertilitätsprophylaxe oder des *Social freezing*. [4,S.75]

Zum Kryokonservieren von Proben gibt es einerseits den Vorgang des *slow freezings* und zum anderen die *Vitrifikation*. Beim Einfrieren von Gewebeproben ist besonders der Temperaturbereich von ca. -15° bis -60°C problematisch. Sowohl beim Einfrieren als auch beim Auftauen müssen die Proben diesen Bereich durchlaufen. Die Letalität der Zellen ist in diesem Bereich erhöht, da es unter anderen zur intrazellulären Kristallisation von Wasser kommt. [1,S.236]

Für das *slow freezing*-Verfahren werden die Zellen in einer niedrigen Kryoprotektiva-Konzentration äquilibriert. Durch das schrittweise und langsame Abkühlen der Zellen wird das intrazelluläre Wasser entzogen. Folglich dehydrieren die Zellen und eine intrazelluläre Kristallisation wird vermieden. Die Geschwindigkeit des Einfrierens ist hier von hoher Bedeutung, da ein zu schnelles *slow freezing* eine intrazelluläre Eisbildung mit sich bringen kann. Ein zu langsames *slow freezing* hingegen kann einerseits zu extrazellulärer Eisbildung aber auch zu einer toxischen Erhöhung intrazellulärer Konzentrationen führen. Die Geschwindigkeit des Durchtrittes von Wasser und Kryoprotektiva durch die Zellmembran von Zellen ist von einer Vielzahl von Faktoren abhängig. Außerdem spielt auch die Toxizität des Kryoprotektivums, abhängig von seiner Einwirkzeit und Konzentration, eine nicht unbeträchtliche Rolle für die Vitalität eingefrorener Zellen. [1,S.236]

Bei der *Vitrifikation* kommt es zu einer physikalischen Umwandlung vom flüssigen Aggregatzustand hin zu einem nicht kristallinen, amorphen Zustand, welcher am ehesten als glasähnlich beschrieben wird. Möglich ist diese direkte Umwandlung durch eine enorm schnelle Abkühlung der Temperaturen sowie durch eine sehr hohe Konzentration von Kryokonservierungsmitteln (15% v/v). Außerdem sind die Trägermaterialien, welche für die *Vitrifikation* von Gewebeproben verwendet werden, wärmeleitend. Die Dauer des Einfrierens hat keinen negativen Einfluss auf die Probe. [1,S.235]

Der Vergleich zwischen *Slow freezing* und *Vitrifikation* ist Gegenstand aktueller Forschung. Eine Arbeit von Loutradi et al. verbindet das *Vitrifizieren* mit einer höheren Überlebensrate der Embryonen. [11] Eine weitere Arbeit von Glujovsky belegt eine erhöhte Schwangerschaftsrate

bei Embryonen welche vitrifiziert waren. [12] Viele Arbeiten unterliegen der Prämisse weiterer Untersuchungen in ausgedehnterem Umfang. Dennoch haben diese Ergebnisse eine Aussagekraft und haben sicherlich einen Einfluss darauf, dass das *Vitrifizieren* immer mehr in den Vordergrund rückt, während das *slow freezing* an Bedeutung verliert.

2.5.1 Der deutsche Mittelweg

Die rechtliche Grundlage der ART bildet in Deutschland das Embryonenschutzgesetz (ESchG). [13]

Vor dem deutschen Gesetz gelten die Vorkernstadien (Tag 1 nach Befruchtung) nicht als Embryonen. Das Paar darf demnach entscheiden diese zu verwerfen oder einzufrieren. Blastozysten hingegen dürfen einerseits nach dem ESchG nicht ohne weiteres verworfen werden, andererseits aber auch nicht „auf Vorrat“ produziert werden. Dieses Gesetz kollidiert mit der Beobachtung, dass Blastozystentransfere im Kryozyklus eine signifikant höhere Implantationsrate zeigen als Transfere von Vorkernstadien. [14]

Zum Ende der Beobachtung wird abhängig von der Anzahl entwickelter Blastozysten entschieden wie vorgegangen werden muss. Dieses Vorgehen ist vor dem Gesetz nicht verboten, wirft aber die Frage auf, wie viele Embryonen in die Kultur gegeben werden dürfen, wenn die maximale Anzahl von Embryonen für einen Transfer bei 3 liegt. Legt man das Gesetz streng aus, so dürften maximal 1-3 Zygoten in die Kultur gegeben werden, abhängig vom Wunsch des Paares für die Transfermenge. Jedoch erreichen innerhalb der Kultur nicht immer alle Zygoten das Tag 3 bzw. das Tag 5 Entwicklungsstadium. Dies hat dazu geführt, dass sich in Deutschland der sogenannte *Deutsche Mittelweg* etabliert hat. Dabei werden entsprechend viele Zygoten in Kultur belassen, sodass die gewünschte Anzahl an transferfähigen Blastozysten entstehen kann. Diese werden nach morphologischen Kriterien in ihrer Entwicklung beurteilt und bis zum Blastozystenstadium beobachtet. Sollten sich mehr Embryonen, als zum Transfer geplant sind zur Blastozyste entwickeln, dann ist eine unerwartete Situation entstanden. Dann können die übrigen Embryonen kryokonserviert werden. Ein geplantes Anhäufen von Embryonen muss vermieden werden. Wenn nicht genügend befruchtete Eizellen zu Verfügung stehen oder die embryonale Entwicklung schlecht sein sollte, dann kann ein Embryotransfer bereits am dritten Tag der Kultur durchgeführt werden. [4,S.140]

2.5.2 Zyklusformen in Kryozyklen

Es gibt im Allgemeinen verschiedene Möglichkeiten einen Kryo-Zyklus zu gestalten. Einerseits kann er im Spontanzyklus erfolgen. In diesem wird der natürliche Zyklus der Frau mittels Ultraschalls und Blutentnahme begleitet, um den optimalen Transferzeitpunkt zu bestimmen.

Vorteilhafte Nidationsbedingungen werden bei einer Endometriumdicke von 8mm und einer Dreischichtigkeit erwartet. [15]

Andererseits gibt es den künstlichen und den stimulierten Kryozyklus. Diese nutzen beide medikamentöse bzw. hormonelle Unterstützung. Im künstlichen Zyklus wird die ovarielle Eigenfunktion unterbunden, es werden also weder Follikel noch ein Gelbkörper gebildet. Das Endometrium proliferiert unter Östradiol-Einfluss. Die zweite Zyklushälfte wird durch eine zusätzliche Progesterongabe gestaltet. Auch hier sollte die adäquate Endometriumdicke und die Dreischichtigkeit beachtet werden. Im stimulierten Zyklus hingegen werden Gonadotropine eingesetzt. Diese führen zu einer Follikelreifung, das Endometrium proliferiert und die Ovulation wird mit einer β -HCG-Gabe ausgelöst. Eine Progesteronsubstitution erfolgt mit der Ovulation. Wenn es der Zyklus der Frau zulässt, ist der natürliche oder der unterstützte stimulierte Zyklus zu favorisieren, da das Corpus luteum und das damit einhergehende Progesteron für die Frühschwangerschaft eine wichtige Bedeutung hat und in diesen Zyklen von der Frau selbst gebildet werden können. Es gibt sogar Studien, die eine sogenannte „Progesteron-Rettungstherapie“ vorschlagen, da die Serumprogesteron-Werte bei Frauen, trotz Substitution oder vorliegendem Corpus luteum, stark interpersonell schwanken. [16]

3 Literaturdiskussion

Im folgenden Teil dieser Arbeit werden die Grundlagen einer Kinderwunschtherapie behandelt und der aktuelle Forschungsstand zu Einflussfaktoren der Kinderwunschtherapie ausschnittsweise vorgestellt. Somit sollen sich die Ergebnisse dieser Arbeit besser in den Kontext der aktuellen Forschung einbetten lassen.

Um die ARTs und besonders IVF und ICSI besser einordnen zu können, lohnt sich zu Beginn ein Blick in die DIR-Statistik (Deutsches-IVF-Register). Diese fasst jährlich Daten von 140 reproduktionsmedizinischen Mitgliedszentren in Deutschland zusammen [3]. Aus diesen Daten sind einige Eckdaten zu entnehmen, welche als Einführung in die Literaturdiskussion dienen sollen. Das Deutsche-IVF-Register beschreibt in den jährlich erscheinenden Jahrbüchern zusammenfassend Zahlen und Analysen, Häufigkeiten und Veränderungen, welche sich in der Reproduktionsmedizin entwickeln. Insgesamt starteten im Jahr 2020/2021 68,5% der Zyklen für die Behandlung einer Eizellstimulation und 31,5 % für einen Kryozyklus. [3] Im Jahr 2021/2022 waren es 65,8% der Zyklen für eine Eizellstimulation und 34,2% für einen Kryozyklus. [17] Der Anteil der Kryozyklen ist über die gesamte Zeit steigend gewesen. [17]

Repräsentativ für aktuelle Zahlen soll das Jahr 2021 betrachtet werden, indem die Schwangerschaftsrate für Frischzyklen bei 31,8 % lag. Embryonentransfere im Kryozyklus hingegen führten bei 30,4% zum Eintreten einer Schwangerschaft. [3]

Die Lebendgeburtenraten lagen im Jahr 2021 retrospektiv für die Frischzyklen bei 23,4 %, für Kryozyklen hingegen bei 21,3% [17]. Außerdem zeigt sich in der DIR-Statistik eine Zunahme von Einlingsschwangerschaften. Dies wird mit dem Trend hin zu SETs in Verbindung gebracht, welcher bekanntlich mit einem niedrigeren Risiko für Mehrlingsschwangerschaften vergesellschaftet ist [3]. Im Verlauf soll auf diese Thematik insbesondere in Absatz 3.2 detaillierter eingegangen werden.

Des Weiteren zeigt sich in der Statistik, dass die Anzahl der erfolgreichen Schwangerschaften negativ mit dem steigenden Alter der PatientInnen korreliert. [8] Diese Beobachtung, geht auch damit einher, dass mit zunehmendem Alter die Abortrate steigt. Der Zusammenhang zwischen Alter, Schwangerschaftseintritt und Abortrate ist in der Abbildung 6 aus dem Jahrbuch 2021 des Deutschen-IVF-Registers dargestellt. Diese Abbildung bezieht sich auf die ICSI-Zyklen. Eine vergleichbare Entwicklung kann man aus dem Jahrbuch von 2021 auch für die IVF-Zyklen entnehmen. [3,S.27]

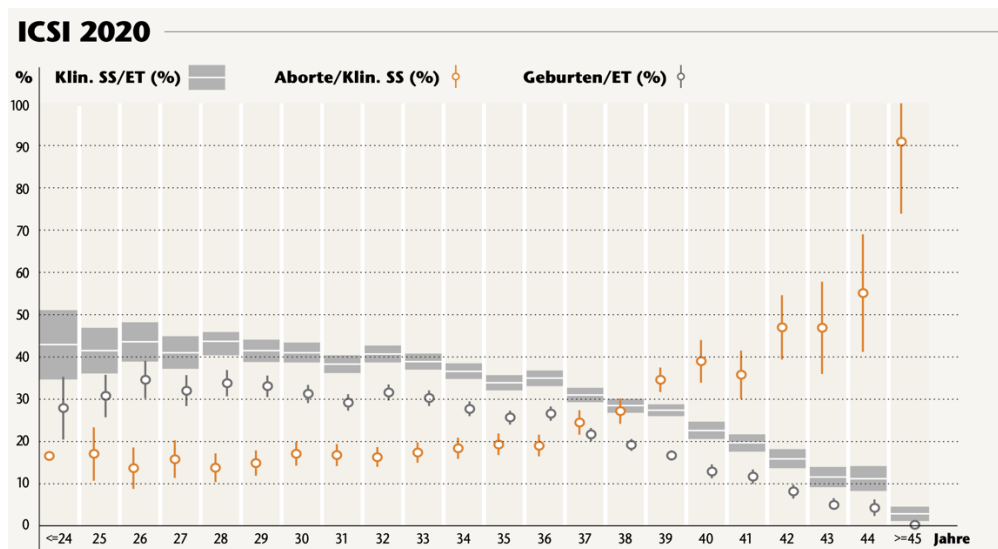


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen Alter und Schwangerschafts-/ Geburten-/ Abortrate

Quelle: [3] (S.27)

Für die Entwicklung der Reproduktionsmedizin über die letzten Jahre ist es auch nennenswert zu erwähnen, dass Zyklen mit Spendersamen zunehmen. Im Jahr 2018 waren es 1129 Zyklen, während im Jahr 2021 2583 Zyklen mit Spendersamen erfolgten. Folglich ist die absolute Zahl an Zyklen mit Spendersamen in diesem Zeitraum um 130% gestiegen. [3,S.31]

Anhand dieser Statistik lässt sich erneut belegen, dass die Anwendung reproduktiver Maßnahmen sicher in der Anwendung und Durchführung ist und das Risiko für Überstimulationssyndromen (OHSS) und Komplikationen im Jahr 2022 bei 0,9% lag. [8]

3.1 Vergleich von Kryo- und Frischzyklen

Bei der Frage, ob Kryo-Transfere erfolgsversprechender sind als jene im Frischzyklus zeigt die Literatur einige Ergebnisse. Betrachtet man die Ergebnisse von M. Roque et al. zeigt sich, dass es in der Gruppe der sogenannten *norm-responder* keine Unterschiede in Bezug auf die Lebendgeburtenrate gibt. Es zeigt sich bei den Kryozyklen jedoch ein vermindertes Risiko für OHSS und ein erhöhtes Risiko für Prä-Eklampsie. [18]

Ferner zeigen die Daten von Y. Shi et al. keine signifikanten Unterschiede bei der Lebendgeburten- und Implantationsrate oder dem Verlust des Embryos. Auch in dieser Studie bestätigt sich das erhöhte Risiko eines OHSS bei Frischzyklen [19]. Auch die Arbeit von Wirleitner et al. belegt eine vergleichbare Lebendgeburtenrate für Frisch- und Kryozyklen [6]. Betrachtet man zuletzt die Statistiken des *Deutschen IVF- Registers* (DIR) aus dem Jahr 2021, so wird erneut deutlich, dass Kryozyklen und Frischzyklen vergleichbare Schwangerschaftsraten erzielen, wenngleich die Schwangerschaftsrate und Lebendgeburtenrate für Frischzyklen geringfügig höher liegen. [8]

Insgesamt zeigt ein relevanter Anteil der Literatur, dass sich kein nennenswerter Unterschied in Bezug auf die Lebendgeburten- sowie Implantationsrate ergibt.

3.2 Single-Embryo-Transfer (SET) vs. Double-Embryo-Transfer (DET)

Unter dem Gesichtspunkt, dass der Transfer von drei Embryonen in Deutschland die Ausnahme darstellt, soll sich im Folgenden auf den *Single-Embryo-Transfer* (SET) sowie den *Double-Embryo-Transfer* (DET) beschränkt werden.

In einer retrospektiven Kohortenanalyse von Park et. al wurden Daten von PatientInnen ausgewertet, welche sich in den Jahren 2014/2015 einem Blastozystentransfer zuvor vitrifizierter Blastozysten im Kryozyklus unterzogen hatten. Hier konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Mehrlingsschwangerschaft bei SET am geringsten ist und bei einem DET mit einer sehr gut und einer schlechter beurteilten Blastozyste signifikant steigt. Am höchsten war die Mehrlingsschwangerschaftsrate beim DET von zwei sehr gut beurteilten Blastozysten. Hier zeigt sich nicht nur, dass die Schwangerschaftsrate mit der Anzahl der transferierten Blastozysten korreliert, es lässt sich auch eine Korrelation zur Qualität der Embryonen herstellen. [20]

Auch hier soll die DIR-Statistik näher betrachtet werden. Im Jahrbuch von 2021 wurden erstmals nicht nur die Schwangerschaftsraten, sondern auch die Geburtenraten verglichen. Wie in Abbildung 7 zu entnehmen, zeigten sich diese im Jahr 2020 bei IVF- und ICSI-Zyklen mit Transfer an Tag 5/6 bei dem DET durchweg etwas höher als bei den SET. Gleichzeitig geht dieser Effekt mit einer massiv erhöhten Mehrlingswahrscheinlichkeit einher, wie die grauen Säulen zeigen. [3,S.11]

Frischzyklen nach Altersgruppen:
Schwangerschafts- und Mehrlingsraten / Single versus Double Embryo Transfer
IVF, ICSI, IVF/ICSI 2020, prospektive Daten, Transfertage 5/6

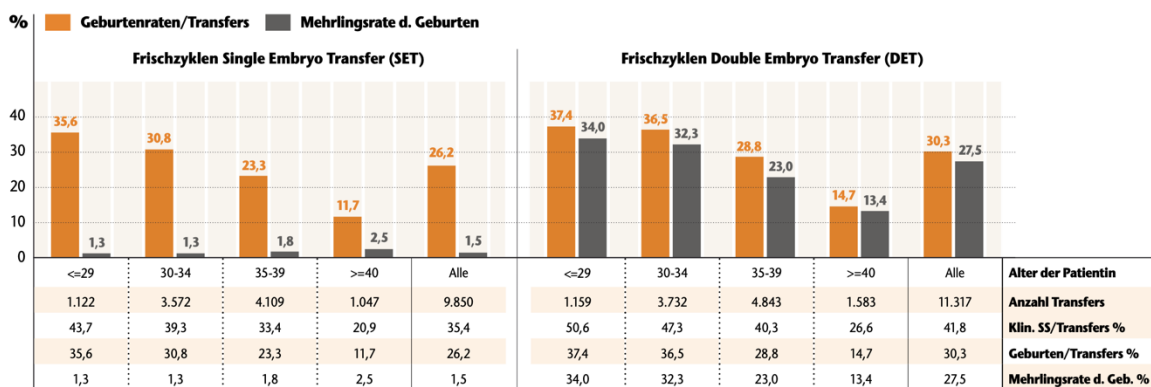


Abbildung 7: Geburtenrate SET/ DET

Quelle: [3] S. 11

Es lässt sich festhalten, dass eine mäßig erhöhte Geburtenrate mit einer massiv erhöhten Mehrlingswahrscheinlichkeit einhergeht. Die DIR-Statistik beleuchtet auch die Geburtenrate der Frauen näher, die zwei Embryonen erhielten, sich aber erst einem SET unterzogen und bei Misserfolg einen Kryozyklus anschlossen. Bei der Betrachtung dieser kumulativen Lebendgeburtenraten pro Punktion sind die SET den DET nicht unterlegen. Dieses Vorgehen basiert jedoch darauf, dass nach der ersten Punktion kryokonserviert wird. Da die Kosten für die Kryokonservierung eine Privatleistung darstellen, wird diese jedoch oft zurückhaltend genutzt [21]. Somit ist es wenig verwunderlich, dass der Trend insbesondere bei jungen PatientInnen zum SET geht und die Geburtenrate von Mehrlingen durch reproduktionsmedizinische Eingriffe abnimmt.

3.3 Tag 3 Transfer vs. Tag 5 Transfer

Grundsätzlich ist ein Embryotransfer sowohl an Tag 3 als auch an Tag 5 möglich. Die Recherche zur Überlegenheit eines späteren Transfers zeigt hier divergente Ergebnisse. In einem systematischen Review und einer Meta-Analyse von Martins et. al wurden insgesamt fünf *Randomisierte Kontrollierte Studien* (RCT) mit 1784 PatientInnen eingeschlossen und es zeigte sich in der Evidenz „keine Überlegenheit des Blastozystentransfers im Vergleich zum Embryotransfer im Spaltstadium“ (frei übersetzt aus der Originalquelle: „... no superiority of blastocyst compared with cleavage-stage embryo transfer...“ [22, Conclusions]). In einer weiteren Studie von Li et. al wurden fünf RCTs mit 1784 PatientInnen eingeschlossen. Hier zeigt sich hingegen, dass die SBT-Gruppe (Single Blastocyst Stage Transfer) eine signifikant höhere klinische und anhaltende Schwangerschaftsrate sowie Entbindungsrate hat [23]. Ferner zeigt eine Untersuchung von Gardner et. al eine signifikant höhere Einnistungsrate für die Blastozystentransfere im Vergleich zum Spaltstadium [24].

Insgesamt sind die Ergebnisse in der Literatur hier divergent und es kann nicht eindeutig geklärt werden, ob ein Tag 3 oder Tag 5 Transfer überlegen ist.

3.4 Einfluss des Auftautages (0 oder 1) der Vorkerne auf die Entwicklung einer Blastozyste oder Schwangerschaft

In der Literaturrecherche über PubMed© Advanced Search ergaben sich keine vergleichbare Untersuchung.

3.5 Einfluss des Vitrifikationstages (5 oder 6) einer Blastozyste auf die Entwicklung einer Schwangerschaft im Kryozyklus

Insgesamt fanden sich wenig Suchergebnisse für die Untersuchung dieser Fragestellung. Eine im Nature© veröffentlichte Arbeit von Yerushalmi et al. zeigt aber, in Bezug auf den Vitrifikationstag von Blastozysten, einen Vorteil für Tag 5 vitrifizierte Blastozysten. [25]

3.6 Eizellreifung

Die ovariellen Eianlagen bilden sich bereits ab der 6. SSW p.c. durch die Mitose der Oogonien. [26] Im Verlauf wird die DNA repliziert und es werden die entsprechenden Schwesterchromatide gebildet. Diese werden durch sogenannte Cohesine fixiert, welche in der Meiose einmalig gebildet werden. [26]

Die primären Oozyten entstehen und werden, umgeben von Follikelepithelzellen, als Primordialfollikel bezeichnet. Sie besitzen einen diploiden Chromosomensatz und treten in die Meiose ein. In diesem Zeitraum werden die homologen Chromosomenpaare neu gepaart. Des Weiteren finden bereits hier DNA-Reparaturen sowie ein Crossing-Over auf DNA-Ebene statt. Das Crossing-Over trägt maßgeblich zur genetischen Variabilität der Menschen bei. Ist dieser Prozess und somit die Prophase I der Meiose abgeschlossen, treten die Zellen in einen Arrest ein. Dieser hält bis zur Menarche der Frau an. Währenddessen sind die Primordialfollikel unterhalb der Ovar kapsel verortet. [26]

Bei der hormonellen Ansteuerung des Ovars im Zuge eines Zyklus, reift eine primäre Oocyte bis zum Graaf-Follikel hin. Die Eizellen wachsen dabei und die Bausteine für die Reifung und Vorbereitung auf eine potenzielle Befruchtung, werden durch die Teilung und Differenzierung der umgebenden Granulosazellen gewährleistet. Diese sind über Gap-Junctions miteinander und mit der Eizelle verbunden. Neben dem Wachstum der Eizelle werden auch wichtige Substrate eingelagert, welche vom Eisprung bis zur potenziellen Nidation gebraucht werden.

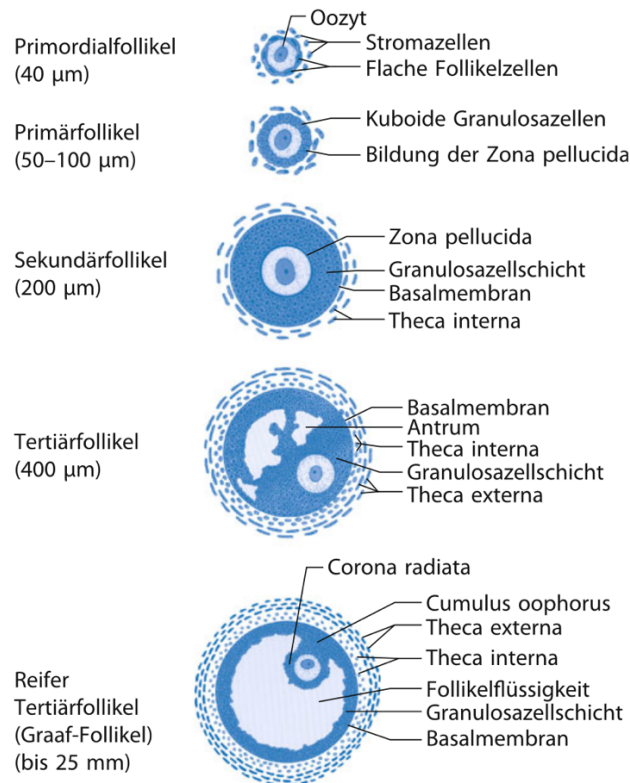


Abbildung 8: Reifestadien von Follikeln

Quelle: [27]

Im Verlauf dieser Reifung wird der Arrest in der Prophase I aufgehoben. Dies erfolgt über den Einfluss von FSH und AMH. Wie in Abbildung 8 zu entnehmen ist entwickelt sich der Primordialfollikel unter dem hormonellen zyklischen Einfluss der Frau hin zu einem sprungreifen Follikel (Graaf-Follikel). Erst die starke Konzentrationsveränderung des LH zur Mitte des Zyklus hin hat dann zur Folge, dass die erste meiotische Reifeteilung vollständig abgeschlossen wird. Ein haploider Chromosomensatz entsteht und ein Polkörperchen wird ausgebildet. Die nun als sekundäre Oozyte bezeichnete Eizelle tritt in die zweite Meiosephase ein. [26]

Im Stadium der Metaphase II arretiert die Eizelle erneut. Sie verliert aufgrund des LH-Anstiegs ihre Gap-Junction-Verbindungen zu den Granulosazellen. Die Eizelle beendet die zweite Phase der Meiose nur unter der Bedingung einer Befruchtung und schleust dabei erneut ein Polkörperchen aus. In Abbildung 9 ist zur Übersicht der Prozess der Follikelreifung im Zusammenhang mit der Meiose in der rechten Bildhälfte nachzuvollziehen.

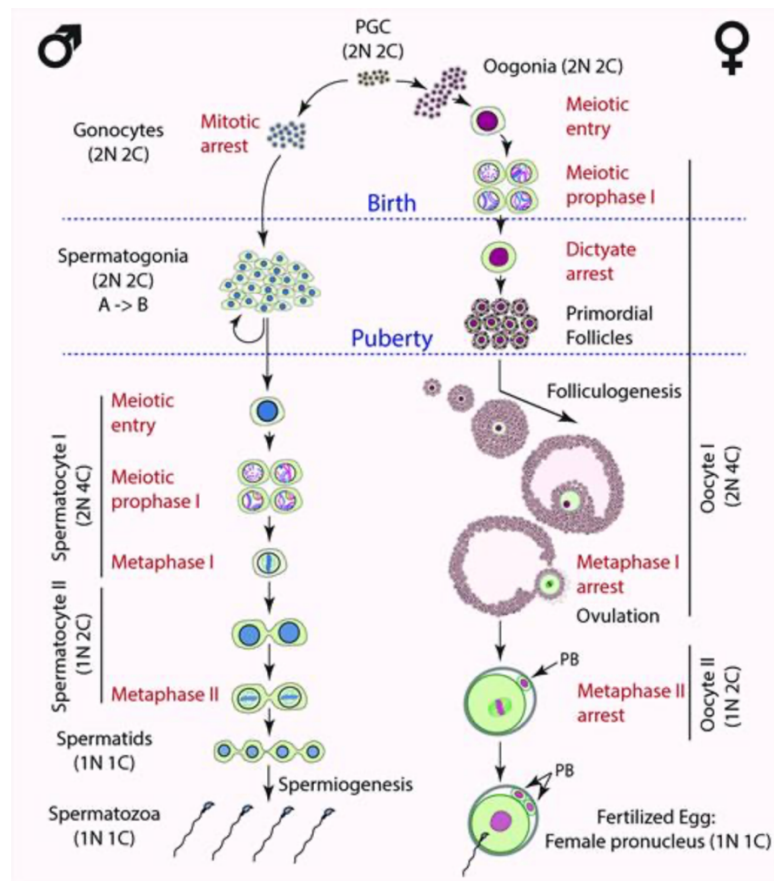


Abbildung 9: Meiotische Kompetenz in Zusammenhang mit Follikelreifestadium

Quelle: [28]

Dieser Zustand bestimmt eine ungefähr 12 Stunden andauernde Befruchtungsfähigkeit der Eizelle. In diesem Stadium ist eine Eizelle für die Entnahme durch eine in Abschnitt 2.3 beschriebene Follikelpunktion qualifiziert. [26]

Während pränatal zu Beginn der Entwicklung zwischen 5 und 7 Millionen Eianlagen gebildet wurden, wird das Kind mit lediglich etwa 1-2 Millionen geboren. Beim Eintritt in die Pubertät sind die Eianlagen weiter reduziert worden und belaufen sich in der Regel auf um die 500.000. Dies ist ein natürlicher Prozess der Atresie. [26]

Den oben bereits erwähnten Cohesinen kommt eine wichtige Bedeutung zu, wenn es um die Abnahme der Eizellqualität mit zunehmendem Alter der Frau geht. Die Menge an gebildetem Cohesin nimmt mit zunehmendem Alter der Frau ab und auch die Festigkeit und ihre damit verbundene Funktion sinkt. Die Folge dessen können Aneuploidien sein. [28]

Außerdem nimmt mit zunehmendem Alter auch die Stabilität des Spindelapparates ab, was ebenfalls zu problematischen Teilungen in der Anaphase führen und Aneuploidien zur Folge haben kann. Mit zunehmendem Alter der Frau verändert sich aber auch die Epigenetik der DNA und es kann zu einer erhöhten Mutationsfrequenz im Allgemeinen kommen. Auch der Stoffwechsel einer Eizelle, sowie die zytosolische Struktur und Stabilität kann mit

zunehmendem Alter abnehmen, da die angelegte mRNA im Verlauf an Stabilität verliert. Damit wird die in Abbildung 6 beschriebene Zunahme an Aborten im Alter in Verbindung gebracht. [29]

Neben den hier genannten Punkten gibt es noch weitere zellbiologische Veränderungen, die nicht zwangsläufig vom Alter einer Frau, sondern vielmehr auch abhängig von Umweltfaktoren sind. Rauchen, Adipositas, Stress aber auch physikalische und chemische Umweltnoxen können einen erheblichen Einfluss auf die Eizellentwicklung nehmen. [29]

3.7 Fertilisierung und Entwicklung des Embryos

Zur Beurteilung befruchteter Eizellen gilt es ihre physiologische Entwicklung darzustellen. Nach der Befruchtung bildet sich an Tag 1 das sogenannte Vorkern- bzw. Pronucleistadium. Hier koexistiert der Vorkern der Eizelle neben jenem des Spermiums. Per Definition und vor dem deutschen Gesetz handelt es sich erst nach der Verschmelzung der Pronuclei um einen Embryo. [13]

Wie oben beschrieben beendet die Zygote durch die Befruchtung die Meiose II und schleust das zweite Polkörperchen aus. Der Vorkern der Zygote besitzt dann, genau wie jener des Spermiums, einen $1n1C$ haploiden Chromosomensatz. Durch die Verschmelzung entsteht ein $2n2C$ Chromosomensatz. Nun tritt die Zygote in den Zellzyklus ein und durchläuft die s-Phase. Es kommt somit zur Replikation des Chromosomensatzes. Es folgen sukzessive Mitosen im Zuge des Zellzyklus. Die Entwicklung verläuft erst über ein 4-Zell-Stadium hin zu einem 8-Zellstadium. Hier beginnen die Blastomere sich deutlich zu verdichten, die RNA- sowie Proteinsynthese steigen deutlich an und es kommt zu einer Veränderung im Phospholipidsynthesemuster. Diesen calciumabhängigen Vorgang nennt man auch Kompaktierung. Die Zellgrenzen werden schwerer zu identifizieren, da sich die Blastomere einander flach anlagern und Zellkontakte ausbilden. Es entsteht darunter und unter der weiteren Zellteilung das Morulastadium (Tag 4). [7] Dieser Prozess wird begleitet vom Transport der befruchteten Eizelle entlang der Tuba uterina hin zur Gebärmutter, wie in Abbildung 10 zu sehen.

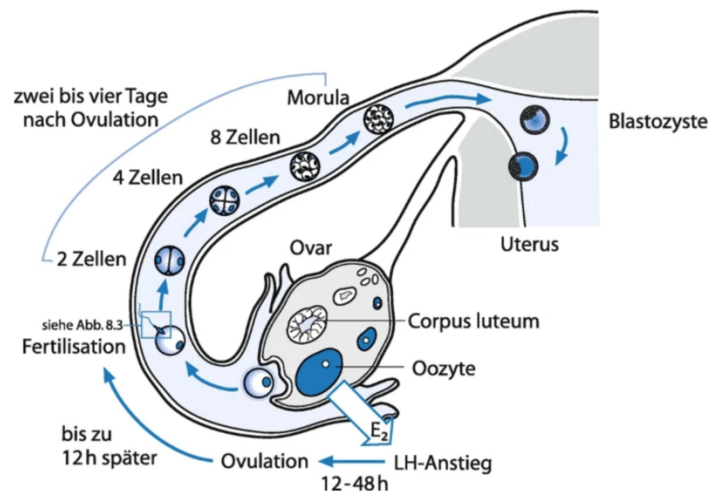


Abbildung 10: Migration des Embryos durch die Tuba uterina

Quelle: [30]

Per Definition müssen für ein Morulastadium mehr als 8 Zellen vorliegen. Im Idealfall ist das Zählen bzw. Auseinanderhalten der einzelnen Zellen bereits erschwert. Zwischen dem 16- und 32- Zell-Stadium kommt es zu einem weiteren Entwicklungsschritt, welcher auch als Kavitation bezeichnet wird. Zellen des Trophoblasten pumpen ATP-abhängig in einem aktiven Transport Natrium in die zentralen Areale des Embryos. Osmotisch folgt Wasser und es beginnt die Entstehung der Blastozystenhöhle. Die nächste Stufe der Entwicklung wird als Blastozyste bezeichnet und ist ab Tag 5 zu erwarten. Dieses Stadium zeichnet sich durch eine weitere Verdichtung aus und besonders dadurch, dass es zu einer Trennung von innerer Zellmasse (Embryoblast) und äußerer Zellmasse (Trophoblast) kommt. Eine Blastozyste besitzt dann zwischen 64 und 128 Zellen. Im Verlauf befreit sich die Blastozyste aus der Zona pellucida. Dieser Vorgang wird als *hatching* bezeichnet. [7]

3.8 Implantation

Die Implantation eines Embryos erfolgt typischerweise zwischen dem 6. und 10. Tag nach der Befruchtung. Voraussetzung für die Implantation ist die Blastozystenbildung und das sogenannte *hatching* hinaus aus der umgebenden Zona pellucida. In Abbildung 11 kann man den Beginn der Blastozystenbildung um den 5. bzw. 6 Tag bildlich nachvollziehen.



Abbildung 11: Blastozystenbildung

Quelle: [31]

Zum Zeitpunkt der Nidation ist die Blastozyste mit einer Blastozystenhöhle ausgestattet (siehe auch Bild 1 in Abbildung 12).

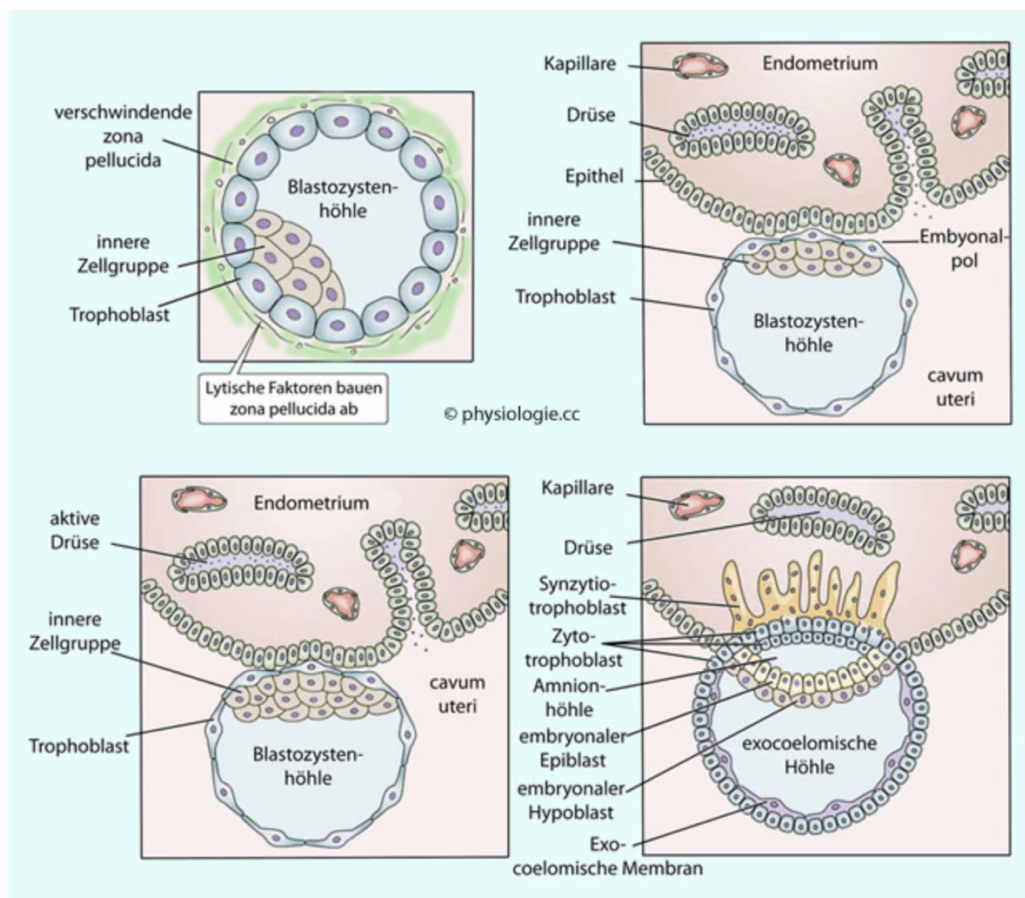


Abbildung 12: Implantation

Quelle: [32]

Es bildet sich zum einen der sogenannte Embryoblast (in Abbildung 12 als innere Zellgruppe bezeichnet), welcher im Verlauf in Epi- und Hypoblast unterteilt wird und die Keimscheibe ausbilden wird. Umgeben wird dieser und die Blastozystenöhle vom Trophoblasten, welcher im Verlauf in den Zytotrophoblasten und den Synzytiotrophoblasten unterschieden wird (siehe Abbildung 12, Bild 4). Letzterer spielt eine wesentliche Rolle für das am ehesten als invasiv zu bezeichnende Einwachsen der Blastozyste in die Gebärmutterschleimhaut der Frau. Aus dem Zytotrophoblasten entstehen Chorionzotten und Plazenta. Den Embryoblast bezeichnet man auch als innere Zellmasse, den Trophoblasten als äußere Zellmasse. Diese Unterscheidung wird in Abschnitt 3.9 zur Beschreibung der Embryonenqualität noch einmal relevant.

Die Faktoren, die eine erfolgreiche Implantation unterstützen oder ihr entgegenstehen sind vielfältig und Gegenstand der Forschung. Im Folgenden soll nur ausschnittsweise auf einige bekannte Einflussfaktoren eingegangen werden. Bekannterweise spielen Hormone eine zentrale Rolle in der Regulierung der Implantation. Progesteron gilt hier als Taktgeber der zweiten Zyklushälfte und als unverzichtbar für die erfolgreiche Implantation des Embryos in eine nidationsfähige Schleimhaut. [33]

Ebenfalls bekannt, aber Gegenstand aktueller Forschung, ist auch die Bedeutung immunologischer Prozesse während der Befruchtung und Implantation. Hier bleibt zu betonen, dass es sich bei diesem Prozess um eine Art bewusste bzw. aktive Immunrauzone handelt, die der weibliche Körper im Zuge einer Schwangerschaft zum richtigen Zeitpunkt und im richtigen Ausmaß ermöglicht. Die Bedeutung der Immunologie und ihrer Erkenntnisse zeichnet sich schon heute in der Kinderwunschtherapie deutlich ab. Die Chromosomenanalyse und die Analyse des KIR-Status (killer-cell-immunglobulin-like-receptors) haben bereits Einzug in die moderne Kinderwunschbehandlung genommen. Die KIR werden von den Killerzellen der mütterlichen Dezidua exprimiert. Diese Rezeptoren interagieren mit den vom Embryo exprimierten HLA-C-Molekülen. Sie können aktivierende oder inaktivierende Eigenschaften haben. Diese Eigenschaften sind auf den jeweiligen Allelen bestimmt. Definieren beide Allele die inaktivierende Form des KIR, dann kommt es häufiger zu immunassoziierten Fertilitätsstörungen. Die Killerzellen sind in der Dezidua die häufigste Art der Immunzellen, daher kommt ihnen auch diese besondere Bedeutung zu. [33]

Einige folglich beschriebenen Einflussfaktoren auf die Implantation konnten in ihrer Bedeutung etwas eingegrenzt werden. Die Gerinnungsstörungen als Einflussfaktor werden bei fehlenden anamnestischen Hinweisen nicht mehr standardisiert untersucht. Lediglich das Antiphospholipidsyndrom hat weiterhin einen Stellenwert, da es hier zu einer Thrombophilie kommt. [34]

Untersuchungen konnten zeigen, dass Antikörper gegen Phospholipide kreuzreaktiv mit Anticardiolipinantikörpern sind. Das Auftreten jener Antikörper wird in der Studie von JC

McIntyre damit in Zusammenhang gebracht „spezifisch Trophoblasten [zu] zerstören, die Synzytiumbildung [zu] hemmen, die Produktion von humanem Choriongonadatropin (hCG) [zu] stoppen und die Trophoblasteninvasion [zu] begrenzen.“ (frei übersetzt aus dem Originalzitat: „...specifically destroy trophoblast, inhibit syncytium formation, halt human chorionicgonadatropin (hCG) production, and limit trophoblast invasion.“) [35,S.1 RESULTS]. In diesem Artikel aus dem Jahr 2003 wird ebenfalls betont, dass Antikörper gegen Phosphatidylethanolamine „in signifikantem Maße mit einem sehr frühen (embryonalen) wiederkehrenden Schwangerschaftsverlust (RPL) assoziiert sind.“ (frei übersetzte aus dem Originalzitat: „...aPE are associated significantly with very early (embryonic) recurrent pregnancy loss (RPL).“) [35,S.1 RESULTS] Auch in einer Studie von Papadimitriou aus dem Jahr 2022 konnte hier beobachtet werden, dass das Vorhandensein von Antikörpern gegen Phospholipide oder Cardiolipine mit einem häufigeren Implantationsversagen assoziiert war. [36]

Der Einfluss der Schilddrüsenparameter auf die Implantation ist ebenfalls ein schon lange diskutierter Faktor. Heute wird davon ausgegangen, dass die Schilddrüse nur dann einen Einfluss auf die Implantation nimmt, wenn es zum Vorliegen von Thyreoperoxidase-Antikörpern kommt wie zum Beispiel im Zuge einer Hashimoto-Thyreoditis. [34]

Neben den oben genannten Einflussfaktoren sollten auch entzündliche Veränderungen oder Infektionen mit Mikroorganismen erwähnt werden. Insbesondere die Chlamydieninfektion wird immer wieder mit Fertilitätsproblemen in Verbindung gebracht, da es nicht nur zu Implantationsstörungen, sondern auch zu Tubentransportstörungen kommen kann. [34]

Die zahlreichen und hier nur ausschnittsweise erwähnten Ursachen für Implantationsversagen können teilweise durch Therapieversuche beeinflusst werden. Hier sollte anhand der aktuellen Forschung aber auch mithilfe einer umfassenden Diagnostik immer überprüft werden, ob die aktuellen PatientInnen wirklich von einer medikamentösen Therapie zur Beeinflussung der Implantation profitieren. Die Gabe von Progesteron in der zweiten Zyklushälfte aber auch eine ASS- oder L-Thyroxin-Substitution sowie die Einnahme von Metformin bei starkem Übergewicht oder PCO- Syndrom sollte immer abgewogen werden. [34]

3.9 Embryoqualität

Zur Beurteilung von Embryonen kann die morphologische Qualität sowie die morphokinetische Qualität herangezogen werden.

Zur Beurteilung der morphokinetischen Qualität berücksichtigt man die Dauer, für die der Embryo in einem bestimmten Zustand verweilt. Für diese Art der Beurteilung muss der Embryo häufiger als einmal pro Tag betrachtet werden. Dies kann mithilfe der Time-Lapse-Imaging-Systeme geschehen, ohne ihn aus der Kultur zu entnehmen. In einer konventionellen Kultur

wird der Embryo regelmäßig aus seinem Milieu herausgenommen und begutachtet. Aktuell ist die Beurteilung der morphologischen Qualität der Standard. Bei frühen Embryonen, bis zum Morulastadium, wird die Zellzahl gezählt und der Bewertung vorangestellt. Die weitere Bewertung des Embryos bezieht sich zum einen auf die Anordnung und Symmetrie der einzelnen Zellen zueinander, zum anderen wird der Fragmentierungsgrad beurteilt. Fragmente entstehen durch inadäquate Zellteilungen. Mit einem erhöhten Grad an Fragmentationen wird eine Implantation als unwahrscheinlicher angenommen. [37] Auch das Auftreten von mehrkernigen Zellen oder Vakuolen wird beachtet. Für die Kriterien wird ein Buchstabe von A-D vergeben, wobei A die beste Beurteilung und D die schlechteste darstellt. Um die Beurteilung bildlich zu stützen, sollen im Folgenden Beispielillustrationen gezeigt werden. Die Illustrationen stammen aus der Bilddatenbank des Time-Lapse-Imaging-Systems (Embryoscope) der Kinderwunschklinik der Universitätsmedizin Mainz. In der rechten unteren Ecke des Bildes ist der Zeitraum seit Befruchtung vermerkt. In Abbildung 14 ist eine Zellzahl von 3 und eine morphologische Qualitätsbeurteilung von C erfolgt. Der Embryo befindet sich zwischen dem 2. und 3. Tag nach der Befruchtung. Im Vergleich sehen wir in Abbildung 13 einen nur geringfügig „jüngeren“ Embryo, welcher bereits eine Zellzahl von 8 aufweist, sowie eine morphologische Qualitätsbeurteilung von A erhalten hat.

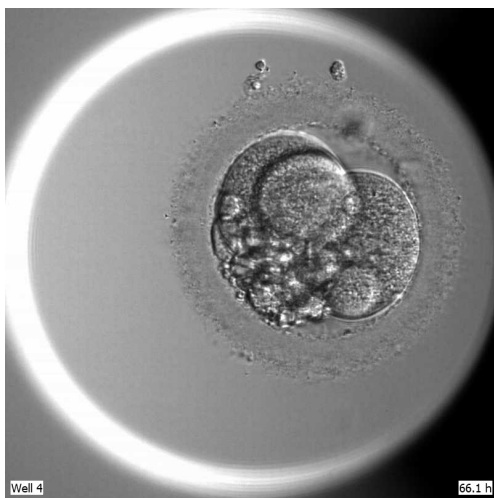


Abbildung 14: Drei-Zeller C

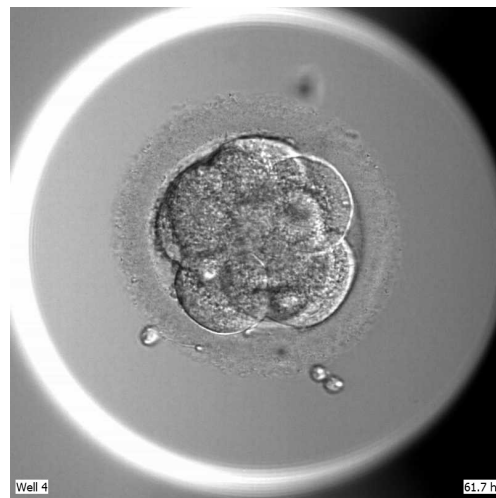


Abbildung 13: Acht-Zeller A

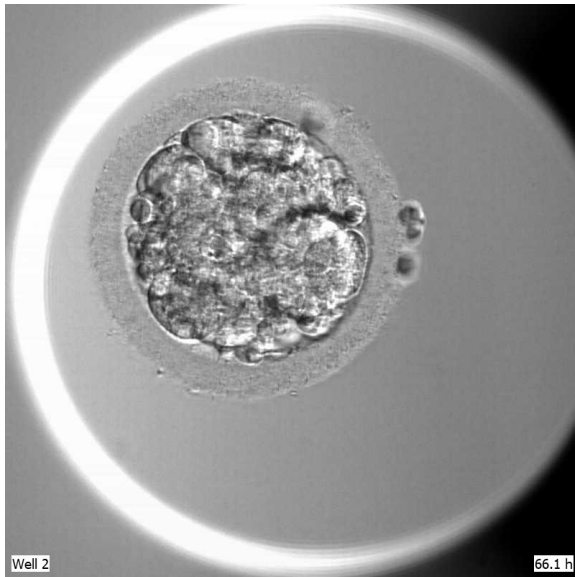


Abbildung 15: Neun-Zeller C

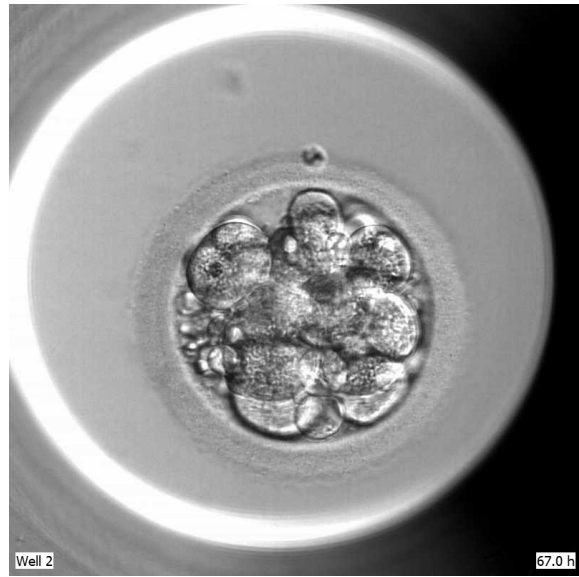


Abbildung 16: Zehn-Zeller C

Um auch die morphologische Qualitätsbeurteilung in einen direkten Vergleich setzen zu können, sehen wir in Abbildung 15 und Abbildung 16 einen 9- und 10-Zeller mit ebenfalls einer C Bewertung. In Abbildung 17 und Abbildung 18 sehen wir zum Vergleich noch einmal einen 8 Zeller mit der Bewertung B (Abbildung 18) und D (Abbildung 17).

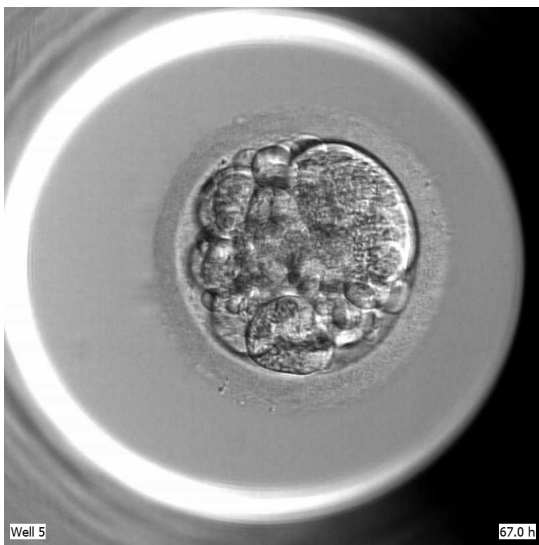


Abbildung 17: Acht-Zeller D

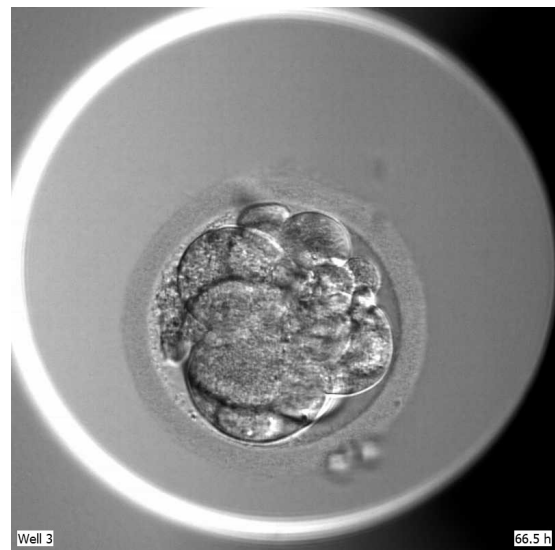


Abbildung 18: Acht-Zeller B

Für die Beurteilung von Blastozysten an Tag 5 bzw. Tag 6 nach Befruchtung ist das Klassifikationssystem nach Gardner and Schoolcraft Abbildung 19 gebräuchlich. Dieses besteht aus einer Zahl und zwei Buchstaben. Dabei bewertet die Zahl das Stadium der Blastozystenentwicklung, die man als Qualitätsstufe betiteln könnte.

Table 1. Gardner and Schoolcraft Classification System (Gardner <i>et al.</i> , 2000; 2004)	
Size and expansion	
Classification	Description
1	Early blastocyst: the blastocoele is less than half the volume of the embryo
2	Blastocyst: the blastocoele is greater than or equal to half of the volume of the embryo.
3	Full blastocyst: the blastocoele completely fills the embryo.
4	Expanded blastocyst: the blastocoele volume is larger than that of the early embryo and the zona pellucida is thinning.
5	Hatching blastocyst: the trophectoderm has started to herniate through the zona pellucida.
6	Hatched blastocyst: the blastocyst has completely escaped from the zona pellucida.
ICM (Inner Cell mass)	
Classification	Description
A	tightly packed, many cells
B	loosely grouped, several cells
C	very few cells
Trophectoderm (TE)	
Classification	Description
A	many cells forming a tightly knit epithelium
B	few cells
C	very few cells forming a loose epithelium

Abbildung 19: Gardner and Schoolcraft Classification System

Quelle: [38]

Eine frühe Blastozyste (Abbildung 19 (1)) bedeutet, dass die Blastozystenhöhle im Vergleich zum Embryoblast (innere Zellmasse) weniger als die Hälfte groß ist. Ein Beispiel für eine frühe Blastozyste ist in Abbildung 20 dargestellt.

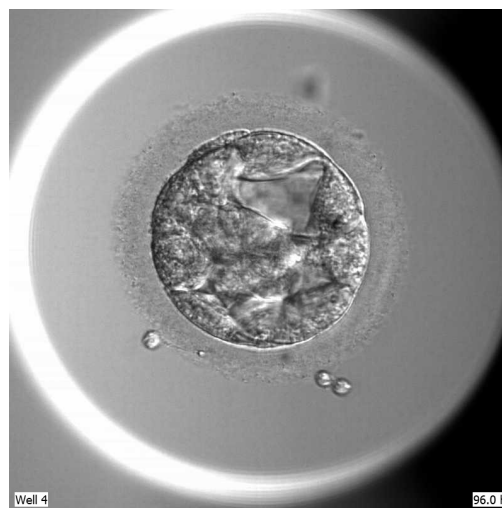


Abbildung 20: Frühe Blastozyste

Eine beginnende Blastozyste (Abbildung 19 (2)) liegt vor, wenn die Blastozystenhöhle im Vergleich zum Embryoblast mehr als die Hälfte groß ist, wie in Abbildung 21 zu sehen.

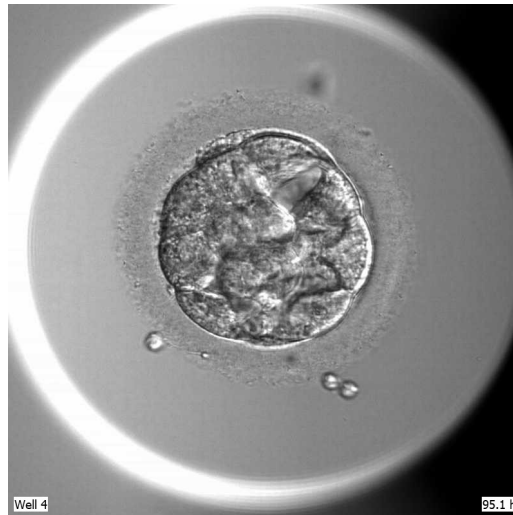


Abbildung 21: beginnende Blastozyste

Eine vollständige Blastozyste (Abbildung 19 (3)) unterscheidet sich von einer erweiterten/expandierten Blastozyste (Abbildung 19 (4)) einerseits dadurch, dass die Blastozystenhöhle bei (3) gleichgroß und bei (4) deutlich größer ist als der Embryoblast, andererseits ist die Zona pellucida nur noch halb so dick. Eine vollständige Blastozyste ist in Abbildung 22 zu sehen, eine expandierte in Abbildung 23.

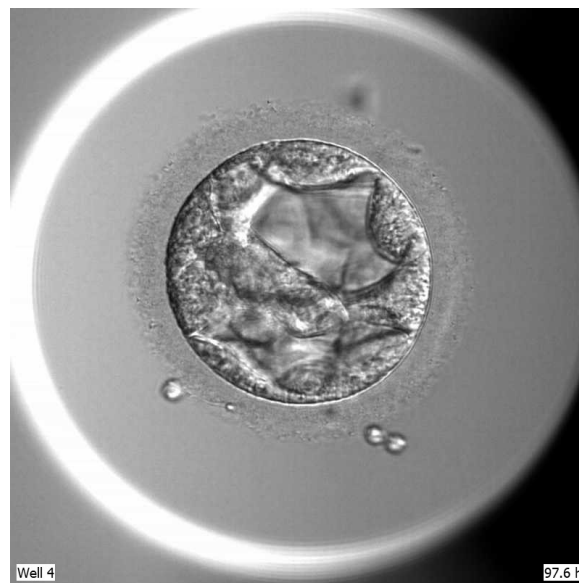


Abbildung 22: vollständige Blastozyste

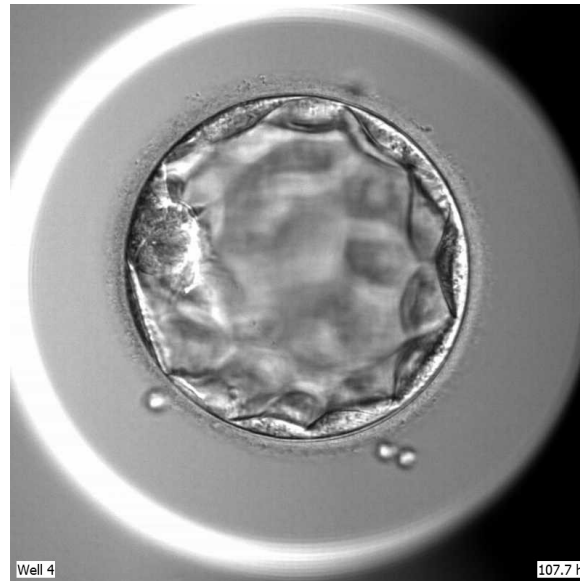


Abbildung 23: expandierte Blastozyste

Im Stadium 5 (Abbildung 19 (5)) beginnt die Blastozyste aus der Zona pellucida zu schlüpfen und in Stadium (Abbildung 19 (6)) ist dies erfolgt.

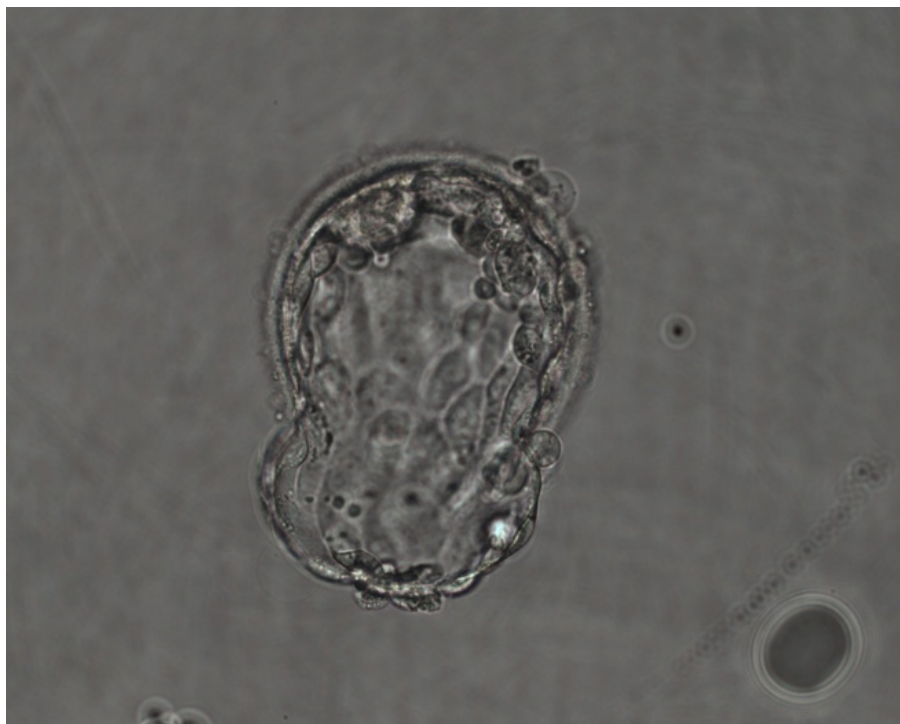


Abbildung 24: schlüpfende Blastozyste

In Abbildung 24 ist eine schlüpfende Blastozyste dargestellt. Vollständig geschlüpfte Blastozysten und somit eine Bewertungszahl von 6 werden in vitro selten gesehen, da in der Regel an Tag 5 der Transfer stattfindet und der Prozess des *hatchings* zu diesem Zeitpunkt häufig noch nicht abgeschlossen ist. Ein Beispiel für eine geschlüpfte Blastozyste kann in Abbildung 25 betrachtet werden.

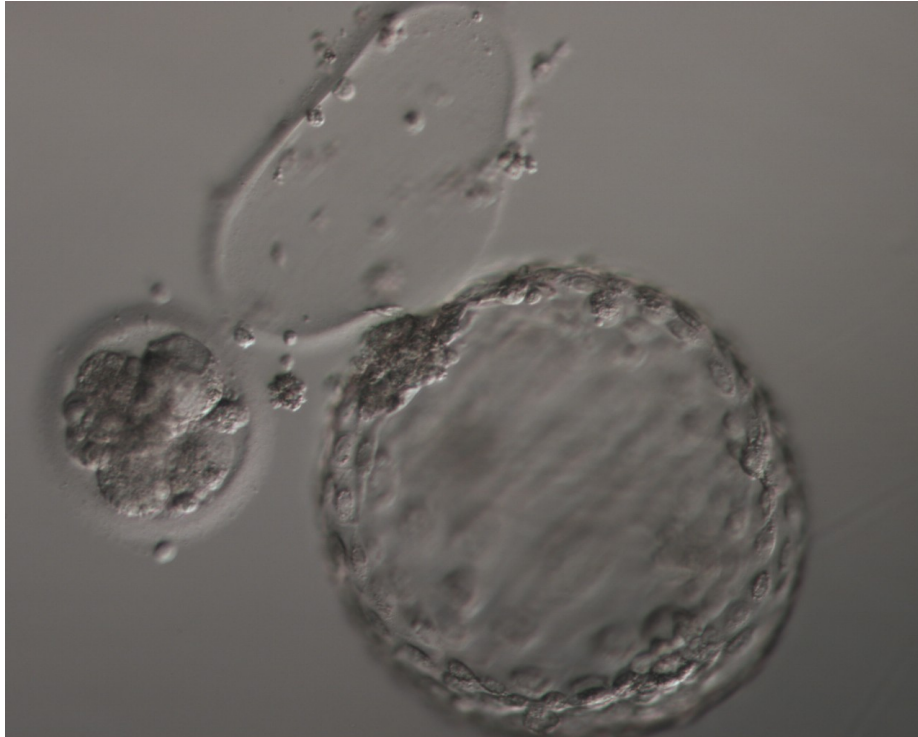


Abbildung 25: geschlüpfte Blastozyste

Die beiden nun auf die Zahl folgenden Buchstaben bewerten die innere Zellmasse (Embryoblast) sowie die äußere Zellmasse (Trophoblast). Dabei wird im Detail die Menge der Zellen sowie die Anordnung und Morphologie beurteilt. Je mehr Zellen und je enger diese gepackt, desto besser ist die Bewertung (Abbildung 19) A. Die innere Zellmasse (Embryoblast) stellt sich dabei eher als eine Anhäufung von Zellen dar, während beim Trophoblasten die Bildung einer dichten epithelialen Schicht im Vordergrund steht. Die Note (Abbildung 19) B wird vergeben, wenn die Zellzahl geringer ist und insbesondere beim Embryoblast nur eine unklare Gruppierung dieser vorliegt. Die Bewertungsgruppe (Abbildung 19) C beinhaltet Embryonen, welche eine geringe Zellanzahl aufweisen und nicht gruppiert bzw. beim Trophoblasten nicht dicht zu einer epithelialen Schicht angeordnet sind. [38]

Die übliche Bewertung der Zygoten durch die EmbryologInnen erfolgt lichtmikroskopisch. Dieser etablierten Methode stehen auch neuere Bewertungsversuche gegenüber. Ein Beispiel hierfür wäre das sogenannte *Zona-Imaging*. Mikroskope mit polarisiertem Licht erlauben einen detaillierten Aufschluss über die Zona pellucida. Die Zona pellucida wird mit der Qualität einer Zygote in Verbindung gebracht. Dieses Verfahren ist aber nicht gänzlich unkritisch zu betrachten und wird nicht flächendeckend verwendet, da die Datenlage unsicher ist. [1]

Welche Bedeutung die Qualität der Embryonen und Blastozysten für die Implantations- und Schwangerschaftsrate hat, zeigt auch nochmal die Arbeit von Gardner et. al. Hier wurden Transfere in drei Testgruppen vollzogen. Eine Gruppe erhielt zwei hoch bewertete Blastozysten, Gruppe zwei nur einen hoch bewerteten und Gruppe 3 eine eher niedrig

bewertete Blastozyste. Es konnte deutlich gezeigt werden, dass eine gut bewertete Blastozyste mit einer deutlich erhöhten Implantations- und Schwangerschaftswahrscheinlichkeit einhergeht. [14]

3.10 Zusammenfassende Beurteilung der Literaturdiskussion

Zusammenfassend sollen im Folgenden die Kernpunkte der Literaturdiskussion beschrieben werden, um sie vor dem Hintergrund des Ergebnisteils vergleichend diskutieren zu können.

Wie in Abschnitt 3.9 beschrieben, hat die Qualitätsbeurteilung einen Einfluss auf die Schwangerschaftsrate. Die Bedeutung der Embryonenqualität soll auch anhand der vorliegenden Kohorte dieser Arbeit in Abschnitt 5.1.1, 5.1.2, 5.2.1 und 5.2.2 untersucht werden.

In Bezug auf die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit bei Kryozyklen im Vergleich zu Frischzyklen, zeigte sich in der Literatur überwiegend, dass es keine signifikanten Unterschiede gibt. Diese Datenlage soll ebenfalls im Verlauf dieser Arbeit untersucht werden.

Des Weiteren zeigt die Literaturrecherche, dass sich ein Trend hin zum SET abzeichnet, da man sich die erhöhte Schwangerschaftswahrscheinlichkeit eines DET zu Lasten eines deutlich erhöhten Mehrlingsrisikos einkauft. Auch diese Entwicklung wird anhand der hier vorliegenden Stichprobe erörtert und besonders in Abschnitt 5.1 dargestellt.

Unklare Literatur bzw. unterschiedliche Ergebnisse finden sich besonders in Bezug auf die Schwangerschafts-/Einnistungswahrscheinlichkeit von Tag 3 oder Tag 5 Transfere. In der Literaturrecherche konnte nicht eindeutig geklärt werden, ob es zu einem Vorteil durch einen Blastozystentransfer im Vergleich zum Tag 3 Transfer kommt. Auch zu dieser Aussage soll diese Arbeit in der deskriptiven Statistik und Diskussion einen Beitrag leisten.

Abschließend zeigten sich in der Literaturrecherche wenig bis keine Ergebnisse bezüglich der Nebenfragestellungen. Besonders die Recherche zur Datenlage zu 5.3.1 und 5.3.2 ergab keine wegweisenden Ergebnisse. Ob das Auftauen von Pronuclei-Stadien an Tag 0 oder Tag 1 im Kryozyklus demnach einen Einfluss auf die Entwicklung hin zur Blastozyste (5.3.2) oder zu einer Schwangerschaft (5.3.1) hat, bleibt im Folgenden dieser Arbeit zu untersuchen.

Im Hinblick auf die Nebenfragestellung 5.3.3 zeigte sich nach einer Quelle von Yerushalmi et al. der Vitrifikationstag der Blastozysten als Einflussfaktor auf den Eintritt einer Schwangerschaft. In dieser Arbeit zeigte sich besonders für die an Tag 5 vitrifizierten Blastozysten ein Vorteil. [25]

4 Material und Methoden

4.1 PatientInnenkollektiv

Das PatientInnenkollektiv setzt sich aus PatientInnen der *Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz, Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin/Kinderwunschzentrum* zusammen. Das Kollektiv besteht aus biologischen Frauen im Alter von 22 bis 47 Jahren mit primärem oder sekundärem Kinderwunsch, bei denen zwischen Januar 2019 und März 2023 ein Embryonentransfer durchgeführt wurde. Den dokumentierten IVF-/ ICSI- Behandlungen sind überwiegend auch andere Kinderwunsch-Therapien, wie IUI und VZO, vorausgegangen. In den betrachteten Jahren haben sich die Paare zwischen einem und bis hin zu 11 Zyklen unterzogen. Die Betrachtung umfasst also ein Kollektiv von $N_1=1125$ Zyklen.

Bei den ermittelten Daten, die für die Untersuchung dieser Arbeit erhoben wurden, handelt es sich um Basisdaten und zyklusspezifische Daten.

Zu den Basisdaten zählen

- Alter
- Größe
- Gewicht
- BMI
- Sterilitätsursache
- Parität
- Hormonstatus (LH, FSH, AMH)

Die zyklusspezifischen Daten dokumentieren

- zuerst die Art des Behandlungszyklus
 - Kryozyklus
 - IVF
 - ICSI
 - PID
- die Art der medikamentösen Stimulation
 - Agonistenprotokoll
 - Antagonistenprotokoll
 - Stimulierter Kryozyklus
 - Artifizierter/ künstlicher Kryozyklus
 - Natürlicher Kryozyklus
- die Beschreibung der aufgetauten Embryonen und Vorkerne

- Alter bei Kryokonservierung (bei Blastozyste Tag 5 oder 6)
- Zeit zwischen Auftau und Transfer
- die Anzahl der Eizellen
- die Anzahl der Vorkerne
 - Nach Follikelpunktion
 - Nach Auftau
- den Embryonentransfer
 - Single Embryo Transfer (SET)
 - Double Embryo Transfer (DET)
 - Tripple Embryo Transfer (TET)
 - Tag-3-Embryotransfer
 - Tag-5-Embryotransfer
 - Überschüssige Embryonen
 - Beurteilung der Embryonen laut Eizellprotokoll
- Schwangerschaftseintritt

4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden PatientInnen, die sich im oben genannten Zeitraum einer ICSI-, IVF-Behandlung mit Embryotransfer oder Auftauzyklus unterzogen haben. Ausgeschlossen wurden Zyklen, welche nicht eindeutig einem Kryo- bzw. Frischversuch zugeordnet werden konnten. Die Kohorte verringert sich somit auf $N_2 = 1123$ Zyklen.

Im Datensatz erhalten bleiben PatientInnen, die eine *Präimplantationsdiagnostik* (PID) erhielten. Hier finden Stimulationszyklen ohne Transfer statt. Die in vitro befruchteten Eizellen werden dann zeitlich versetzt, wenn molekulargenetisch unversehrt, in einem Kryozyklus transferiert. Für die Auswertung und den Ergebnisteil der Arbeit bleiben die reinen PID-Stimulationszyklen, trotz Dokumentation, unberücksichtigt.

Nach Abschluss der Datensammlung und Anwendung der oben genannten Kriterien konnte somit insgesamt ein Kollektiv von $N_3 = 1050$ Zyklen ermittelt werden.

4.3 Embryonenbewertung

Die Embryonen wurden von den BiologInnen, wie in Abschnitt 3.9 beschrieben, bewertet. Außerdem wurde von der Autorin eine eigene Bewertungsrangfolge erstellt. Diese hat ihre Grundlage in der gängigen Bewertung wie von Gardner and Schoolcraft [38] vorbeschrieben, die von den BiologInnen auf den Eizellprotokollen dokumentiert wurde. Das erstellte Beurteilungssystem entspricht am ehesten einem ordinalen Skalenniveau, da alle Komponenten des Systems eine klare Rangordnung aufweisen, die Abstände zwischen den

Rängen jedoch nicht quantitativ gleich sind. Die Autorin hat mit diesem System eine Rangtransformation vorgenommen und jeder Embryonenqualität aus diesem System einen Punktwert von 1-84 bzw. 1-42 zugeschrieben und diesen in eine Rangfolge gebracht. Diese Transformation behält das ordinale Skalenniveau sicher bei. Der Unterschied zwischen zwei Punktwerten bedeutet in der Regel einen Wechsel hin zu einer besser beurteilten Embryonenqualitätsstufe. In der Praxis werden diese Punktescore-Rangfolgen daher oft sogar als intervallskaliert bezeichnet und die Variablen werden aus pragmatischen Gründen als metrisch betrachtet. Die Abstände zwischen zwei Qualitätsstufen müssen für eine intervallskalierte Variable messbar gleich sein. Diese Aussage kann aber nicht sicher nachgewiesen werden.

Tag-3- Beurteilungsrangfolge:

Jedem Embryo wurde eine Punktzahl von 1-84 zugewiesen, wobei 84 Punkte der besten Beurteilung und 1 Punkt der schlechtesten Beurteilung entspricht. Die Tag-3-Embryonen erhalten eine Zellzahl, sowie eine Beurteilungsgrad der Entwicklung, welcher sich von A (beste Beurteilung) bis zu C (schlechteste Beurteilung) erstreckt. In der Annahme, dass eine höhere Zellzahl und eine Bewertung von A die besten Kriterien sind, wurden die möglichen Kombinationen in eine Reihenfolge von 1-84 gebracht.

Im Folgenden sind die Verteilung der Punkte mit der Beschreibung der Embryonen zur besseren Übersicht eingefügt:

Punktevergabe als Darstellung der Qualität der Tag-3-Embryonen:

Punkte	Beschreibung	Punkte	Beschreibung	Punkte	Beschreibung
1	n.v.	29	5D	57	9D
2	n.v.	30	5C-D	58	9C-D
3	n.v.	31	5C	59	9C
4	n.v.	32	5B-C	60	9B-C
5	n.v.	33	5B	61	9B
6	n.v.	34	5A-B	62	9A-B
7	n.v.	35	5A	63	9A
8	n.v.	36	6D	64	10D
9	n.v.	37	6C-D	65	10C-D
10	n.v.	38	6C	66	10C
11	n.v.	39	6B-C	67	10B-C
12	n.v.	40	6B	68	10B
13	n.v.	41	6A-B	69	10A-B
14	n.v.	42	6A	70	10A
15	n.v.	43	7D	71	11D
16	n.v.	44	7C-D	72	11C-D
17	n.v.	45	7C	73	11C
18	n.v.	46	7B-C	74	11B-C
19	n.v.	47	7B	75	11B
20	n.v.	48	7A-B	76	11A-B
21	n.v.	49	7A	77	11A
22	4D	50	8D	78	12D
23	4C-D	51	8C-D	79	12C-D
24	4C	52	8C	80	12C
25	4B-C	53	8B-C	81	12B-C
26	4B	54	8B	82	12B
27	4A-B	55	8A-B	83	12A-B
28	4A	56	8A	84	12A

Tabelle 1: Beurteilungsrangfolge für Tag 3 Transfer, Die Beschreibung umfasst die Zellzahlen 4-12 und die Zellentwicklung (A-D)

*die mit n.v. markierten Noten wurden in der Kohorte nicht vergeben. Der schlechteste transferierte Embryo war ein 4-Zeller mit deutlichen morphologischen Einschränkungen.

Tag 5-Beurteilungsrangfolge:

Die Qualität der Blastozysten (Tag 5 Embryonen) wurde ebenfalls durch eine Punktevergabe von 1-42 dargestellt, wobei 42 die Bestnote und 1 die schlechteste Note darstellt. Entsprechend der Annahme, dass eine vorangestellte 6 sowie eine AA-Beurteilung laut Gardner and Schoolcraft einen am besten beurteilten Embryo beschreibt, wurde eine Punkterangfolge aller Kombinationen erstellt.

Punktevergabe als Darstellung der Qualität der Tag 5 Embryonen/ Blastozysten (BZ):

Punkte	BZ-Scoring	Punkte	BZ-Scoring	Punkte	BZ-Scoring
1	1DD	15	3DD	29	5DD
2	1CD/DC	16	3CD/DC	30	5CD/DC
3	1CC	17	3CC	31	5CC
4	1BC/CB	18	3BC/CB	32	5BC/CB
5	1BB	19	3BB	33	5BB
6	1AB/ 6BA	20	3AB/ 6BA	34	5AB/ 6BA
7	1AA	21	3AA	35	5AA
8	2DD	22	4DD	36	6DD
9	2CD/DC	23	4CD/DC	37	6CD/DC
10	2CC	24	4CC	38	6CC
11	2BC/CB	25	4BC/CB	39	6BC/CB
12	2BB	26	4BB	40	6BB
13	2AB/ 6BA	27	4AB/ 6BA	41	6AB/ 6BA
14	2AA	28	4AA	42	6AA

Tabelle 2: Punktevergabe im Vergleich zum BZ-Scoring nach Gardner and Schoolcraft

4.4 Datenübermittlung

Die Daten wurden mittels SAP und schriftlichen Eizellprotokollen der BiologInnen ermittelt und pseudoanonym über das Programm Excel © dokumentiert. Die Daten wurden über einen Zeitraum von Januar 2019 bis März 2023 monozentrisch und retrospektiv erhoben. Die Auswertung der Daten erfolgt mittels SPSS © und Excel ©.

4.5 Datenauswertung

Die Datenauswertung basiert fachlich zum einen auf dem Beurteilungssystem vom Gardner und Schoolcraft [38] und zum anderen auf der unter 4.3 erklärten Rangfolge der Autorin. Die Darstellung erster Untersuchungsergebnisse erfolgt in Abschnitt 5.1 zunächst rein deskriptiv. Hier werden Häufigkeiten beschrieben wie sie der Datentabelle zu entnehmen sind. Dies

erfolgt für eine allgemeine Schwangerschaftsrate, für den Anteil von Frisch- und Kryozyklen, Tag 3 und Tag 5 Transfere sowie SET, DET und TET und deren Schwangerschaftsraten sowie für den Anteil von Mehrlingsgeburten.

In weiteren Verlauf von Abschnitt 5.1 erfolgt dann eine Analyse für den Zusammenhang zwischen Beurteilungssystemen der Embryonen/ Blastozysten und der Schwangerschaftsrate. Die Darstellung ist hier deskriptiv anhand der Häufigkeiten und bedient sich dem klassischen Beurteilungssystem von Gardner and Schoolcraft [38].

Im Anschluss wurde der Zusammenhang zwischen Embryonenqualität und Schwangerschaftsrate in Abschnitt 5.2 erneut und vor allem statistisch untersucht. Zunächst wurde deskriptiv eine Abbildung der Häufigkeiten von Embryonenqualität und Schwangerschaftsrate für Tag 3 und Tag 5 Transfere erstellt. Des Weiteren werden unterschiedliche statistische Prüfungsverfahren und Kennzahlen verwendet. Zum einen wird sich der logistischen Regression bedient. Im ersten Fall 5.2.1 wird die Eintrittswahrscheinlichkeit für eine abhängige Variable ermittelt, welche dichotom bzw. binär ist. Im Fall dieser Untersuchungen handelt es sich bei dieser Variable um das Outcome (Schwangerschaft ja/nein). Dem gegenübergestellt ist die zweite Variable in dieser Untersuchung hingegen der oben beschriebenen Punktescore, welcher eine ordinalskalierte Variable darstellt.

Die logistische Regression findet auch in Abschnitt 5.2.2 Anwendung, um die Variable Punktescore in Kausalität mit den Schwangerschaftsraten von Frisch- bzw. Kryozyklen zu setzen. Hier wird sich ebenfalls im Anschluss häufig des Likelihood-Quotienten bedient, der aussagt, um welchen Faktor das Eintreten der abhängigen binären Variable, mit einer Veränderung der ordinalen unabhängigen Variable, wahrscheinlicher wird.

Zum anderen findet, bei der Auswertung der Nebenfragestellungen 5.3, der Chi-Quadrat Test Anwendung. Die hier verwendeten Variablen sind kategorial (nominal/ ordinal). Der Test ermöglicht es, einen signifikanten Zusammenhang zu beweisen oder zu widerlegen und die H_0 -Hypothesen der entsprechenden Fragestellungen (5.3) entweder zu stützen oder zu widerlegen. Des Weiteren wird der p-Wert als Wert für eine statistische Signifikanz verwendet. Außerdem kommt das Cramers V zum Einsatz, wenn die untersuchten Variablen nominal skaliert sind. Als valider Zusatz zum Chi-Quadrat Test wird in einigen Fällen der Fisher Test verwendet, um bei unklaren Fällen und auch aufgrund der verhältnismäßig kleinen Stichprobe validere Aussagen zu erzielen.

5 Ergebnisse

5.1 Deskriptive Statistik und Häufigkeitsverteilung im Allgemeinen

Wie in Abschnitt 4 beschrieben, erhalten wir nach Anwendung aller Ein- und Ausschlusskriterien eine Kohorte von 1050 Zyklen. Der Schwangerschaftseintritt wurde in wenigen Fällen als unklar bezeichnet. Diese Zyklen wurden in diesem Abschnitt aus der Auswertung genommen. Sie beinhalten unter anderem nicht erhobene Tests, unklare Ergebnisse, Umzug von PatientInnen oder eine unbekannte Ursache für ein Fehlen eines Testergebnisses. Ohne diese 9 unklaren Ergebnisse fließen 1041 Zyklen in die deskriptive Statistik ein.

Insgesamt zeigen sich davon 308 positive Schwangerschaftstests sowie 733 negative. Dies ergibt eine allgemeine Schwangerschaftsrate von 29,59% in der Kohorte.

Von den 1041 Zyklen mit klaren Schwangerschaftsergebnissen waren 709 IVF- oder ICSI-Zyklen und 332 Kryozyklen. Von diesen 332 Kryozyklen unterlagen 177 Zyklen der künstlichen Stimulation, 118 einem stimulierten Kryozyklus und 37 einem natural cycle. In den Frischzyklen handelte es sich bei 577 von 713 Zyklen um ICSI-Zyklen. 136 der 713 Zyklen waren somit konventionelle IVF. 95 % der ICSI-Zyklen und 97,79% der IVF-Zyklen wurden mittels Antagonistenprotokoll vorbereitet.

Von den 332 Kryozyklen waren 83 Zyklen mit einem positiven Schwangerschaftstest verbunden (darunter ein Transfer an Tag 4, drei Transfere an Tag 6). Von 709 Frischzyklen waren 225 Zyklen mit einem positiven Schwangerschaftstest verbunden (davon ein Transfer an Tag 2, drei an Tag 4 und zwei an Tag 6). Somit errechnet sich eine Schwangerschaftsrate von 25,00% für Kryozyklen und 31,73% für Frischzyklen.

Tag 3 Transfere

In der Gesamtkohorte von 1041 verwertbaren Zyklen gab es 379 Transfere an Tag 3. Davon ergaben sich 87 Schwangerschaften und 292 negative Tests. Somit ergibt sich eine Schwangerschaftsrate für Tag 3 Transfere von 22.96%. Von den Tag 3 Transferen handelte es sich bei 76 um Kryozyklen, von denen 11 zu einem positiven Test führten und bei 303 Zyklen handelte es sich um Frischzyklen, von denen 76 zu einem positiven Test führten.

Tag 5 Transfere

In der Gesamtkohorte von 1041 verwertbaren Zyklen gab es 652 Tag 5 Transfere. 219 führten zu einem positiven und 433 zu einem negativen Test. Somit ergibt sich eine Schwangerschaftsrate von 33,59%. 252 dieser 652 Zyklen waren Kryozyklen, von denen 71

Ergebnisse

zu einem positiven Test führten und 400 Frischzyklen, von denen 148 zu einem positiven Test führten.

Dem bleibt hinzuzufügen, dass 75,90 % der Kryozyklen Tag 5 Transfere waren und lediglich 56,32 % der Frischzyklen.

Transfere außerhalb Tag 3 und Tag 5:

Ein Transfer aus der Kohorte der Frischzyklen erfolgte an Tag 2 und führte zu einem negativen Schwangerschaftstest.

Drei Transfere fanden im Frischzyklus an Tag 4 statt. Davon führte einer zu einem positiven Test.

Zwei Transfere aus der Kohorte der Frischzyklen fanden an Tag 6 statt und zeigten einen negativen Schwangerschaftstest.

Ein Transfer fand an Tag 4 statt und führte im Kryozyklus zu einem positiven Schwangerschaftstest. Drei weitere Transfere fanden im Kryozyklus an Tag 6 statt, welche alle einen negativen Test zeigten.

So wurden insgesamt 10 Zyklen außerhalb von Tag 3 oder Tag 5 transferiert. Anhand Tabelle 3 zeigt sich, sowohl bei Kryo- als auch bei Frischtransferen, eine höhere Schwangerschaftsrate für Tag 5 Embryotransfere.

Schwangerschaftsrate	Tag 3	Tag 5	Andere Transfertage	Gesamt
Kryo	11/76 ≈ 14,47%	71/252 ≈ 28,17%	1 x Tag 4 (pos.) 3 x Tag 6	83/332 ≈ 25%
Frisch	76/303 ≈ 25,08%	148/400 ≈ 37%	1x Tag 2 3x Tag 4 (1x pos.) 2 x Tag 6	225/76 ≈ 31,73%
Gesamt	87/379 ≈ 22,96%	219/652 ≈ 33,59%	10 (2 pos.)	308/10 ≈ 29,59%

Tabelle 3 Schwangerschaftsraten in Kryo- und Frischzyklen abhängig vom Transfertag

Single Embryo Transfere

Von der Gesamtkohorte verwertbarer Zyklen von 1041 gab es 391 SETs von denen 101 Zyklen mit einem positiven Schwangerschaftstest ausgingen. Dies macht eine Schwangerschaftswahrscheinlichkeit von 25,83 % für SETs.

Von den 391 SET-Zyklen erfolgten 212 im Frischzyklus und 179 im Kryozyklus. Unabhängig vom Transfertag zeigten sich 45 positive Schwangerschaftstests im Kryozyklus (25,14%) und 56 positive Schwangerschaftstest im Frischzyklus (26,42%).

Von den 391 SET-Zyklen wurden 100 an Tag 3 transferiert und 287 an Tag 5. Ein Transfer erfolgte an Tag 4 (1x Frisch), drei an Tag 6 (1x Frisch, 2x Kryo).

- **SET/ Tag 3 Transfer**

Von 100 an Tag-3 transferierten Zyklen erfolgten 18 positive Schwangerschaftstests (18%).

- **SET/ Tag 3 Transfer/ Frischzyklus**

87 von den 100 Zyklen erfolgten im Frischzyklus (17 positive Schwangerschaftstests/ 19,54%)

- **SET/ Tag 3 Transfer/ Kryozyklus**

13 der 100 Zyklen erfolgten im Kryozyklus (1 positiver Schwangerschaftstest/7,69%).

- **SET/ Tag 5 Transfer**

Von den 287 an Tag 5 transferierten Zyklen erfolgten 83 positive Schwangerschaftstests (28,92%).

- **SET/ Tag 5 Transfer/ Frischzyklus**

123 der 287 Zyklen erfolgten im Frischzyklus (39 positive Schwangerschaftstests/ 31,70%)

- **SET/ Tag 5 Transfer/ Kryozyklus**

164 der Zyklen erfolgten im Kryozyklus (44 positive Schwangerschaftstests/ 26,83%).

Insgesamt konnten unter den 101 positiven Zyklen zwei Gemini-Graviditäten dokumentiert werden, was einer Rate von 1,98% entspricht.

Double Embryotransfer

Im Vergleich dazu gab es 627 *DETs*, von denen 200 mit einem positiven Schwangerschaftstest verbunden waren. Somit errechnet sich eine Schwangerschaftswahrscheinlichkeit von 32,0 % für *DETs*.

Von den 627 *DET*-Zyklen erfolgten 483 im Frischzyklus und 144 im Kryozyklus. Unabhängig vom Transfertag zeigten sich 37 positive Schwangerschaftstests im Kryozyklus (25,69%) und 163 positive Schwangerschaftstest im Frischzyklus (33,75%).

Von den 627 *DET*-Zyklen wurden 260 an Tag 3 transferiert und 361 an Tag 5. Ein Transfer erfolgte an Tag 2 (Frisch), drei an Tag 4 (2x Fisch, 1 x Kryo) und zwei an Tag 6 (1x Frisch, 1x Kryo).

- **DET/ Tag 3 Transfer**

Von 260 an Tag-3 transferierten Zyklen erfolgten 62 positive Schwangerschaftstests (23,85%).

- **DET/ Tag 3 Transfer/ Frischzyklus**

202 von den 260 Zyklen erfolgten im Frischzyklus (53 positive Schwangerschaftstests/ 26,24%)

- **DET/ Tag 3 Transfer/ Kryozyklus**

58 der 260 Zyklen erfolgten im Kryozyklus (9 positiver Schwangerschaftstest/15,52%).

- **DET/ Tag 5 Transfer**

Von den 361 an Tag 5 transferierten Zyklen erfolgten 136 positive Schwangerschaftstests (37,67%).

- **DET/ Tag 5 Transfer/ Frischzyklus**

277 der 361 Zyklen erfolgten im Frischzyklus (109 positive Schwangerschaftstests/ 39,35%)

- **DET/ Tag 5 Transfer/ Kryozyklus**

84 der Zyklen erfolgten im Kryozyklus (27 positive Schwangerschaftstests/ 32,14%).

Insgesamt konnten bei 200 positiven Zyklen 26 initiale Gemini-Graviditäten dokumentiert werden, was einer Rate von 13 % entspricht.

Triple Embryo Transfer

Insgesamt gab es nur 22 TETs. Von den 22 TET-Zyklen gab es 8 Kryozyklen und 14 Frischzyklen. Insgesamt trat in 6 Fällen ein positiver Schwangerschaftstest ein. Alle positiven Tests waren Frischzyklen, welche an Tag 3 transferiert wurden. Es zeigt sich eine Schwangerschaftsrate von 27,27% für TET.

Zum Schluss soll noch ein kurzer Blick auf die erhobenen Basisdaten geworfen werden. Sowohl bei den Kryozyklen als auch bei den Frischzyklen betrug das Durchschnittsalter der PatientInnen 36. Auch der Einflussfaktor des AMH-Wertes vor Beginn der Kinderwunschtherapie ist in dieser Kohorte vernachlässigbar. Der Baseline AMH der Frischzyklen betrug im Mittelwert 2,025. Bei den Kryozyklen betrug dieser Mittelwert 2,1.

5.1.1 Analyse der Blastozysten-/ Embryonenqualität (gemäß Absatz 3.9) von Tag 5 Embryonentransferen und Schwangerschaftsrate.

Gesamtkohorte, Tag 5 Transfer (SET, DET, TET in Kryo- und Frischzyklen):

Betrachtet man die in Abschnitt 3.9 beschriebenen Kriterien für die Bewertung von Embryonen, stellt sich die Frage, wie sich der Zusammenhang zwischen den Bewertungen dieser und der Schwangerschaftsrate verhält. Demnach werden in den folgenden Darstellungen lediglich die

Ergebnisse

Tag 5 Transfere der Gesamtkohorte betrachtet. Dies sind 657 Zyklen. Darunter subsumieren sich sowohl SET, DET und TET. Von diesen Transferen zeigten sich 219 Schwangerschaften (33.33%).

In der folgenden Tabelle werden ausschließlich Blastozystenbewertungen mit der Qualitätsstufe von 1-6 betrachtet. Dies sind 557 Zyklen. Es wurde darauf geachtet, dass nur Zyklen ausgewählt wurden, in denen eine Blastozyste im SET oder zwei Blastozysten im DET mit entsprechender Qualitätsstufe transferiert wurden. So ist sichergestellt, dass die eingetretene Schwangerschaft auch in einem Kausalzusammenhang mit der Qualitätsstufe steht. Es bleibt zu erwähnen, dass die TET hierdurch nicht berücksichtigt wurden, da es keinen TET-Zyklus gab, in dem alle Blastozysten die gleiche Qualitätsstufe besaßen. Somit kommen wir auf eine betrachtete Zyklusanzahl von 379 Zyklen und 219 positiven Tests.

	Anzahl gesamt	Pos. SS-Test	SS-Rate
Qualitätsstufe 1	19	2	10,53%
Qualitätsstufe 2	19	2	10,53%
Qualitätsstufe 3	71	17	23,94%
Qualitätsstufe 4	108	37	34,26%
Qualitätsstufe 5	161	67	41,61%
Qualitätsstufe 6	1	1	100%
Gesamt	379	219	57,78%

Tabelle 4: Tag 5 ET, Zusammenhang Qualitätsstufe und Schwangerschaftsrate

Hier lässt sich zeigen, dass mit steigender Qualitätsstufe der Blastozyste, die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit ansteigt.

Außerdem werden im Folgenden die transferierten Tag 5 Blastozysten mit gleicher morphologischer Beurteilung der inneren Zellmasse und des Trophektoderms „AA, BB, CC“, abhängig von ihrer Qualitätsstufe 1-6, in Bezug auf einen positiven Schwangerschaftstest verglichen. Auch hier ist zu erkennen, dass die Schwangerschaftsrate mit steigender Qualitätsstufe bei gleicher morphologischer Beurteilung steigt. Eine nennenswerte Ausnahme davon ist unter anderem in Tabelle 6 zwischen Qualitätsstufe 1 und 2 zu entnehmen. Diese Schwankungen könnten aufgrund der geringen Fallzahl zu Stande gekommen sein.

Ergebnisse

	Anzahl gesamt	Pos. SS-Test	SS-Rate
1AA	2	0	0%
2AA	0	0	-
3AA	12	5	41,67%
4AA	38	19	50%
5AA	67	35	52,24%

Tabelle 5: Tag 5 ET, Zusammenhang Qualitätsstufe/ AA und Schwangerschaftsrate

	Anzahl gesamt	Pos. SS-Test	SS-Rate
1BB	4	1	25%
2BB	8	1	12,5%
3BB	34	5	14,71%
4BB	24	3	12,5%
5BB	25	6	20%

Tabelle 6: Tag 5 ET, Zusammenhang Qualitätsstufe, BB und Schwangerschaftsrate

	Anzahl gesamt	Pos. SS-Test	SS-Rate
1CC	9	0	0%
2CC	5	0	0%
3CC	2	0	0%
4CC	1	0	0%
5CC	5	0	0%

Tabelle 7: Tag 5 ET, Zusammenhang Qualitätsstufe, CC und Schwangerschaftsrate

Dass eine sehr gute morphologische Beurteilung der inneren Zellmasse und des Trophektoderms, auch unabhängig von der Qualitätsstufe 1-6, einen positiven Einfluss auf die Schwangerschaftsrate nimmt ist daran zu erkennen, dass die Schwangerschaftsraten von Tabelle 5 bis Tabelle 7 abnehmen. Außerdem wird diese Beobachtung durch Tabelle 8 untermauert.

	Anzahl gesamt	Pos. SS-Test	SS-Rate
AA	137	67	48,91%
AB	31	13	41,94%
BB	126	24	19,05%

Tabelle 8: Tag 5 ET, Zusammenhang AA, AB, BB und Schwangerschaftsrate

Ergebnisse

Auch hier lässt sich festhalten, dass die Schwangerschaftsrate mit der morphologischen Beurteilung der inneren Zellmasse und des Trophektoderms steigt.

Tag 5 Transfere (SET): Qualität und Schwangerschaftsrate:

In dieser Darstellung werden nur SET-Zyklen betrachtet, da hier die Blastozysten-Schwangerschaftsrate genauer nachzuvollziehen ist. Somit ergeben sich 290 Zyklen.

Mit der besten morphologischen Beurteilung von AA wurden 96 dieser transferierten Blastozysten bewertet. Es ist in Tabelle 9 zu erkennen, dass die höchste Schwangerschaftsrate mit der höchsten Qualitätsstufe auftritt.

	Gesamtzahl	Kryo/Frisch-Verteilung	pos. SS-Test (gesamt)	Pos. SS-Test (Frisch/Kryo)
1AA	0	-	-	-
2AA	0	-	-	-
3AA	9	6 Frisch 3 Kryo	4 (44%)	4/4 Frisch (66,67%)
4AA	28	16 Frisch 12 Kryo	12 (42,86%)	6/16 Frisch (37,5%) 6/12 Kryo (50%)
5AA	59	24 Frisch 35 Kryo	31(52,54%)	15/24 Frisch (62,5%) 16/35 Kryo (45,71%)
6AA	0	-	-	-
Gesamt	96	46 Frisch 50 Kryo	47 (48,96%)	25/46 Frisch (54,35%) 22/50 Kryo (44%)

Tabelle 9: Tag 5 ET, SET, Zusammenhang Qualitätsstufe, AA und Schwangerschaftsrate

24 Zyklen der SET hatten eine Bewertung von AB. Zwei davon entsprachen nicht den gängigen in Absatz 3.9 beschriebenen Bewertungskriterien für Tag 5 Blastozysten, weshalb im Folgenden nur 22 Zyklen betrachtet werden. Es ist in Tabelle 10 zu entnehmen, dass die Schwangerschaftsrate der Qualitätsstufe 5 über jener der Qualitätsstufe 4 liegt.

Ergebnisse

	Gesamtzahl	Kryo/Frisch-Verteilung	pos. SS-Test (gesamt)	Pos. SS-Test (Frisch/Kryo)
1AB	1	1 Frisch	0	0
2AB	-	-	-	-
3AB	3	3 Frisch	0	0
4AB	9	5 Frisch 4 Kryo	3 (33,34%)	3/5 Frisch (60%)
5AB	9	4 Frisch 5 Kryo	5 (55,56%)	2/4 Frisch (50%) 3/5 Kryo (60%)
6AB	-	-	-	-
Gesamt	22	13 Frisch 9 Kryo	8 (36,36%)	5/13 Frisch (38,46%) 5/9 Kryo (55,56%)

Tabelle 10: Tag 5 ET, SET, Zusammenhang Qualitätsstufe, AB und Schwangerschaftsrate

77 Zyklen der SET erhielten eine Beurteilung der inneren Zellmasse und des Trophektoderms von BB. Tabelle 11 zeigt, dass die Schwangerschaftsraten von Qualitätsstufe 3 bis zu Qualitätsstufe 5 ansteigen.

	Gesamtzahl	Kryo/Frisch-Verteilung	pos. SS-Test (gesamt)	Pos. SS-Test (Frisch/Kryo)
1BB	2	1 Frisch 1 Kryo	0	0
2BB	6	4 Frisch 2 Kryo	0	0
3BB	28	11 Frisch 17 Kryo	2 (7,14%)	1/11 Frisch (9,09%) 1/17 Kryo (5,88%)
4BB	18	4 Frisch 14 Kryo	2 (11,11%)	2/14 Kryo (14,29%)
5BB	23	4 Frisch 19 Kryo	5 (21,74 %)	1/4 Frisch (25%) 4/19 Kryo (21,05%)
6BB	-	-	-	-
Gesamt	77	24 Frisch 53 Kryo	9 (11,69%)	2/24 Frisch (8,34%) 7/53 Kryo (13,21%)

Tabelle 11: Tag 5 ET, SET, Zusammenhang Qualitätsstufe, BB und Schwangerschaftsrate

Den letzten drei Tabellen ist hinzuzufügen, dass in der letzten Spalte nur die Kryo- und Frischzyklen mit ihrer Schwangerschaftsrate aufgeführt wurden, wenn es auch in beiden

Zyklusarten zu einer Schwangerschaft gekommen ist. In einigen Fällen ist es nur in Frischzyklen zu Schwangerschaften gekommen. Anhand dieser Tabellen lassen sich nun zwei Feststellungen machen. Zum einen ist zu sehen, dass die Gesamtschwangerschaftsrate bei AA benoteten Blastozysten bei 48,96% liegt, bei AB Blastozysten bei 36,36% und bei BB bewerteten Blastozysten lediglich noch bei 11,69%. Somit liegt die Vermutung nahe, dass mit abnehmender morphologischer Beurteilung der inneren Zellmasse und des Trophektoderms auch die Schwangerschaftsrate abnimmt. Zusätzlich ist zu beobachten, dass innerhalb einer Tabelle, also bei gleicher morphologischer Beurteilung (z.B. AB) die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit ansteigt, wenn die Qualitätsstufe 1-6 ansteigt. In Tabelle 10 beispielsweise zeigen 4AB bewertete Blastozysten eine Schwangerschaftsrate von 33,34% und 5 AB bewertete Blastozysten eine Rate von 55,56%. Dieser Trend ist auch in Tabelle 11 mit BB bewerteten Blastozysten zu sehen. In Tabelle 9 sehen wir ebenfalls, dass eine hohe Qualitätsstufe (5) der AA bewerteten Blastozysten auch die höchste Schwangerschaftsrate zeigt (52,54%). Die Qualitätsstufen 3 und 4 entsprechen nicht dem allgemeinen Trend, da die Schwangerschaftsrate bei Qualitätsstufe 3 mit 44 % geringfügig über der Schwangerschaftsrate der Qualitätsstufe 4 Embryonen mit 42,86 % liegt.

Tag 5 Transfere DET: Qualität und Schwangerschaftsrate

363 Zyklen erfolgten mit einem Transfer an Tag 5 und einem DET. 23 wurden mit ausschließlich AA bewerteten Blastozysten transferiert.

	Gesamtzahl	Kryo/Frisch-Verteilung	pos. SS-Test (gesamt)	Pos. SS-Test (Frisch/Kryo)
1AA	2	2 Frisch	0	0
2AA	-	-	-	-
3AA	3	3 Frisch	1 (33,33%)	1 Frisch (33,33%)
4AA	10	9 Frisch 1 Kryo	7 (70%)	6/9 Frisch (66,67%) 1/1 Kryo (100%)
5AA	8	8 Frisch	4 (50%)	4/8 Frisch (50%)
6AA	-	-	-	-
Gesamt	23	22 Frisch 1 Kryo	12 (52,17%)	11/22 Frisch (50%) 1/1 Kryo (100%)

Tabelle 12: Tag 5 ET, DET, Zusammenhang Qualitätsstufe, AA und Schwangerschaftsrate

Ergebnisse

Hier lässt sich feststellen, dass die Schwangerschaftsrate mit zunehmender Qualitätsstufe bei gleichbleibender morphologischer Beurteilung ansteigt. Ein Ausreißer aus dieser Entwicklung ist hier die Qualitätsstufe 4 mit einer ungewöhnlich hohen Schwangerschaftsrate von 70%.

Auf eine Auswertung der mit AB bewerteten Blastozysten wurde verzichtet, da die Zyklusanzahl, die im DET ausschließlich mit AB Beurteilungen transferiert wurden, so gering ist, dass eine Aussagekraft in Frage gestellt wird.

Im Folgenden betrachten wir die mit BB bewerteten Blastozysten.

	Gesamtzahl	Kryo/Frisch-Verteilung	pos. SS-Test (gesamt)	Pos. SS-Test (Frisch/Kryo)
1BB	3	2 Frisch 1 Kryo	1 (33,33%)	1 Frisch (100%)
2BB	2	1 Frisch 1 Kryo	1 (50%)	1 Frisch (100%)
3BB	5	2 Frisch 3 Kryo	2 (40%)	1/2 Frisch (50%) 1/3 Kryo (33,33%)
4BB	3	2 Frisch 1 Kryo	0	0
5BB	4	2 Frisch 2 Kryo	2 (50%)	1/2 Frisch (50%) 1/2 Kryo (50%)
6BB	-	-	-	-
Gesamt	17	9 Frisch 8 Kryo	6 (35,29%)	4/9 Frisch (44,44%) 2/8 Kryo (25%)

Tabelle 13: Tag 5 ET, DET, Zusammenhang Qualitätsstufe, BB und Schwangerschaftsrate

In Tabelle 13 zeigt sich erneut ein Anstieg der Schwangerschaftsrate mit der Qualitätsstufe. Zu erwähnen sind hier die mit der Qualitätsstufe 2 bewerteten Blastozysten, welche mit einer unerwartet hohen Schwangerschaftsrate von 50% auffallen. Dies könnte am ehesten auf die in der Tabelle allgemein auffallend niedrigen Fallzahlen zurückgeführt werden.

Kohorte Gesamt Tag 3 Transfer (SET, DET, TET in Kryo- und Frischzyklen)

An Tag 3 wurden aus der Gesamtkohorte 382 Zyklen transferiert. Berücksichtigt in der Tabelle wurden ausschließlich Benotungen, die der Embryonenqualitätsbeurteilung nach Absatz 3.9 entsprechen und Zyklen in denen nur die entsprechende Zellzahl, unabhängig von der Beurteilung der inneren Zellmasse, Anzahl der transferierten Embryonen oder Frisch- bzw. Kryozyklus transferiert wurden. Somit reduziert sich die Anzahl beurteilter Zyklen auf 167.

Ergebnisse

	Anzahl gesamt	Pos. SS-Test	SS-Rate
Zellzahl 1	-	-	-
Zellzahl 2	-	-	-
Zellzahl 3	1	0	-
Zellzahl 4	22	2	9.09%
Zellzahl 5	14	0	0%
Zellzahl 6	23	7	30,43%
Zellzahl 7	24	7	29,17%
Zellzahl 8	65	20	30,77%
Zellzahl 9	8	0	0%
Zellzahl 10	8	2	25%
Zellzahl 11	-	-	-
Zellzahl 12	2	1	50%

Tabelle 14: Tag 3 ET, Zusammenhang Zellzahl und Schwangerschaftsrate

Anhand der in Tabelle 14 dargestellten Werte ist in dem Bereich der Zellzahl von 4-8 insgesamt am ehesten ein Anstieg der Schwangerschaftsrate zu sehen. Zwischen Zellzahl 6 und 7 besteht eine minimale Abnahme. Zellzahl 10 entzieht sich dem Trend der ansteigenden Schwangerschaftsrate. Zellzahl 12 zeigt mir 50% zwar die höchste Schwangerschaftsrate, mit einer Fallzahl von zwei kann die Aussagekraft hier aber in Frage gestellt werden.

Die nun folgende Tabelle soll die Beurteilung der inneren Zellmasse der Embryonen und seine Relevanz untersuchen.

	Anzahl gesamt	Pos. SS-Test	SS-Rate
A/ morulierend	89	30	33,71%
B	54	4	7,41%
C	10	0	0%

Tabelle 15: Tag 3 ET, Zusammenhang morphologische Beurteilung und Schwangerschaftsrate

In Tabelle 15 sieht man eine Abnahme der Schwangerschaftsrate mit Abnahme der morphologischen Beurteilung. Die Bestnoten A bzw. beginnend morulierende Embryonen erzielen mit 33,7% die höchste Schwangerschaftsrate, während mit C bewertete Embryonen in keinem Fall zu einer Schwangerschaft geführt haben, wenngleich die Fallzahl, der mit C bewerteten Embryonen, deutlich geringer ist. Hier bestätigt sich erneut die Behauptung, dass

Ergebnisse

eine sehr gute morphologische Beurteilung der inneren Zellmasse mit einer besseren Schwangerschaftsrate assoziiert werden kann.

Tag 3 Transfere SET: Qualität und Schwangerschaftsrate

103 Zyklen wurden als SET an Tag 3 transferiert. 89 davon als Frischzyklus. Dies greift die o.g. These auf, dass Kryozyklen mit Tag 3 Transferen seltener transferiert werden.

	Gesamtzahl	Kryo/Frisch- Verteilung	pos. SS-Test (gesamt)	pos. SS-Test (Frisch/Kryo)
Zellzahl 1	-	-	-	-
Zellzahl 2	-	-	-	-
Zellzahl 3	1	Frisch	0	0
Zellzahl 4	16	12 Frisch 4 Kryo	1 (6,25%)	1/12 Frisch
Zellzahl 5	8	3 Frisch 5 Kryo	0	0
Zellzahl 6	15	14 Frisch 1 Kryo	2 (13,33%)	2/14 Frisch
Zellzahl 7	17	15 Frisch 2 Kryo	5 (29,41%)	4/15 Frisch 1/2 Kryo
Zellzahl 8	28	28 Frisch	7 (25%)	7/28 Frisch
Zellzahl 9	8	7 Frisch 1 Kryo	0	0
Zellzahl 10	7	6 Frisch 1 Kryo	2 (28,57%)	2/6 Frisch
Zellzahl 11	-	-	-	-
Zellzahl 12	3	3 Frisch	1	1/3 Frisch
Gesamt	103	89 Frisch 14 Kryo	18 (17,48%)	17/89 Frisch (19,10%) 1/14 Kryo (7,14%)

Tabelle 16: Tag 3 ET, SET, Zusammenhang Zellzahl und Schwangerschaftsrate

In Tabelle 16 zeigt sich im Allgemeinen am ehesten ein Anstieg der Schwangerschaftsrate mit der Zellzahl, besonders zwischen Zellzahl 4 und 8. Dabei ist zu erwähnen, dass Zellzahl 8 sich dem allgemeinen Anstieg der Schwangerschaftsraten knapp entzieht. Es ist außerdem zu erkennen, dass die Fallzahlen bei einer Zellzahl kleiner 4 und größer 8 deutlich geringer werden. Dennoch ist die Schwangerschaftsrate der Zellzahl 10 mit jener der Zellzahl 7 vergleichbar hoch.

Tag 3 Transfere DET: Qualität und Schwangerschaftsrate

Auf die Darstellung der Relevanz der Zellzahl wurde bei DET verzichtet, da in der Kohorte nur 5 Zyklen vorlagen, welche im Schwangerschaftstest alle negativ ausgefallen sind.

5.1.2 Vergleich der Schwangerschaftsraten der bestbenoteten Tag 3 Transfere vs. Tag 5 Transfere

In der folgenden Untersuchung sollen die Bestnoten der Tag 3 und Tag 5 Transfere verglichen werden. Um eine höhere Fallzahl zwecks besserer Aussagekraft zu erzielen, werden folgende Bewertungen als Bestnote für Tag 5 Transfere gezählt:

- Qualitätsstufe 5 und 6 oder als Blastozyste beschrieben sowie die Beurteilung AA

und folgende Bewertungen als Bestnote für Tag 3 Transfere:

- Zellzahl >10 und beginnende Morulation sowie die Beurteilung A.

Bei den DET Zyklen wurde lediglich erwartet, dass einer der transferierten Embryonen die Bestnote erreicht hat, in der Annahme, dass dann auch der bessere Embryo zu einer Schwangerschaft geführt hat.

	Bestnote	Pos. SS-Test	SS Rate
Tag 3	2	1	50 %
Tag 5	60	31	51,67 %

Tabelle 17: Vergleich SET Tag 3 vs. Tag 5 Bestnoten und Schwangerschaftsrate

	Bestnote	Pos. SS-Test	SS Rate
Tag 3	12	6	50%
Tag 5	66	31	46,97%

Tabelle 18: Vergleich DET, Tag 3 vs. Tag 5 Bestnote und Schwangerschaftsrate

	Bestnote	Pos. SS-Test	SS Rate
Tag 3	14	7	50%
Tag 5	126	62	49,21%

Tabelle 19: SET und DET, Tag 3 vs. Tag 5 Bestnote und Schwangerschaftsrate

Anhand dieser Auswertung ist ersichtlich, dass die Bestnoten beider Tage vergleichbare Schwangerschaftsraten erzielen. Dennoch führt, wie im deskriptiven Teil der Arbeit beschrieben, der Tag 5 Transfer in dieser Kohorte im Allgemeinen zu höheren Schwangerschaftsraten.

5.2 Hauptfragestellungen

5.2.1 H_0 : Je höher die Embryonenqualität, desto höher die Schwangerschaftsrate

Für die Bearbeitung der ersten Fragestellung, werden im Folgenden nur die *Single-Embryo-Transfere* (SET) betrachtet. Insgesamt gab es in der Kohorte 398 SET-Zyklen. Davon waren 182 Kryozyklen und 216 Frischzyklen. Es waren 103 Tag 3 Transfere und 290 Tag 5 Transfere, sowie 5 Transfere außerhalb dieser Tage. Insgesamt waren 7 Schwangerschaftsergebnisse dieser Zyklen unklar, sodass 100 Tag 3 Transfere und 287 Tag 5 Transfere betrachtet wurden.

Die Verteilung der Tag 3 Transfere und ihrer Schwangerschaften ist in Abbildung 26 graphisch dargestellt. Auf der x-Achse ist der in der Methodik erläuterte Punktescore der Embryonen von 1-84 aufgetragen. Auf der y-Achse werden die Häufigkeiten der jeweils vergebenen Punkte aufgetragen sowie die Häufigkeit der positiven und negativen Schwangerschaftstests innerhalb der Säulen. Es ist zu beobachten, dass die am häufigsten vergebenen Note im Bereich 56 zu finden ist. Diese entspricht der Note 8A, welche im Vergleich im oberen Drittel der Qualität liegt. Die zweithäufigste vergebenen Note liegt im Bereich 49, was der Note 7A entspricht. Bei diesen beiden Noten, welche im Vergleich häufig waren und insgesamt eine gute Qualität zeigen, ist auch die Schwangerschaftsrate deutlich höher als im Rangbereich unter 40 oder über 60.

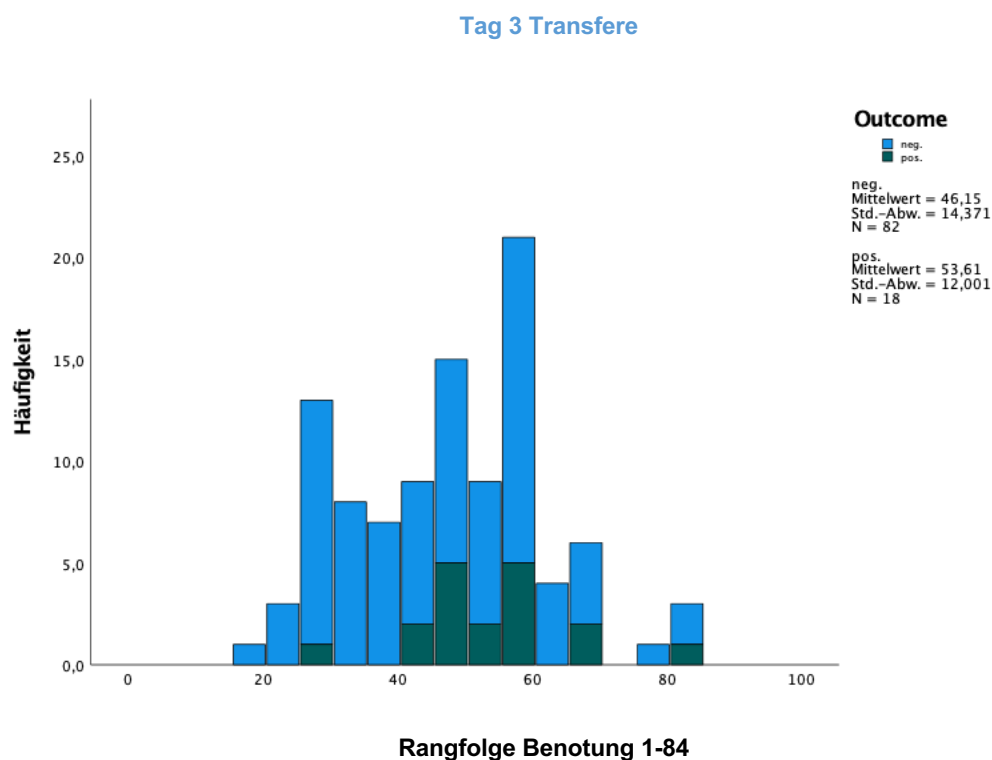


Abbildung 26: Bedeutung der Embryonenqualität für Tag 3 Transfere

Im nächsten Schritt werden die Tag 5 Transfere betrachtet. Davon gab es 268 Zyklen. Eine nicht verwertbare Benotung lag vor, wenn die Bewertung nicht den in Abschnitt 3.9 beschriebenen Standards entsprach.

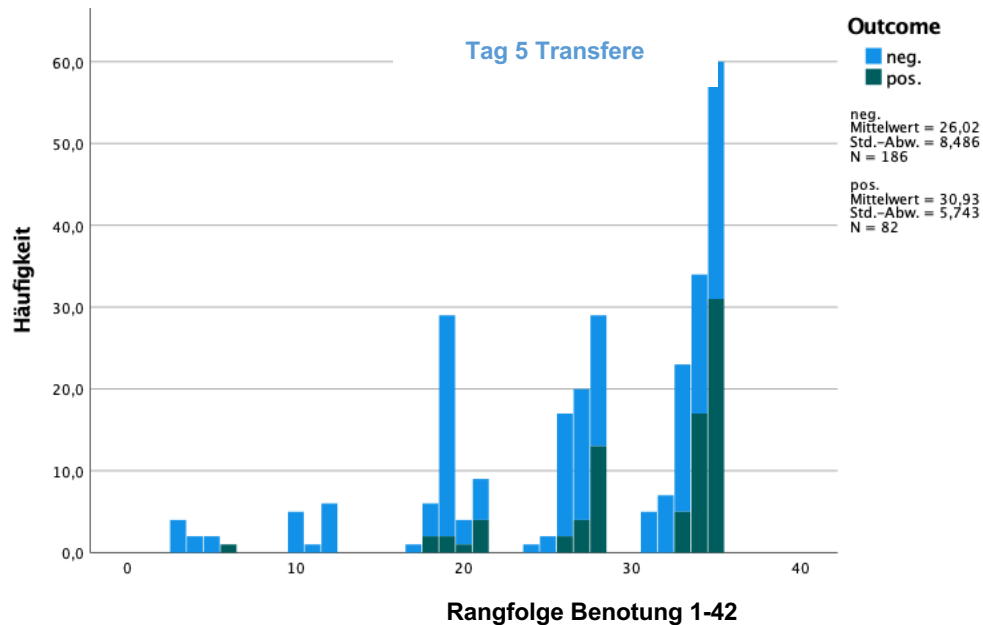


Abbildung 27: Bedeutung der Embryonenqualität für Tag 5 Transfere

In Abbildung 27 ist auf der x-Achse die Rangfolge der Embryonennoten von 1-42 gezeigt. Auf der y-Achse wurde die Häufigkeit des Auftretens aufgetragen. Die einzelnen Notenblöcke sind farblich unterteilt in den Anteil positiver und negativer Schwangerschaftstests. Die häufigste vergebene Note liegt bei 35, was einer Qualitätsbeurteilung von 5AA entspricht. Gefolgt von der 34 (5BA/5AB), 33(5BB), 28 (4AA) und 19(3BB). In grün angezeichnet ist die Häufigkeit eines positiven Schwangerschaftstestes. Es ist deutlich zu sehen, dass die höchste Schwangerschaftsrate bei Rang 35 zu sehen ist und dass diese abnimmt, je schlechter die Qualitätsbeurteilung ist. Ebenfalls zu beachten sind die Blöcke. Diese sprechen immer für eine Qualitätsstufe und den dazugehörigen morphologischen Beurteilungen der inneren und äußeren Zellmasse. Innerhalb des Blocks mit dem Zahlenwert 5 (Y-Achse 29-35) steigt die Schwangerschaftsrate mit der Benotung der inneren und äußeren Zellmasse. Dieser Trend ist auch im Block mit der Zahlennote 4 zu sehen (Y-Achse 22-28).

Die hier beschriebenen Diagramme dienen lediglich einer Übersicht und dem Einschätzen eines Zusammenhangs. Statistisch lässt sich die Fragestellung anhand einer logistischen Regression untersuchen. Hier wird also der Zusammenhang der abhängigen Variable Outcome (Schwangerschaft ja/ nein) und der Variable Punktwert (ordinal) untersucht. Es zeigt sich folgende Tabelle:

Ergebnisse

	Sig.	Exp. (B)	95% Konfidenzintervall
Punktwert	0,048	1,039	1,000-1,079

Tabelle 20: Logistische Regression: Rangfolge der Punkte/ Schwangerschaftsrate (Tag 3 Transfer)

Anhand dieser Untersuchung ist zu sehen, dass eine Erhöhung des Punktwertes um den Wert 1 eine Schwangerschaft um die Odds-Ratio von 1,039 wahrscheinlicher macht. Das Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,048 signifikant. Demnach lässt sich sagen, dass eine höhere Bewertung/ eine bessere Note zu einer höheren Schwangerschaftswahrscheinlichkeit führt.

Diese Untersuchung wurde ebenfalls mit den Tag 5 *Single-Embryo-Transferen* (SET) durchgeführt und zeigt folgendes Ergebnis:

	Sig.	Exp. (B)	95% Konfidenzintervall
Punktwert	<0,001	1,106	1,057-1,158

Tabelle 21: Logistische Regression: Punktwert/ Schwangerschaftsrate (Tag 5 Transfer)

Diese Ergebnisse zeigen mit einer deutlich höheren Signifikanz ebenfalls, dass die Schwangerschaft mit der Anhebung des Punktwertes um den Wert 1 um die Odds-Ratio von 1,106 wahrscheinlicher wird.

5.2.2 H₀₂= Gleiche Embryonenqualitäten führen in Kryo-Zyklen zu einer besseren Schwangerschaftsrate als in Frischzyklen

Auch hier werden im Folgenden lediglich die SET betrachtet. Zur Untersuchung wird ebenfalls eine logistische Regression herangezogen. Es zeigt sich, bezogen auf die Tag 3 Transfere, die folgende Tabelle:

	Sig.	Exp. (B)	95% Konfidenzintervall
Kryo vs. Frisch	0,508	2,07	0,240-17,913
Punktescore	0,074	1,036	0,997-1,077

Tabelle 22: Logistische Regression: Punktwert plus Kryo-/ Frischzyklus (Tag 3 Transfer)

Hier betrachtet man nun also den gleichzeitigen Einfluss des Punktwertes und der Zyklusart (Frisch- vs. Kryozyklus) auf die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit. Unter dem Konstanthalten der Variable Punktwert zeigt sich kein signifikanter Einfluss der Variable Frisch- oder Kryozyklus auf das Outcome Schwangerschaft.

Im Folgenden zeigt sich nun die Tabelle der logistischen Regression angewandt auf die Tag 5 Single-Embryo-Transfere (SET):

Ergebnisse

	Sig.	Exp. (B)	95% Konfidenzintervall
Kryo vs. Frisch	0,034	1,835	1,045-3,220
Punktescore	<0,001	1,115	1,064-1,168

Tabelle 23: Logistische Regression: Punktescoreplus Kryo-/ Frischzyklus (Tag 5 Transfer)

In dieser Untersuchung bleibt die hohe Signifikanz der Voruntersuchung in Bezug auf den Einfluss der Rangfolge mit einem p-Wert von <0,001 erhalten. Außerdem zeigt sich mit einem signifikanten Ergebnis, dass, unter der Annahme der Konstanthaltung der Variable Punktwert, die Schwangerschaft um den Faktor 1,835 wahrscheinlicher im Frischzyklus als im Kryozyklus erfolgt.

5.3 Nebenfragestellungen

5.3.1 N0₁= Vorkernaufbau an Tag 0 oder Tag 1 führen zu vergleichbaren Schwangerschaftsraten.

Bei Kryotransferzyklen ist es möglich Blastozysten oder Vorkernstadien aufzutauen. Der Embryo wird in der Regel an Tag 3 oder als Blastozyste an Tag 5 transferiert.

Betrachtet man im Folgenden nur die Kryozyklen der Kohorte, so lässt sich feststellen, dass bei 150 von 337 Zyklen Vorkernstadien aufgetaut wurden, also in 44,51% der Kryotransfere.

Von diesen wurden 77 an Tag 3 (51,33%) und 69 (46,0 %) an Tag 5 transferiert. Lediglich einer wurde an Tag 4 (0,66%) und 3 an Tag 6 (2 %) transferiert.

Von den insgesamt 150 Zyklen in denen Vorkernstadien aufgetaut wurden, werden im Folgenden jene Zyklen abgezogen, in denen zusätzlich Blastozysten aufgetaut wurden. Außerdem werden drei Zyklen abgezogen, bei denen sowohl an Tag 0 als auch an Tag 1 Vorkerne aufgetaut wurden. In diesen Fällen kann nicht zurückverfolgt werden, welche Zygote zu einer potenziellen Schwangerschaft geführt hat. Somit bleibt eine Kohorte von 127 Zyklen zur Beurteilung.

Betrachtet man nur diese Zyklen, so zeigt sich, dass 40,16 % an Tag 0 und 59,84 % an Tag 1 aufgetaut wurden.

Von den 51 an Tag 0 aufgetauten Vorkern-Zyklen, ergaben sich 11 positive Schwangerschaftstests und 40 negative. Von den 76 an Tag 1 aufgetauten Vorkern-Zyklen ergaben sich 13 positive Schwangerschaftstests, zwei unklare Ergebnisse und 61 negative Schwangerschaftstests. Somit zeigt ein Tag 0 Auftau eine Schwangerschaftsrate von 22% und ein Tag 1 Auftau eine von 17,11 %.

Ergebnisse

		SS-Test pos.	SS-Test neg.	SS-Test unklar	Gesamt	SS-Rate
Auftau an Tag null (ja/nein)	0 (nein, demnach Tag 1)	13	61	2	76	22%
	1 (ja)	11	40	0	51	17,11%
Gesamt		24	101	2	127	

Tabelle 24: Schwangerschaftsrate der Kryozyklen abhängig von Vorkernaufbautag (Tag 0/1)

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)/ p-Wert
Pearson-Chi-Quadrat	1,677	2	0,432
Likelihood-Quotient	2,384	2	0,304
Anzahl gültiger Fälle	127		

Tabelle 25: Chi-Quadrat-Test: Auftautag (Tag 0/1) und Schwangerschaftseintritt (Kryozyklen)

Anhand der reinen Häufigkeitsverteilung und der Berechnung der Schwangerschaftsraten zeigt sich, dass an Tag 0 aufgetaute Vorkerne tatsächlich eine erhöhte Schwangerschaftshäufigkeit in der Kohorte aufweisen. Der Chi-Quadrat-Test der statistischen Prüfung ergab jedoch einen Wert von 1,677 und einen p-Wert von 0,432. Somit ist das Ergebnis statistisch nicht signifikant. Aus dieser Auswertung lässt sich demnach die H₀-Hypothese stützen und es kann behauptet werden, dass der Auftau-Tag von Vorkernen keine relevante Variable in Bezug auf die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit in dieser Kohorte ist.

5.3.2 N₀₂= Vorkernaufbau an Tag 0 zeigt bessere Chancen eine Blastozyste zu bilden als Auftau an Tag 1

Häufigkeitsverteilung:

Für die nun untersuchte Hypothese werden erneut die Kryo-Zyklen der Kohorte mit 337 Zyklen betrachtet. Im Anschluss werden nur die Zyklen herausgefiltert, in denen Vorkerne aufgetaut wurden und bei denen kein Blastozystenauftau zusätzlich erfolgte. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Zyklen deren Transfertag nicht Tag 5 oder Tag 6 war. Es verbleiben 50 Zyklen, in denen 85 befruchtete Eizellen transferiert wurden.

Im Folgenden wurde der Maßstab an die Definition einer Blastozyste sehr hochgestellt. Es bedarf einer Zahlenwertnote von mindestens 5, um als voll entwickelte Blastozyste zu gelten.

Ergebnisse

40 transferierte Embryonen waren als Vorkernstadium an Tag 0 aufgetaut worden. 10 davon entwickelten sich zu einer Blastozyste. Dies entspricht einer Rate von 25%.

45 transferierte Embryonen waren als Vorkernstadium an Tag 1 aufgetaut worden. Lediglich 3 entwickelten sich zu einer Blastozyste. Dies entspricht einer Rate von 6,66%.

		Blastozyste	Keine Blastozyste	Gesamt	Blastozysten-Rate
Tag 0/1	Tag 0	10	30	40	25%
	Tag 1	3	42	45	6,66%
Gesamt		13	72	85	

Tabelle 26: Blastozystenbildungsrate in Abhängigkeit vom Auftautag der Vorkerne (Tag 0/1) im Kryozyklus

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)/ p-Wert	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	5,494	1	0,019		
Kontinuitätskorrektur	4,170	1	0,041		
Likelihood-Quotient	5,692	1	0,017		
Exakter Fisher Test				0,032	0,020
Anzahl gültiger Fälle	85				

Tabelle 27: Chi-Quadrattest: Vorkernauftau (Tag 0/1) und Blastozystenbildungsrate im Kryozyklus

Im statistischen Test zeigt sich hier ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0,019. Das Cramers V der Untersuchung liegt bei 0,254. Somit lässt sich festhalten, dass der Vorkernauftau an Tag 0 einen positiven Effekt auf die Entwicklungschance zu einer Blastozyste hat im Vergleich zu den an Tag 1 aufgetauten Vorkernen.

5.3.3 N0₃ =Blastozysten ET führt unabhängig vom Einfriertag (Tag 5 vs. Tag 6) zu gleich guter Schwangerschaftsrate.

Im Folgenden betrachten wir lediglich die Blastozystentransfere innerhalb der Kryozyklen. Die transferierten Blastozysten wurden in einem anderen Zyklus gewonnen und dann an Tag 5, 6 oder 7 vitrifiziert. Im Folgenden soll untersucht werden, ob an Tag 5 und an Tag 6 eingefrorene Blastozysten vergleichbare Schwangerschaftsraten erzielen. Von 337 Kryozyklen, wurden bei 207 Zyklen Blastozysten aufgetaut. Davon wurden bei 187 Zyklen ausschließlich Blastozysten

Ergebnisse

transferiert. Insgesamt wurden 231 Blastozysten aufgetaut und davon 228 transferiert. Von den 231 Blastozysten wurden 132 an Tag 5 und 93 an Tag 6 und 6 an Tag 7 vitrifiziert. Letztere Tag 7 Vitrifikationen werden in dieser Auswertung nicht beachtet. Somit verbleiben 181 Zyklen zur Bewertung.

Im Folgenden werden noch jene Zyklen aus der Kohorte eliminiert, die mehrere Blastozysten aufgetaut bekamen, die jeweils an unterschiedlichen Tagen vitrifiziert wurden (-7 Zyklen). Hier ist nicht nachvollziehbar, welche Blastozyste zu einer Schwangerschaft geführt hat. Zusätzlich wurden die Zyklen entfernt, in denen es zu einem TET kam (- 1 Zyklus) und jene, in denen der Schwangerschaftstest als unklar eingestuft wurde (-3 Zyklen). Es verbleiben 170 Zyklen.

Wir betrachten im Folgenden nur die 140 Zyklen davon, in denen es zu einem *Single-Embryo-Transfer* (SET) kam. In zwei dieser Zyklen wurden zwei Blastozysten, die am selben Tag vitrifiziert wurden, aufgetaut. Davon wurde aber nur eine transferiert. Sie gelten demnach offiziell als Tag 5 vitrifiziert eingesetzte Blastozyste im SET-Kryozyklus. Diese beiden Zyklen konnten in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt werden, sodass nur 138 Zyklen in die Bewertung einfließen.

Demnach betrachten wir 138 *Single-Embryo-Transfer* (SET) Zyklen im statistischen Test.

	Pos. Test	Neg. Test	Gesamt	Schwangerschaftsrate
Tag 5	26	49	75	34,67 %
Tag 6	12	51	63	19,05 %
Gesamt	38	100	138	27,54%

Tabelle 28: Schwangerschaftsraten (Tag 5 SET, Kryozyklus) in Abhängigkeit vom Einfriertag (Tag 5/6)

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)/ p-Wert	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	4,186	1	0,041		
Kontinuitätskorrektur	3,440	1	0,064		
Likelihood-Quotient	4,277	1	0,039		
Exakter Fisher Test				0,055	0,031
Anzahl gültiger Fälle	138				

Tabelle 29: Chi-Quadrattest: Schwangerschaftsraten (Tag 5 SET, Kryozyklus) und Einfriertag (Tag 5/6)

Ergebnisse

Der Pearson-Chi-Quadrat Test zeigt mit einem p-Wert von 0,041 ein signifikantes Ergebnis, welches die Hypothese H_0 widerlegt. Es stützt am ehesten die Gegenhypothese, dass es abhängig vom Vitrifikationstag zu unterschiedlichen Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten kommt. Diese Hypothese wird mit dem einseitigen exakten Fisher Test mit einem p-Wert von 0,031 ebenfalls signifikant belegt. Die Daten legen aber auch nahe, dass es bei einer Tag 5 Vitrifikation zu einer besseren Schwangerschaftsrate gekommen ist. Der p-Wert des zweiseitigen Fisher-Test ist jedoch nicht signifikant, was bedeutet, dass es keinen eindeutigen Vorteil von Tag 5 vitrifizierten Blastozysten gegenüber den Tag-6 vitrifizierten gibt. Das Cramers-V der Untersuchung ist mit einem Wert von 0,174 relativ niedrig, was einen geringen Effekt nahelegt.

Im Folgenden zeigt sich die Auswertung der 30 Zyklen mit *Double-Embryo-Transferen (DET)* im statistischen Test. Insgesamt gab es 19 negative und 11 positive Schwangerschaftstests in dieser Kohorte.

	Pos. Test	Neg. Test	Gesamt	Schwanger- schaftsrate
Tag 5	4	16	20	20 %
Tag 6	7	3	10	70 %
Gesamt	11	19	30	36,67%

Tabelle 30: Schwangerschaftsrate (Tag 5 DET, Kryozklus und Einfriertag (Tag 5/6))

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)/ p-Wert	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi- Quadrat	7,177	1	0,007		
Kontinuitätskorrektur	5,185	1	0,023		
Likelihood-Quotient	7,196	1	0,007		
Exakter Fisher Test				0,015	0,012
Anzahl gültiger Fälle	30				

Tabelle 31: Chi-Quadrates: Schwangerschaftsrate (Tag 5 DET, Kryozyklus) und Einfriertag (Tag 5/6)

In dem hier beschriebenen statistischen Test zeigt sich ebenfalls ein hoch signifikantes Ergebnis, welches die H_0 -Hypothese widerlegt. Mit einem p-Wert von 0,007 lässt sich die Aussage treffen, dass es, abhängig vom Vitrifikationstag, einen Unterschied in Bezug auf die

Schwangerschaftswahrscheinlichkeit der Blastozysten gibt. Beim *Double-Embryo-Transfer (DET)* zeigt sich sowohl beim einseitig als auch beim zweiseitig exakten Fisher Test ein signifikantes Ergebnis. Dies legt einerseits nahe, dass der Vitrifikationstag einen Effekt auf die Schwangerschaftsrate hat. Andererseits spricht dieses Ergebnis sogar dafür, dass es in Bezug auf die Schwangerschaftsrate zu einem Vorteil von Tag 6 vitrifizierten Blastozysten kommt. Das Cramers-V der Untersuchung liegt bei 0,489. Das Cramers V beschreibt die Stärke eines Zusammenhangs. Es wird auch als Effektstärke für Chi-Quadrattests beschrieben. Ein idealer Zusammenhang läge bei 1, kein Zusammenhang wäre bei einem Cramers V von 0 zu erwarten.

5.3.4 N0₄: Morula-Embryonentransfere an Tag 5 führen nicht zu einer Schwangerschaft.

Im letzten Punkt sollte die Hypothese geprüft werden, ob Morulatransfere an Tag 5 tatsächlich nicht zu einer Schwangerschaft führen können. Dafür betrachten wir die gesamte Kohorte (Frisch- und Kryozyklen) von 1050 Zyklen. Nur in zwei Zyklen, kam es zu einem Transfer von ausschließlich Morula-Stadien, welcher einen positiven Schwangerschaftstest zur Folge hatte. Beide Transfere erfolgten an Tag 5. Dennoch muss hier erwähnt werden, dass die laborchemischen Schwangerschaften beide in einem Abort endeten. Eine repräsentative und statistische Untersuchung kommt hier nicht in Frage.

6 Diskussion

Darstellung der Schwangerschaftsraten

Vor dem Hintergrund der deskriptiven Ergebnisse zeigt sich in der Untersuchung dieser Kohorte eine Schwangerschaftsrate von 29,59%. In der DIR Statistik werden die Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten, für ICSI und IVF im Bereich von ca. 30% beschrieben.[3] Damit liegt die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit in der untersuchten Kohorte im Durchschnitt der DIR-Statistik.

Im Allgemeinen zeigt die Untersuchung der Kohorte eine Schwangerschaftsrate von 25% für Kryozyklen und 31,73 % für Frischzyklen. In Abschnitt 3.1 der Literaturdiskussion ist durch die Arbeit von Roque M. et al. [18], Shi Y et al. [19] und Wirleitner et al. [6] zu entnehmen, dass es bei Frisch- und Kryozyklen zu keinem nennenswerten Unterschied in der Erfolgchance auf eine Schwangerschaft kommt. Dennoch wird besonders in der DIR-Statistik ein geringfügiger Vorteil für Frischzyklen beschrieben. [8] Des Weiteren zeigt die untersuchte Kohorte eine Schwangerschaftswahrscheinlichkeit von 22,96% für Tag 3 Transfere und 33,59% für Tag 5 Transfere. Die Literatur zeigt durch die Arbeiten von Martins et al. [22], Li Y et al. [23] und Gardner DK et al. [24] ein divergentes Ergebnis dazu, ob ein Tag 5 Transfer dem Tag 3 Transfer überlegen ist. In dieser Kohorte ist deskriptiv zu entnehmen, dass die Tag 5 Transfere zu einer höheren Schwangerschaftsrate führen. Besonders die Arbeit von Gardner DK et al. [24] beschreibt in diesem Zusammenhang eine höhere Einnistungsrate bei Tag 5 Transferen im Vergleich zu den Tag 3 Transferen. Unterscheidet man nun nochmal die Kryo- und Frischzyklen nach ihren Transfertagen, so ist der Kohorte zu entnehmen, dass an Tag 5 transferierte Frischzyklen entsprechend allen o.g. Wahrscheinlichkeiten mit einer Schwangerschaftsrate von 37% die erfolgversprechendste Zyklusform ist. Die Zyklen mit einem Doppelembryotransfer am Tag 5 im Frischzyklus sind aber noch erfolgreicher gewesen als jene im SET. Es bleibt hier zu berücksichtigen, dass die Kohorte der Kryozyklen deutlich kleiner war als jene der Frischzyklen. Außerdem muss diskutiert werden, ob es bei den Frisch- oder Kryozyklen vergleichbar hohe Anteile von Tag 5 und Tag 3 Transfere gab, insbesondere da Tag 5 Transfere in dieser Kohorte insgesamt häufiger zu einer Schwangerschaft geführt haben. Als Einflussfaktor auszuschließen ist das Durchschnittsalter der PatientInnen sowie der Baseline-AMH, da beide Mittelwerte sich unwesentlich voneinander unterscheiden. Tag 5 Transfere werden im Vergleich zu den Tag 3 Transferen länger in vitro beurteilt, sodass eine erfolgreiche Entwicklung bis hin zu einer Blastozyste nachvollzogen werden kann. Da sich nicht jeder Embryo zu einer Blastozyste weiterentwickelt, kann am Tag 5 eine Auswahl getroffen werden. Der Tag 3 Embryo kann nicht sicher in der Hinsicht beurteilt werden, ob er denn das Blastozystenstadium erreichen wird. Aus diesem Grund ist ein Blastozystentransfer mit einer höheren Schwangerschaftsrate assoziiert.

Deckungsgleich mit der Literatur von Park et al. [20] und der DIR-Statistik [3], zeigt sich in der untersuchten Kohorte eine erhöhte Schwangerschaftswahrscheinlichkeit bei DETs von 32% im Vergleich zu 25,83% bei SET. Wie bereits zuvor beschrieben, gilt dies auch besonders für die erfolgsversprechenden Tag 5 Transfere in Frischzyklen, welche mit 39% im DET zu einer Schwangerschaft führten. Allerdings geht ein Doppelembryotransfer viel häufiger mit einer Mehrlingsschwangerschaft einher. In der Analyse der idealen Patientin konnte vom DIR gezeigt werden, dass die Mehrlingsschwangerschaftsrate bei Doppelembryonentransferen im Frischzyklus im Jahr 2021 bei 32,3 % lag.[17] Dabei wurden sowohl Zwillingsgraviditäten, Drillings- aber auch Vierlingsschwangerschaften beschrieben. Bei Singleembryotransferen lag die Mehrlingsschwangerschaftsrate bei 1,7 %. Auch in dieser Kohorte wurde eine Mehrlingswahrscheinlichkeit von 13 % für DET und 1,98 % für SET berechnet. Hier ist hinzuzufügen, dass diese Zahlen sich auf die Frisch- und Kryozyklen beziehen. Damit bestätigt sich nicht nur die aktuelle Literatur und der Stand der Forschung, sondern es wird auch der allgemeine Trend hin zur Wahl von SET unterstrichen.

Die TET wurden in dieser Kohorte alle an Tag 3 im Frischzyklus transferiert und zeigten eine Schwangerschaftswahrscheinlichkeit, die mit 27,27% zwischen jener der SET und der DET liegt.

Diskussion der Embryoqualität

In Bezug auf die Qualität der Blastozysten wurde die Wachstumsqualität und die Zellmasse beurteilt. Es ist zu erkennen, dass die Schwangerschaftsrate ansteigt, wenn die Qualitätsstufe der Blastozyste ansteigt. Auch die Beurteilung der inneren Zellmasse und des Trophektoderms der Blastozysten (AA, AB, BB) zeigt: Je besser diese Beurteilung, desto höher die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit. Zusätzlich zu erwähnen ist hier, dass auch in der Betrachtung einer inneren und äußeren Zellmasse (z.B. AA) die Schwangerschaftsrate mit der Qualitätsstufe 1-6 ansteigt. Dennoch ist auch im Umkehrschluss ersichtlich, dass auch bei langsamerem Wachstum eher Schwangerschaften eintreten, wenn die Beurteilung der inneren und äußeren Zellmasse höher ist. Somit zeigte sich, dass die Gradingbewertung von Blastozysten in Zusammenhang mit der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit steht. Im Verlauf wird die beschriebene Untersuchung für Tag 5 SET und DET auch separat durchgeführt. Bei der Betrachtung der Tag 5 SET zeigte sich ebenfalls, dass eine erhöhte Schwangerschaftsrate mit einer besseren Gradingbeurteilung der Embryonen einhergeht. Die Tag 5 DET bestätigen diesen Zusammenhang ebenfalls mit geringen Ausreißern im Bereich der Qualitätsstufe 4 in Tabelle 12 und Qualitätsstufe 2 in Tabelle 13. Die Fallzahl für die Tag 5 DET's war insgesamt jedoch auch kleiner als jene der SET.

In der Untersuchung aller Tag 3 Transfere der Kohorte bestätigt sich erneut, dass ein höherer Beurteilungsgrad des Zellbildes mit einer besseren Schwangerschaftsrate einherging. In

Bezug auf die Zellzahl war dieser Effekt ebenfalls ersichtlich jedoch nicht konsistent. Auch hier wird die Untersuchung im Verlauf nochmal separat für SET und DET durchgeführt. Auf eine Auswertung der Tag 3 DET wurde aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet.

Diese Erkenntnis unterstreicht die in der Arbeit untersuchte Hypothese, dass die Qualität des Embryos positiv mit der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit korreliert. In dieser Untersuchung bleibt aber zu erwähnen, dass alle Tag 5 Transfere unabhängig von der Art des Zyklus (Frischzyklus vs. Kryozyklus) und unabhängig von der Anzahl transferierter Embryonen ausgewertet wurden. Beide Faktoren sind jedoch relevante Einflussfaktoren, da zuvor bereits festgestellt wurde, dass Tag 5 transferierte Frischzyklen in dieser Kohorte im Allgemeinen überlegen sind und auch DETs mit einer erhöhten Schwangerschaftswahrscheinlichkeit assoziiert sind.

Als Schwachstelle dieser Erhebung muss erwähnt werden, dass die Fallzahlen nach Anwendung der Auswertungskriterien deutlich kleiner geworden sind. Mit einer kleinen Fallzahl geht besonders das Risiko einher, dass die Aussagekraft der deskriptiven Statistik gefährdet ist und Effekte eher einer Verzerrung unterliegen. Für künftige Untersuchungen wäre es demnach interessant die Fallgruppen zu vergrößern. Diese könnten dann zusätzlich unterteilt werden in Untergruppen, welche die oben genannten Einflussfaktoren wie Frischzyklus/ Kryozyklus, SET/ DET und Tag 3/ Tag 5 Transfer erfüllen. So könnte der Effekt eindeutiger und vor allem freier von Einflussfaktoren nachgewiesen werden.

Zur weiteren Fundierung des Zusammenhangs zwischen Embryonenqualität und Schwangerschaftsrate, wurde ein Vergleich der Schwangerschaftsraten zwischen den am besten bewerteten Embryonen angestrebt. Hierzu werden die Bestnoten der Tag 3 Transfere mit den Bestnoten der Tag 5 Transfere verglichen. Dabei zeigen sich bei Bestnotentransferen zwar vergleichbare Schwangerschaftsraten, dennoch ist in der deskriptiven Statistik deutlich zu entnehmen, dass die Tag 5 Transfere eine allgemein höhere Schwangerschaftswahrscheinlichkeit aufweisen als die Tag 3 Transfere. Dies kann zum einen an der von Gardner DK. Et al. beschriebenen besseren Einnistungsrate von Blastozysten liegen[24], jedoch auch an der Wahrscheinlichkeit, dass nur entsprechend gut entwickelte Zygoten das Tag 5 Stadium erreichen und mit dem Erreichen dieses Stadiums eine bessere Prognose haben.

Beurteilung durch Punktescore

In dieser Arbeit wurde zur embryonalen Beurteilung ein alternatives Punktesystem verwendet. Für die Tag 3 Transfere ergab sich eine Rangfolge von 1-84. Die meisten transferierten Tag 3 Embryonen wurden mit einem Punktwert von 56 beurteilt. Dies entspricht der Embryonenbewertung 8A. Am zweithäufigsten wurden Embryonen mit dem Punktwert 49 entsprechend einer 7A transferiert. In diesen beiden Kategorien zeigten sich die meisten

Schwangerschaften. An dieser Stelle stellt sich die Frage, warum der bestmögliche Punktwert 84 nicht zur höchsten Schwangerschaftsrate geführt hat, sondern im Gegenteil eher geringere Schwangerschaftsraten aufzeigt. Zum einen muss diskutiert werden, dass bei Tag 3 Transfere unklar ist, ob sie erfolgreich das Blastozystenstadium erreichen. Das Potential eines Tag 3 Embryos kann also deutlich schlechter eingeschätzt werden. Zum anderen kann man aus den Ergebnissen schließen, dass auch ein zu schnelles, ebenso wie ein verzögertes Wachstum nicht auf eine gute Embryoqualität schließen lässt und eben nicht zu einer höheren Schwangerschaftsrate führt.

Die Beurteilung der Blastozystenqualität wurde ebenfalls mit einem Punktesystem abgebildet. Hier zeigt sich ein anderes Ergebnis als bei Tag 3 Embryonen. Mit je mehr Punkten die Blastozyste benotet wird, umso besser scheint die Schwangerschaftsrate zu sein.

Die Tag 5 Transfere können in Ränge zwischen 1 und 42 eingeteilt werden. Hier ist zu entnehmen, dass mit Anstieg des Punktescores der Blastozysten, die Transferhäufigkeit steigt. Der Graph lässt sich zusätzlich in Blöcke auf der X-Achse unterteilen. Jeder dieser Blöcke steht für eine Qualitätsstufe von 1-5. Die Qualitätsstufe 6 wird hier nicht dokumentiert, da ein Transfer mit dieser Bewertung nur in Ausnahmefällen in der Kohorte vorkommt. Es ist zu sehen, dass von Block zu Block entlang der x-Achse nach rechts der Anteil positiver Schwangerschaftstest steigt. Dies bedeutet, dass je höher der Punktescore der Blastozyste ist, desto höher ist auch die Schwangerschaftsrate. Zusätzlich sieht man innerhalb eines Blockes ebenfalls eine Zunahme der Schwangerschaftsrate. Dies weist darauf hin, dass auch eine bessere Beurteilung der inneren Zellmasse und des Trophektoderms innerhalb einer Qualitätsstufe zu einer besseren Schwangerschaftsrate führt. Diese Feststellung bestätigt erneut die vermuteten Zusammenhänge zwischen Embryonenqualität und Schwangerschaftsrate.

Um diese Vermutung nun noch statistisch zu fundieren, wird eine logistische Regression verwendet. Es bestätigt sich, dass hier ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Anstieg des Punktescores um die Zahl 1 und der Zunahme der Schwangerschaftsrate vorliegt.

Für Tag 3 Transfere zeigte sich eine Odds Ratio von 1,039 und ein p-Wert von 0,048. Für Tag 5 Transfere zeigte sich wie erwartet eine deutlich stärkere Odds Ratio und ein hoch signifikanter p-Wert von $<0,001$. Somit ist die H_{01} -Hypothese statistisch bewiesen: Je höher, die Embryonenqualität, desto höher die Schwangerschaftsrate.

Tag 3 Transfere zeigen im Vergleich zu dem Tag 5 Transferen eine abnehmende Signifikanz. Zum einen zeigen die Tag 3 Embryonen keinen durchgehenden Anstieg in der Schwangerschaftsrate mit Anstieg des Punkteswertes, zum anderen ist der Arbeit zu entnehmen, dass die Blastozystenbildungsrate insgesamt bei 25% liegt. Nicht jede befruchtete Eizelle erreicht das Blastozystenstadium. Das Potential des Tag 3 Embryos ist nicht immer

abzuschätzen. Deshalb ist ein Tag 5 Transfer anzustreben. Das Potential des Embryos kann dann besser eingeschätzt werden. Das ist aber nur dann sinnvoll, wenn genug Embryonen zur Verfügung stehen und am Tag 5 eine Auswahl getroffen werden kann. Der Transfer einer Blastozyste führt wie auch in dieser Analyse beschrieben zu einer höheren Schwangerschaftsrate.

Unterschiede Frisch- und Kryozyklen

In der zweiten Hauptfragestellung wurde evaluiert, ob die Schwangerschaftsrate bei vergleichbarer Embryoqualität in einem Kryozyklus höher oder niedriger ist als in einem Frischzyklus. Bei der Betrachtung der Tag 3 Transfere zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

Bei den Tag 5 Transferen hingegen zeigt sich hingegen ein signifikanter Vorteil für die Frischzyklen. Hier bleibt also die Hypothese bestehen, dass bei vergleichbaren Embryonenqualität Frischzyklen zu besseren Schwangerschaftsraten führen als Kryozyklen. In der Literatur ergibt sich kein nennenswerter Unterschied zwischen den beiden Verfahren. In der DIR-Statistik zeigt sich allerdings, dass Frischzyklen geringfügig höhere Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate aufweisen. [8]

In Zusammenschau der Arbeit und der allgemeinen deskriptiven Statistik sollten folgende mögliche Verzerrungen des Ergebnisses diskutiert werden. In Abschnitt 5.1 ist zu entnehmen, dass in der hier untersuchten Kohorte eine Schwangerschaftsrate von 31,73% für Frischzyklen vorliegt. Die Rate für Kryozyklen ist mit 25% deutlich geringer. Zusätzlich sind die Schwangerschaftsraten für Tag 5 Transfere mit 33,59% im Vergleich zu den Tag 3 Transferen mit 22,96% ebenfalls deutlich höher. Wie in diesem Abschnitt zu entnehmen ist, sind sowohl bei den Tag 3 als auch bei den Tag 5 Transferen die Schwangerschaftsraten bei den Frischzyklen deutlich höher als jene im Kryozyklus. Da Tag 5 Transfere und Frischzyklen in dieser Kohorte also rein deskriptiv eine höhere Schwangerschaftsrate aufweisen, ist es besonders in dieser statistischen Untersuchung von Tag 5 Transferen also möglich, dass ein Kausalzusammenhang angenommen wird, der sich nicht auf jede Kohorte übertragen lassen könnte.

Rolle des Auftautages

Die Nebenfragestellung in Abschnitt 5.3.1, welche zwei dichotome Variablen untersucht, wurden anhand eines Chi-Quadrat-Testes ausgewertet. Hier soll untersucht werden, ob der Auftautag der Vorkernstadien ein signifikanter Einflussfaktor für die Entwicklung hin zu einer Blastozyste bzw. zu einer Schwangerschaft ist. Die erste Nebenfragestellung zeigt einen Vorteil für einen Tag 0 Auftau in Bezug auf das Eintreten einer Schwangerschaft. Das Ergebnis ist jedoch nicht signifikant. Somit lässt sich die N0-Hypothese stützen und es kann behauptet werden, dass der Auftau-Tag von Vorkernen keinen signifikanten Einfluss auf das Eintreten

einer Schwangerschaft hat. Dennoch zeigt die Nebenfragestellung 2 ein signifikantes Ergebnis für eine bessere Entwicklung hin zu einer Blastozyste, wenn die Vorkerne an Tag 0 aufgetaut werden. Die Literaturrecherche ergab für diese Untersuchung keine vergleichbaren Quellen. Somit kann konstatiert werden, dass der Auftau der Vorkernstadien an Tag 0 einen vorteilhaften Einfluss auf die Entwicklung hin zu einer Blastozyste hat. Die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit bleibt davon in dieser Kohorte jedoch unbeeinflusst.

Rolle des Vitrifikationstages

Die letzte Fragestellung 5.3.3 sollte untersuchen, ob die Chance für einen Schwangerschaftseintritt bei einem Tag 5 Blastozystentransfer im Kryozyklus unabhängig vom Vitrifikationstag ist. Dafür wurden SET und DET unabhängig voneinander betrachtet. Es zeigt sich in beiden Untersuchungen statistisch signifikant, dass die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit abhängig vom Vitrifikationstag ist. Bei SET zeigt sich ein Vorteil für Tag 5, wobei das Cramers-V sowie der zweiseitige Fishertest der Untersuchung recht gering sind. Bei den DET zeigt sich hingegen ein Vorteil für Tag 6 Vitrifikationen. In dieser Untersuchung ist sowohl der einseitige als auch der zweiseitige Fisher Test positiv. Auch das Cramers V ist höher als in der SET-Untersuchung. Diese Ergebnisse könnten als widersprüchlich diskutiert werden. Sie sind jedoch auch schwer vergleichbar, da die SET und DET sehr stark variierende Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten aufweisen, unterschiedliche Zyklusarten (Frisch- oder Kryozyklus) und unterschiedliche Transfertage beinhalten. Festzustellen bleibt jedoch, dass der Vitrifikationstag ein signifikanter Einflussfaktor für die Schwangerschaftsrate zu sein scheint. Dies deckt sich mit der Arbeit von Yerushalmi, wenngleich diese einen Vorteil für Tag 5 vitrifizierte Blastozysten konstatiert. [25] Hier bleibt insgesamt zu empfehlen in einer größeren Kohorte SET und DET unabhängig voneinander erneut zu untersuchen, um den hier gezeigten Trend gegebenenfalls zu untermauern. Des Weiteren bleibt zu berücksichtigen, dass es sich bei der Gruppe der DET um eine deutlich kleinere Kohorte handelte. Zusätzlich zeigen DET unter dem Risiko von Mehrlingsschwangerschaften bekannterweise eine höhere Schwangerschaftschance als SET, was einen Vergleich der beiden Kohorten erschwert. Allgemein sollte empfohlen werden die Untersuchung in einer größeren Stichprobe zu wiederholen, um Artefakte sicher ausschließen zu können.

7 Zusammenfassung

Die vorgestellte Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen Embryonenqualität und der Schwangerschaftsrate. Das Untersuchungskollektiv setzt sich aus 1050 Zyklen zusammen, bei denen es zu einem Embryonentransfer im Frisch- oder Kryozyklus gekommen ist. Die Daten wurden aus der Datenbank der *Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz, Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin/Kinderwunschzentrum* entnommen und mittels Excel © und SPSS © ausgewertet. Zur detaillierteren Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Embryonenqualität und Schwangerschaftsrate, wurde zusätzlich zum bekannten Beurteilungssystem von Gardner and Schoolcraft auf einen Punktescore zurückgegriffen. Dieser orientiert sich in seinem Scoring vollständig nach den gängigen Beurteilungskriterien von Gardner and Schoolcraft, weist jedoch aufgrund des Punktwertcharakters und der Rangfolge statistisch eine Ordinalskalierung auf.

In den Untersuchungen der Kohorte konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Embryonenqualität und dem Eintritt einer Schwangerschaft nachgewiesen werden. Diese Feststellung lässt sich in der Arbeit nicht nur mittels gängiger Beurteilung nach Gardner and Schoolcraft nachweisen, sondern auch unter Zuhilfenahme des erstellten Punktescores. Dieses Ergebnis lässt sich kongruent in die vorherrschende Literatur einbetten und ist statistisch signifikant. Dennoch ist festzustellen, dass Tag 3 Transfere nicht durchgängig bis zu den höchsten Zellzahlen mit einer erhöhten Schwangerschaftsrate assoziiert sind.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftautag von Vorkernen und dem Eintritt einer Schwangerschaft gab. Dennoch zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tag 0 Vorkerne in Bezug auf die Entwicklung hin zu einer Blastozyste. Somit kann konstatiert werden, dass sich an Tag 0 aufgetaute Vorkerne eher zu einer Blastozyste entwickelten, es aber nicht zu einer besseren Schwangerschaftsrate im Allgemeinen führte.

Zum Schluss betrachtete diese Arbeit die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit bei Kryozyklen in Abhängigkeit des Vitrifikationstages von Blastozysten (Tag 5/ Tag 6). In dieser Untersuchung konnte sowohl für SET als auch für DET in einer separaten Untersuchung ein signifikantes Ergebnis erzielt werden, welches einen Effekt des Vitrifikationstages auf die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit nahelegt. Es zeigt sich, dass SET Tag 5 Blastozysten zu einer höheren Schwangerschaftsrate führen als Tag 6 Blastozysten. Bei den DET ließ sich ein Vorteil für die Tag 6 Blastozysten zeigen. Beide statistischen Untersuchungen waren signifikant, sodass die Aussage getroffen werden darf, dass der Vitrifikationstag ein relevanter Einflussfaktor für die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit von Blastozystentransferen im Kryozyklus ist.

Als Fazit dieser Arbeit soll konstatiert werden, dass die Embryonenqualität ein prognostischer Faktor für einen Schwangerschaftseintritt darstellt. Ein Tag 3 Embryo kann weniger gut in seiner Entwicklung beurteilt werden als ein Tag 5 Embryo. Ein Tag 5 Transfer sollte immer erwogen werden. Des Weiteren zeigt die Arbeit, dass der Vorkernaufbautag kein signifikanter Einflussfaktor für eine Schwangerschaft ist, jedoch mit einer besseren Blastozystenbildungsrate beim frühen Auftauen zu rechnen ist. Der Vitrifikationstag von Blastozysten ist ein signifikanter Einflussfaktor auf die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit von Blastozystentransferen im Kryozyklus.

8 Literaturverzeichnis

1. Diedrich L, Griesinger. Reproduktionsmedizin. Berlin: Springer Verlag; 2020. 699 p.
2. Beck AM. Schwangerschaft und Geburt nach In-vitro Fertilisation [Dissertation]. Gießen: Gießen; 2004.
3. (DIR) DI-ReV. DIR Jahrbuch 2021. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie. 04/2022;Sonderheft 04/2022:60.
4. Ludwig MN, Frank/ Keck, Christoph. Kinderwunschsprechstunde. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag 2015.
5. Hans Christian Pape AK, Stefan Silbernagl. Physiologie. Stuttgart: Thieme Verlag 2019.
6. Wirleitner B, Schuff M, Stecher A, Murtinger M, Vanderzwalmen P. Pregnancy and birth outcomes following fresh or vitrified embryo transfer according to blastocyst morphology and expansion stage, and culturing strategy for delayed development. Hum Reprod. 2016;31(8):1685-1695.
7. Kay Elder BD. In-Vitro Fertilization: Cambridge University Press, Cambridge; 2011. 277 p.
8. (DIR) DI-ReV. Reproduktionsmedizin und Endokrinologie Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology. 2022;Sonderheft 4/2022:60.
9. Wu YG, Lazzaroni-Tealdi E, Wang Q, Zhang L, Barad DH, Kushnir VA, et al. Different effectiveness of closed embryo culture system with time-lapse imaging (EmbryoScope(TM)) in comparison to standard manual embryology in good and poor prognosis patients: a prospectively randomized pilot study. Reprod Biol Endocrinol. 2016;14(1):49.
10. Sciorio R, Thong JK, Pickering SJ. Comparison of the development of human embryos cultured in either an EmbryoScope or benchtop incubator. J Assist Reprod Genet. 2018;35(3):515-522.
11. Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Pados G, Bontis I, et al. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2008;90(1):186-193.
12. Glujovsky D, Riestra B, Sueldo C, Fiszbañ G, Repping S, Nodar F, et al. Vitrification versus slow freezing for women undergoing oocyte cryopreservation. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(9):Cd010047.
13. Bundesregierung Gd. Embryonenschutzgesetz (ESchG) 1991 [Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/eschg/BJNR027460990.html>].
14. Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. Fertil Steril. 2000;73(6):1155-1158.
15. Dickey RP, Olar TT, Curome DN, Taylor SN, Rye PH. Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. Human Reproduction. 1992;7(3):418-421.
16. Mumusoglu S, Polat M, Ozbek IY, Bozdog G, Papanikolaou EG, Esteves SC, et al. Preparation of the Endometrium for Frozen Embryo Transfer: A Systematic Review. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:688237.
17. (DIR) DI-ReV. DIR JAhrbuch 2022. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 01/2023;Sonderheft 01/ 2023:60.
18. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. Hum Reprod Update. 2019;25(1):2-14.
19. Shi Y, Sun Y, Hao C, Zhang H, Wei D, Zhang Y, et al. Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women. N Engl J Med. 2018;378(2):126-136.
20. Park DS, Kim JW, Eum JH, Lee WS, Yoon TK, Lyu SW. Clinical and pregnancy outcomes of double and single blastocyst transfers related with morphological grades in vitrified-warmed embryo transfer. Taiwan J Obstet Gynecol. 2020;59(3):398-402.
21. e.V. DIR. Auszug aus dem DIR Jahrbuch 2022. DIR Deutsches IVF Register eV. 2022, Auszug 09/2023:s. 10.

22. Martins WP, Nastri CO, Rienzi L, van der Poel SZ, Gracia C, Racowsky C. Blastocyst vs cleavage-stage embryo transfer: systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(5):583-591.
23. Li Y, Liu S, Lv Q. Single blastocyst stage versus single cleavage stage embryo transfer following fresh transfer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;267:11-17.
24. Gardner DK, Schoolcraft WB, Wagley L, Schlenker T, Stevens J, Hesla J. A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1998;13(12):3434-3440.
25. Yerushalmi GM, Shavit T, Avraham S, Youngster M, Kedem A, Gat I, et al. Day 5 vitrified blastocyst transfer versus day 6 vitrified blastocyst transfer in oocyte donation program. *Sci Rep.* 2021;11(1):10715.
26. Gnoth C, Mallmann P. Embryo und Endometrium - Ex ovo omnia: Grundlagen der Meiose. *gynäkologie + geburtshilfe.* 2024;29(4):30-33.
27. Ludwig M LF, Strowitzki T, Ortmann O (Hrsg). Regulation der Ovarfunktion, Kapitel 5. *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte* 2009;4.
28. Zielinska AP, Bellou E, Sharma N, Frombach AS, Seres KB, Gruhn JR, et al. Meiotic Kinetochores Fragment into Multiple Lobes upon Cohesin Loss in Aging Eggs. *Curr Biol.* 2019;29(22):3749-3765.e3747.
29. Gnoth C, Mallmann P. Ovarielle Reifung und Alterung - Fertilisation und frühe Embryogenese. *gynäkologie + geburtshilfe.* 2024;29(1):40-45.
30. Sonntag B. Physiologie der Befruchtung. In: Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G, editors. *Reproduktionsmedizin.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. p. 1-8.
31. Carlson BM. Cleavage. *Reference Module in Biomedical Sciences*: Elsevier; 2014.
32. Boron W. BE. *Concise Medical Physiology*: Elsevier; 2020.
33. Gnoth C, Mallmann P. Reproduktionsimmunologie - embryomaternaler Dialog. *gynäkologie + geburtshilfe.* 2024;29(5):26-31.
34. Gnoth C, Mallmann P. Implantationsstörungen - Diagnostik und Therapie. *gynäkologie + geburtshilfe.* 2024;29(6):24-29.
35. McIntyre JA. Antiphospholipid antibodies in implantation failures. *Am J Reprod Immunol.* 2003;49(4):221-229.
36. Papadimitriou E, Boutzios G, Mathioudakis AG, Vlahos NF, Vlachoyiannopoulos P, Mastorakos G. Presence of antiphospholipid antibodies is associated with increased implantation failure following in vitro fertilization technique and embryo transfer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(7):e0260759.
37. Ciray HN, Karagenç L, Ulug U, Bener F, Bahceci M. Use of both early cleavage and day 2 mononucleation to predict embryos with high implantation potential in intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1411-1416.
38. Gardner DK, Schoolcraft WB. *In vitro culture of human blastocysts*: Parthenon Press, Carnforth; 1999.

9 Anhang

Dateiform	Ort	Notiz
Datentabelle	Excel	Anonymisierte Zyklusdaten von PatientInnen
SPSS-Datentabellen	SPSS	Aus der Datentabelle übernommene Untertabellen zur Auswertung der einzelnen Fragestellungen

Die Datentabelle in Excel sowie die SPSS Tabellen, die im Rahmen der statistischen Auswertung entstanden sind, können digital eingesehen werden.

10 Danksagung

Ob man Eltern werden möchte oder nicht ist eine freie Entscheidung. Wenn man es sich jedoch wünscht und es nicht in Erfüllung geht, so glaube ich, dass das unermessliche Leid auslösen kann. Eltern werden kann, meiner weltanschaulichen Vorstellung nach, etwas Existentielles sein. Entscheidet sich ein Mensch diesen Weg nicht gehen zu wollen, ist das eine legitime und respektable Entscheidung. Wenn Menschen sich diesen Weg aber wünschen und es nicht funktioniert, so entscheiden sie es nicht selbst, sondern die Entscheidung wird ihnen durch die Natur, die Gesundheit, die Anatomie, Infektionen oder verschiedene andere Ursachen abgenommen. Diese Machtlosigkeit einer so existentiellen Sache wie der Fortpflanzung gegenüber, habe ich, in der Position als Beobachterin, immer als quälend empfunden. Diese Erkenntnis erlangte ich, als ich vor dem Medizinstudium meine Ausbildung zur Medizinischen Fachangestellten in einer Kinderwunschklinik absolvierte. Ich lernte die Arbeit der gynäkologischen Endokrinologie und die der Reproduktionsmedizin sehr zu schätzen. Die Bedeutung dessen, was ein multiprofessionelles reproduktives Team für ein Paar mit Kinderwunsch haben kann, ist vielen Menschen, die problemlos schwanger werden sicherlich nicht bewusst. Umso wichtiger war es mir mich auch im Studium weiterhin mit diesem Thema zu beschäftigen. Außerhalb des Curriculums entschied ich mich demnach meine Dissertation in diesem Bereich verfassen zu wollen. An dieser Stelle möchte ich mich bei meiner Betreuerin Dr. Susanne Theis bedanken, welche mir nicht nur die Doktorandenstelle anbot, sondern auch freundliche Ansprechperson und Hilfe auf meinem Weg der Datenerhebung und der Verschriftlichung war. Außerdem gilt mein besonderer Dank auch Fr. Prof. Dr. Christine Skala, die mit Frau Dr. Theis gemeinsam meine Arbeit betreute und mit mir unter anderem die Fragestellungen erarbeitete. Ein besonderer Dank an dieser Stelle gehört Frau Prof. Dr. Skala, welche mir für die Arbeit, mit viel Geduld und Mühe, wertvolles Feedback und Verbesserungspotential gab. Mein Dank geht ebenfalls an die Zweitgutachterin meiner Arbeit Frau PD Dr. A. Heimes für die Bereitschaft meine Arbeit zu lesen und zu beurteilen. Des Weiteren gilt mein Dank einem weiteren, nicht namentlich genannten, Biologen sowie Dipl. Biol. Verena Holze und Dipl. Biol. Michael Schaffrath für die Unterstützung bei der Datenerhebung der Eizellprotokolle. Einen besonderen Dank möchte ich hier an den nicht namentlich benannten Biologen aussprechen, welcher mir mit viel Geduld und Unterstützung bei der Datenerhebung und Illustration der Arbeit zur Seite stand. Auch dem Team der Medizinischen Fachangestellten Frau Nadine Kasimir und besonders Frau Isabelle Schobel gilt mein Dank. Die Datenerhebung hat durch eure Gesellschaft viel Freude und ein schönes Miteinander mit sich gebracht. Insgesamt möchte ich der Abteilung des Kinderwunschzentrums der Universitätsmedizin Mainz meinen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, der ich das Privileg zu studieren verdanke und ohne deren bedingungslose Unterstützung ich zu meinen Leistungen niemals in der Lage wäre.

11 Tabellarischer Lebenslauf

Lebenslauf

Liset Hosman

Geboren	25.12.1996
Staatsangehörigkeit	Französisch, Deutsch
Familienstand	ledig

Berufserfahrung

01/2019 – 04/2019	Vollzeitbeschäftigung MFA Praxisklinik für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, Green-IVF, Grevenbroich
05/2016 – 09/2016	Vollzeitbeschäftigung Gynäkologie GKPA Johanna-Etienne-Krankenhaus, Neuss

Berufsausbildung

04/2019 – 11/2025	Medizinstudium Johannes Gutenberg-Universität, Mainz
01/2019-04/2019	Vollzeitbeschäftigung Praxisklinik für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, Green-IVF, Grevenbroich
09/2017 – 01/2019	Ausbildung zur Medizinischen Fachangestellten Praxisklinik für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, Green-IVF, Grevenbroich
08/2017	Praktikum Praxisklinik für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, Green-IVF, Grevenbroich
07/2017	Medizinischer Aufnahmetest-Prüfung MedAT Wien
04/2017 – 07/2017	Vorbereitung medizinischer Aufnahmetest Selbststudium
09/2016-03/2017	Vorsemester Medizin Köln
05/2016-09/2016	Vollzeitbeschäftigung Gynäkologie Johanna Etienne Krankenhaus, Neuss
04/2015 – 04/2016	Ausbildung Gesundheits- und Krankenpflegeassistentin St. Elisabeth Akademie, Mönchengladbach

01/2015

Praktikum

10/2014 – 12/2014

Pflegepraktikum Neurologie

Johanna-Etienne-Krankenhaus, Neuss

08/2006 – 06/2014

Abitur

Nelly-Sachs-Gymnasium, Neuss

Besondere Qualifikationen

Sprachen

Deutsch: Muttersprache

Englisch: gute Kenntnisse in Wort & Schrift

Französisch: gute Kenntnisse in Wort &
Schrift

Interessen & Hobbys

Hobbys

Segeln, Freunde treffen, Kochen,
Fotografie, Reisen