

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

Prognostische Bedeutung des frühen Progesteronanstiegs während assistierter
reproduktiver Technologien

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

Vorgelegt von

Mona Victoria Karin Kugies
aus Groß-Gerau

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees
1.Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Rudolf Seufert
2.Gutachter: PD Dr. med. habil. Anne-Sophie Heimes
Tag der Promotion: 25. März 2026
Nachnutzungslizenz: CC-BY-ND-4.0

Für meine Großeltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	2
2.1 ungewollte Kinderlosigkeit	2
2.2 Sterilität	2
2.3 Historie der Reproduktionsmedizin	3
2.4 Grundlagen des weiblichen Zyklus	4
2.5 Reproduktionstechnologien	5
2.5.1 IVF	6
2.5.2 ICSI	9
2.5.3 Erfolgsquote	9
2.6 Einflussfaktoren auf das Therapieoutcome	10
2.6.1 Alter der Frau	10
2.6.2 Body-Maß-Index (BMI)	11
2.6.3 Embryonenqualität	12
2.6.4 Embryonenstadium bei Transfer	13
2.6.5 Stimulationsdauer und -dosis	14
2.6.6 Einfluss von Progesteron auf das Endometrium	14
2.6.7 Anzahl fertilisierter und gewonnener Eizellen	15
2.6.8 Progesteron	15
2.6.9 Östrogen	16
2.6.10 Vorzeitige Luteinisierung	17
2.6.11 Pathogenese des Progesteronanstiegs	17
2.6.12 LUF- Syndrom	20
3 Material und Methoden	21
3.1 Patientenkollektiv	21
3.2 Datendokumentation	22
3.3 Stimulation bei IVF/ICSI-Zyklen	22
3.4 Embryonenqualität	23
3.5 Zyklusausgang	24

3.6	Statistische Auswertung	25
4	Ergebnisse	27
4.1	Deskriptive Analyse des Gesamtkollektivs	27
4.1.1	Therapie	27
4.1.2	Sterilitätsursache	28
4.1.3	Alter	28
4.1.4	BMI	29
4.1.5	Follikel	30
4.1.6	Stimulation	35
4.1.7	Serumprogesteronwerte	35
4.1.8	Serumöstradiolwerte	37
4.1.9	Zyklusausgang	38
4.2	ROC- Analyse	39
4.3	Analyse nach dem Serumprogesteron Cut-Off Wert	40
4.3.1	Alter	40
4.3.2	BMI	41
4.3.3	Follikel	42
4.3.4	Stimulation	44
4.3.5	Serumprogesteronwerte	44
4.3.6	Serumöstradiolwerte	45
4.3.7	Zyklusausgang	45
4.4	Einteilung der Gruppe B nach Intervallen	47
5	Diskussion	52
5.1	Einführung in die Diskussion	52
5.2	Grenzwertbestimmung und Inzidenz	53
5.3	Alter	55
5.4	BMI	56
5.5	Eizelldaten	56
5.6	Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten	65
5.7	Therapiemöglichkeiten bei Feststellung erhöhter Progesteronwerte	70
5.8	Methodenkritik	72
6	Zusammenfassung	75
7	Literaturverzeichnis	77
8	Anhang	92

8.1	Statistische Auswertung der Messgruppen als Gesamtkollektiv	92
8.2	Statistische Auswertung der Messgruppen aufgeteilt nach dem Eintreten einer Schwangerschaft	94
8.3	Statistische Auswertung der Messgruppen aufgeteilt nach dem Grenzwert	96
8.4	Statistische Auswertung der Intervallgruppen am Tag der Punktion	98
8.5	Statistische Auswertung des Intervallgruppenvergleichs	99
	<i>Danksagung</i>	<i>IV</i>
	<i>Tabellarischer Lebenslauf</i>	<i>V</i>

Abkürzungsverzeichnis

17- β -HSD	17- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase
AMH	Anti Müller Hormon
ART	Assistierte reproduktionsmedizinische Techniken
AUC	area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
DIR	Deutsches IVF-Register
E2	Östradiol
ESHRE	Europäische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Embryologie (engl. European Society for Human Reproduction and Embryology)
ET	Embryotransfer
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
hCG	Humanes Choriongonadotropin
hMG	humanes Menopausales Gonadotropin
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermien-Injektion
IE	Internationale Einheit
IUI	intrauterine Insemination
IVF	In-vitro-Fertilisation
KI	Konfidenzintervall
KOK	Kumulus-Oozyten-Komplexe
LGR	Lebendgeburtenrate
LH	Luteinisierendes Hormon
n	Anzahl
OHSS	ovarielles Hyperstimulationssyndrom
OR	Odds Ratio
p	Wahrscheinlichkeit
PCOS	polyzystisches Ovariensyndrom
PE	Progesteronwerterhöhung
rFSH	rekombinantes follikelstimulierendes Hormon
ROC	receiver operator characteristics
SD	Standardabweichung
SS	Schwangerschaft
TESE	testikuläre Spermienextraktion
v.s.	versus
WHO	World Health Organisation
WMD	weighted mean difference

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: schematische Darstellung des Agonistenprotokoll short (Quelle: eigene Darstellung) _____	7
Abbildung 2: schematische Darstellung des Agonistenprotokoll long (Quelle: eigene Darstellung) _____	7
Abbildung 3: schematische Darstellung des Antagonistenprotokoll (Quelle: eigene Darstellung) _____	8
Abbildung 4: Einteilung von Embryonen in ideal und nicht ideal (modifizierter Nachdruck aus J Reproduktionsmed Endokrinol 2020 (Deutsches IVF-Register e. V. (D·I·R) [®] , 2020, S. 15) _____	24
Abbildung 5: Boxplott zum Eintritt einer Schwangerschaft beider Messgruppen aufgeteilt nach dem Alter ____	29
Abbildung 6: Streudiagramm der Anzahl gewonnener Eizellen und des Serumprogesteronwertes der Gruppe A	30
Abbildung 7: Streudiagramm der Anzahl gewonnener Eizellen und des Serumprogesteronwertes der Gruppe B	31
Abbildung 8: Häufigkeiten der transferierten Embryonen nach Qualität und dem Eintreten einer Schwangerschaft Gruppe A _____	33
Abbildung 9: Häufigkeiten der transferierten Embryonen nach Qualität und dem Eintreten einer Schwangerschaft Gruppe B _____	33
Abbildung 10: Streudiagramm der Gesamtstimulationsdosis und dem Serumprogesteronwert der Gruppe B__	36
Abbildung 11: Streudiagramm der Gesamtstimulationsdosis und dem Serumprogesteronwert der Gruppe A__	36
Abbildung 12: Korrelation des Serumprogesteronwertes mit dem Serumöstradiolwert Gruppe A _____	37
Abbildung 13: Korrelation des Serumprogesteronwertes mit dem Serumöstradiolwert Gruppe B _____	38
Abbildung 14: ROC Analyse Gruppe A _____	39
Abbildung 15: ROC Analyse Gruppe B _____	39
Abbildung 16: Gruppiertes Boxplott der Gruppe A vom Alter der Frau bei Behandlungsbeginn und dem Zyklusausgang aufgeteilt nach dem Trennwert von 0,8 ng/ml _____	40
Abbildung 17: Gruppiertes Boxplot der Gruppe B vom Alter der Frau bei Behandlungsbeginn und dem Zyklusausgang aufgeteilt nach dem Trennwert von 11,7 ng/ml _____	41
Abbildung 18: Anzahl ideal transferierter Embryonen in % aufgeteilt nach den Progesteronwertgruppen Gruppe A _____	43
Abbildung 19: Anzahl ideal transferierter Embryonen in % aufgeteilt nach den Progesteronwertgruppen Gruppe B _____	44
Abbildung 20: Boxplott der Serumöstradiolwerten aufgeteilt nach der Serumprogesteronwertgruppe A ____	45
Abbildung 21: Balkendiagramm zur Lebendgeburtenrate Gruppe A _____	47
Abbildung 22: Gesamtstimulationsdosis Gruppe B nach Intervallgruppen _____	49
Abbildung 23: Anzahl gewonnener Eizellen der Gruppe B nach Intervallgruppen _____	50
Abbildung 24: Anzahl fertilisierter Eizellen der Gruppe B nach Intervallgruppen _____	50

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Daten zum Embryonentransfer, getrennt nach Schwangerschaftseintritt und Messgruppen</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 2: Eizelldaten getrennt nach Messgruppen</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 3: Zyklusausgang Gruppe A bei einem Trennwert von 0,8ng/ml</i>	<i>46</i>
<i>Tabelle 4: Zyklusausgang Gruppe B bei einem Trennwert von 11,7ng/ml</i>	<i>46</i>
<i>Tabelle 5: deskriptive Auswertung der Gruppe B nach Intervallgruppen</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 6: deskriptive Auswertung der Eizelldaten nach Intervallgruppen</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 7: p-Werte der Gruppenvergleiche für die Anzahl gewonnener und fertilisierter Eizellen</i>	<i>51</i>

1 Einleitung

Progesteron ist ein bedeutendes Hormon des weiblichen Zyklus. Es trägt eine entscheidende Rolle zur Differenzierung des Endometriums bei und induziert die Maturation der Gebärmutter Schleimhaut. Ein ausreichender Progesteronspiegel ist für die Einnistung des Embryos in der Gebärmutter Schleimhaut (Implantation) unverzichtbar. Die Implantation ist ein genau abgestimmter Prozess und nur in einem kurzen Zeitfenster, dem Implantationsfenster, möglich. Dieser Zustand wird während der mittleren sekretorischen Phase des Menstruationszyklus erreicht (Rosario et al., 2003, S. 924–925).

Seit über 30 Jahren wird kontrovers darüber diskutiert, ob ein frühzeitiger Anstieg der Progesteronwerte im Blutserum während der Follikelphase bei Kinderwunschbehandlungen die Embryoqualität, die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft sowie die Lebendgeburtenrate beeinflusst. Erhöhte Progesteronspiegel kurz vor Eizellentnahme (bei hCG-Trigger) und am Tage der Punktion werden mit Einschränkungen des Therapieoutcomes in Verbindung gebracht und diskutiert. Je nach gewählten Schwellenwert scheint es zwischen 12,3-46,7 % frischer IVF und ICSI-Zyklen zu betreffen (Venetis et al., 2013, S. 434).

Das erfolgreiche Eintreten einer klinischen Schwangerschaft ist ein sehr komplexer und von vielen Variablen abhängiger Vorgang. Daher ist es erforderlich, die IVF-Strategien kontinuierlich anzupassen, um stets bessere Ergebnisse zu erzielen. Sollten erhöhte Progesteronspiegel mit schlechteren Ergebnissen zusammenhängen, so kann man den Patientinnen zu einer Kryokonservierung der entnommenen Eizellen und Embryonen raten, um diese zu einem späteren Zyklus einzusetzen. Der Serumprogesteronspiegel ist ein im klinischen Alltag einfach zu erhebender Parameter. Daher wäre es von großem Vorteil, wenn man einen Grenzwert bestimmen könnte, ab welchem man mit einem negativen Einfluss auf die Therapie zu rechnen hätte (Kaponis et al., 2018).

Im Zuge der zunehmenden Diskussion, inwiefern Progesteron einen Einfluss auf das Therapieoutcome einer IVF bzw. ICSI-Behandlung hat, wird in dieser retrospektiven Studie das Patientenkollektiv des Kinderwunschzentrums Wiesbaden auf Zusammenhänge zwischen den Progesteronwerten und dem Therapieoutcome untersucht. Hierzu werden die Progesteronwerte von zwei unterschiedlichen Patientinnengruppen an verschiedenen Messtagen, am Tag des hCG-Triggers und am Tag der Punktion, auf die Auswirkungen der Therapie untersucht.

2 Literaturdiskussion

2.1 ungewollte Kinderlosigkeit

Als kinderlos bezeichnet man Menschen, die nie in ihrem Leben leibliche Eltern wurden. Man unterscheidet dabei die gewollt und ungewollt Kinderlosen. In der Literatur sind mit ungewollt kinderlos meist Menschen gemeint, die aufgrund von Fertilitätsproblemen oder Unfruchtbarkeit trotz Kinderwunsch kinderlos sind (Dorbritz et al., 2015, S. 9).

Ein Paar wird nach Definition der WHO als unfruchtbar bezeichnet, wenn nach 12 Monaten bei regelmäßigem, ungeschütztem Geschlechtsverkehr keine Schwangerschaft eintritt (World Health Organization, 2024). Weltweit leiden über 186 Millionen Menschen an Unfruchtbarkeit, zunehmend auch in Entwicklungsländern. Vor allem das steigende Alter der Frauen bei der Empfängnis trägt maßgeblich dazu bei. Außerdem wird angenommen, dass andere Faktoren, wie Lebensstil und Umweltfeinflüsse, eine zunehmende Rolle spielen (Vander Borgh & Wyns, 2018).

Eine amerikanische Studie konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Fertilitätsrate und der Feinstaubkonzentration feststellen. Demzufolge war jeder Anstieg der Feinstaubkonzentration um $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ mit einer Fertilitätsreduktion um 0,7 % verbunden (Xue & Zhu, 2018).

Die Zunahme der ungewollt kinderlosen Menschen betrifft auch Deutschland. Hierzulande sind etwa 10-15 % der Bevölkerung im Alter zwischen 20 und 50 Jahren ungewollt kinderlos (Wippermann, 2021, S. 6). Allerdings lassen nur 25 Prozent der Frauen und 20 Prozent der Männer sich ärztlich untersuchen, um eine mögliche medizinische Ursache der Kinderlosigkeit abzuklären. „Fast jedes 6. Paar in Deutschland versucht meist lange vergeblich auf natürlichem Weg ein Kind zu bekommen, bevor sie erfahren, dass sie bei ihrem Kinderwunsch auf medizinische Hilfe angewiesen sind“. (Bundesministerium für Familie et al., 2018, S. 8)

2.2 Sterilität

Sterilität ist die Unfähigkeit schwanger zu werden. Infertilität dagegen ist die Unfähigkeit, ein lebendiges Kind auf die Welt zu bringen. Diese Begriffe werden jedoch oft gleichbedeutend und damit missverständlich verwendet, denn die wenigsten Paare sind absolut steril. Der Begriff „Fertilität“ bezeichnet das Gegenteil von „Sterilität“ und beschreibt die biologische Fähigkeit zur Fortpflanzung. Er kann sowohl geschlechtsspezifisch – also getrennt für Männer und Frauen – als auch bezogen auf die reproduktive Leistungsfähigkeit eines Paares verwendet werden (Diedrich et al., 2020, S. 3).

Die in der Literatur häufig beschriebene Annahme, dass es zu 40 % eine weibliche und zu 40 % eine männliche Ursache für den unerfüllten Kinderwunsch gibt, erscheint falsch. Nur selten wird die alleinige Ursache bei einem Partner festgestellt, sondern zu 70-80 % der Fälle sind Ursachen bei beiden vorzufinden (Ludwig et al., 2015, S. 50). Werden weder bei der Frau noch beim Mann nach abgeschlossener Untersuchung eine Ursache gefunden, spricht man von idiopathischer Sterilität. In der Literatur wird dies mit einer Häufigkeit zwischen 20-25 % angegeben (Hancke & Kupka, 2017, S. 64).

Zur Untersuchung der männlichen Infertilität wird ein Spermogramm angefertigt und nach, von der WHO festgelegten, Kriterien ausgewertet. Zu den Parametern gehören u.a. Ejakulatvolumen, Spermienkonzentration, Spermiengesamtzahl, Motilität, Morphologie und Vitalität. Zusätzlich empfiehlt sich eine urologische Untersuchung (Gottardo & Kliesch, 2011, S. 101). Zu den häufigsten weiblichen Sterilitätsursachen zählen hormonelle Follikelreifungsstörungen und organische Gründe, wie genitale Fehlbildungen, tubare Faktoren oder Endometriose (Nawroth & Römer, 2015, S. 2).

2.3 Historie der Reproduktionsmedizin

Die ersten Ansätze zur In-vitro-Fertilisation wurden bereits in den 1930er Jahren beschrieben. Pincus und Enzmann gelang es damals, unreife Eizellen von weiblichen Kaninchen zu entnehmen und diese erfolgreich im Reagenzglas zu befruchten. In den 1960er Jahren konnte Edwards humane Eizellen aus operativ gewonnenem Gewebe isolieren, sie von der Metaphase I in die Metaphase II überführen und anschließend befruchten (Diedrich et al., 2020, S. 14).

Ein entscheidender Meilenstein in der Reproduktionsbiologie war 1959 die erste erfolgreiche IVF bei einem Säugetier durch Chang. Ihm gelang es, reife, unbefruchtete Eizellen eines Kaninchens zu entnehmen, zu befruchten und die resultierenden Embryonen einem anderen Kaninchen zu transferieren (Johnson, 2019, S. 83). Die erste erfolgreiche IVF am Menschen wurde schließlich von Edwards durchgeführt. 1978 kam Louise Brown als erstes Kind zur Welt, das nach einer außerkorporalen Befruchtung geboren wurde (Diedrich et al., 2020, S. 15). Um den optimalen Zeitpunkt für die laparoskopische Eizellgewinnung zu bestimmen, wurden alle zwei bis drei Stunden Urinproben der Patientin analysiert, um den ansteigenden LH-Spiegel zu messen. Auf diese Weise konnte die reife Eizelle kurz vor der spontanen Ovulation entnommen werden. Nach der Befruchtung außerhalb des Körpers wurde der Embryo zweieinhalb Tage später mittels transvaginalem Transfer in die Gebärmutter der Patientin eingesetzt. Für seine bahnbrechenden Leistungen im Bereich der Reproduktionsmedizin erhielt Robert Edwards im Jahr 2010 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin (Johnson, 2019, S. 87).

Ein wesentlicher Fortschritt in der Reproduktionsmedizin ist der Weiterentwicklung und dem klinischen Einsatz der Ultraschalltechnologie zu verdanken. Mithilfe der sonographischen Bildgebung konnten sowohl die dynamische Größenzunahme der Follikel als auch die morphologischen Veränderungen des Endometriums zuverlässig überwacht werden. Zudem ermöglichte der Ultraschall die gezielte Entnahme reifer Eizellen. Dadurch wurde das Verfahren deutlich vereinfacht und die zuvor erforderliche Laparoskopie konnte weitgehend ersetzt werden (Wikland & Hamberger, 1984).

Anfänglich diente die Forschung in der assistierten Reproduktion vor allem der weiblichen Sterilität und man untersuchte verschiedene Möglichkeiten einer Konzeption bei Tubenstörungen. Im Laufe der Jahre erweiterte sich der Indikationsbereich künstlicher Befruchtungen, sodass auch die immunologische und idiopathische Sterilität behandelt werden konnten. Ein entscheidender Erfolg ist auf die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) zurückzuführen, welche 1992 vom amerikanischen Arzt Gianpiero Palermo entwickelt wurde (Diedrich et al., 2020, S. 15–17).

2.4 Grundlagen des weiblichen Zyklus

Ein regelmäßiger menstrualer Zyklus der Frau dauert durchschnittlich 28 Tage. Man unterteilt ihn in zwei Zyklushälften. Auf das Ovar bezogen sind dies die Follikel- und die Lutealphase. Mit dem ersten Tag der Menstruationsblutung beginnt der Zyklus mit der Follikelphase und dauert regulär 14-21 Tage. In dieser Zeit findet die Reifung des Primordialfollikels zum sprungreifen Graaf-Follikel statt. Außerdem wird auch die Schleimhaut der Gebärmutter aufgebaut. Diese Phase endet mit dem Eisprung, der Freisetzung der reifen Eizelle aus dem Follikel. In der darauffolgenden Lutealphase wird der übrig gebliebene Follikel zum Corpus Luteum (Gelbkörper), dessen Hauptfunktion die Produktion des Hormons Progesteron ist. Zeitgleich finden an der Schleimhaut der Gebärmutter sekretorische Umbauvorgänge statt. Nach 14 Tagen endet diese zweite Zyklushälfte (Lasch & Fillenberg, 2017, S. 134).

Die Regulation der Ovarfunktion erfolgt über ein komplexes Netzwerk aus positiven und negativen Rückkopplungsmechanismen zwischen Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen, Ovar und Uterus. Der Hypothalamus schüttet das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) aus, welches die Freisetzung von FSH und LH aus dem Hypophysenvorderlappen induziert. Diese Hormone spielen eine zentrale Rolle in der Steuerung des Ovarialzyklus (Kaufmann et al., 2013, S. 48).

Die Sekretion von GnRH findet pulsatil statt. In der Follikelphase erfolgt dies etwa alle 90min, in der Lutealphase sinkt es auf alle 120-180min (Lasch & Fillenberg, 2017, S. 134). Aufgrund der durch FSH induzierten Follikelreifung produziert das Ovar zunehmend Östradiol. Dieses übt gemeinsam, mit dem ebenfalls vom Ovar produzierten Inhibin B, eine negative

Rückkopplung auf Hypothalamus und Hypophyse aus. Damit nimmt die FSH-Freisetzung, bei voranschreitender Follikelreifung und steigender Östradiolproduktion, ab (Ludwig et al., 2015, S. 2–3).

Kurz vor dem Eisprung überschreitet die Östrogenkonzentration einen Schwellenwert von etwa 150 pg/ml, wodurch die zuvor bestehende negative Rückkopplung in eine positive Rückkopplung umschlägt. Infolge dieser Umkehr kommt es zu einer verstärkten GnRH-Sekretion durch den Hypothalamus über einen Zeitraum von etwa 36 Stunden. Die vermehrte GnRH-Ausschüttung stimuliert die Sekretion von LH aus dem Hypophysenvorderlappen, was zum sogenannten LH-Peak führt. Bleibt dieser LH-Anstieg jedoch in Dauer oder Intensität unzureichend, kann zwar die Meiose eingeleitet und eine Luteinisierung der Granulosazellen ausgelöst werden, jedoch erfolgt keine Follikelruptur. Infolgedessen unterbleiben sowohl der Eisprung als auch die Ausbildung eines funktionellen Corpus luteum. Parallel dazu beginnt die Synthese von Progesteron, was einen erneuten Anstieg des FSH-Spiegels induziert. Dieser Anstieg fördert die Expression von LH-Rezeptoren im Gelbkörper und bereitet diesen auf seine Funktion während der Lutealphase vor (Diedrich et al., 2020, S. 31–32).

Ist der LH-Peak groß genug, kommt es zur Ruptur des Follikels und dem damit verbundenen Ausstoßen der Oozyte, dem Eisprung, und die Lutealphase beginnt. Das Leithormon Progesteron wird nun in großen Mengen produziert und hat einen hemmenden Einfluss auf die GnRH-Sekretion. Die damit verbundenen niedrigen FSH und LH-Werte verhindern das Heranreifen weiterer Follikel (Lasch & Fillenber, 2017, S. 136). Sofern es nicht zu einer Schwangerschaft gekommen ist, löst sich das Corpus luteum durch Luteolyse nach 12-14 Tagen auf. Eine Stimulation durch LH oder im Falle einer Schwangerschaft durch hCG verhindert dies (Diedrich et al., 2020, S. 33).

2.5 Reproduktionstechnologien

Zwischen 0,2 % und 4,3 % der Geburten weltweit entstehen unter Zuhilfenahme der Techniken von assistierter Reproduktion (ART). In fast 30 % der Fälle tragen zwei oder mehr Faktoren zur Unfruchtbarkeit bei. Daher ist eine ausführliche Anamnese beider Partner unabdingbar. Abhängig von der Indikation der Unfruchtbarkeit gibt es unterschiedliche Möglichkeiten diese zu therapieren (Viera-Molina & Guerra-Martín, 2018, S. 108). Mit ART bezeichnet man Techniken, welche zu einer Schwangerschaft ohne den natürlichen Geschlechtsverkehr führen. Dazu gehören die intrauterine Insemination (IUI), die IVF und die ICSI (Ludwig et al., 2015, S. 74).

Vor einer IUI wird häufig eine ovarielle Stimulation mittels Östrogenrezeptorenmodulator (SERM) z.B. Clomifen durchgeführt. Dies blockiert im Hypothalamus Östrogenrezeptoren und führt so zu einer vermehrten Freisetzung von FSH und LH, um die Follikelreifung zu

stimulieren. Das Medikament wird ab dem 2.-5. Zyklustag für fünf Tage eingenommen. Hat sich in diesem Zeitraum ein Follikel von einer Größe von etwa 18 mm entwickelt, wird mittels hCG der Eisprung termingetreu ausgelöst (Lasch & Fillenberg, 2017, S. 155–156).

Eine weitere Möglichkeit der Stimulation kann mit einem Gonadotropinpräparat erfolgen. Bei dieser Methode kommt es zu einer vorübergehenden Erhöhung des Serum-FSH-Spiegels mit dem Ziel, dass ein oder mehrere Follikel heranreifen (Diedrich et al., 2020, S. 110). Aufgrund der hohen Clomifenresistenz bei Patientinnen, der antiöstrogenen Nebenwirkungen und der geringeren Effizienz von Clomifen bevorzugen viele Reproduktionsmediziner die Therapie mit Gonadotropinpräparaten (Diedrich et al., 2020, S. 114).

Für die intrauterine Insemination wird das aufbereitete Ejakulat direkt in den Uterusfundus appliziert. Mithilfe der Aufbereitung des Ejakulates erreicht man eine von Ejakulatflüssigkeit befreite, hochkonzentrierte Suspension motiler Spermien. Durch diese Technik wird die Wegstrecke der Spermien deutlich verkürzt und erste Hindernisse am Gebärmutterhals umgangen (Kaufmann et al., 2013, S. 185). Die Schwangerschaftsrate pro Zyklus beträgt mit dieser Methode zwischen 7 - 15 %. Kumulativ können Schwangerschaften bei 29 – 43 % der Patientinnen erreicht werden (Khalil et al., 2001, S. 78–80; Schorsch et al., 2013, S. 809; Zippl et al., 2022, S. 1782).

2.5.1 IVF

Bei der IVF wird, unter Anwendung verschiedener Protokolle, der monoovulatorische Zyklus in einen polyovulatorischen transformiert, um so möglichst viele reife Follikel in beiden Ovarien zu erhalten (Lasch & Fillenberg, 2017, S. 156). Die hierfür notwendige ovarielle Stimulation erfolgt mit einem FSH- und/oder hMG-Präparat. Zusätzlich wird, um den endogenen LH-Anstieg und eine frühzeitige Ovulation zu verhindern, je nach Protokoll ein GnRH-Agonist oder ein GnRH-Antagonist verabreicht (Hancke & Kupka, 2017, S. 69).

Im natürlichen Zyklus wird der Follikel, der die höchste FSH-Rezeptorendichte erreicht und damit die höchste FSH-Sensitivität besitzt, bei dem sogenannten FSH-Schwellenwert zum dominanten Follikel. Andere Follikel gehen aufgrund eines relativen FSH-Mangels durch Atresie zugrunde. Damit eine Polyovulation erreicht werden kann, muss dieser Schwellenwert durch exogene Zufuhr von FSH überschritten werden, sodass zusätzliche Follikel weiterreifen und nicht vorzeitig absterben (Diedrich et al., 2020, S. 107).

Agonisten bewirken bei kontinuierlicher Verabreichung eine Herunterregulierung der Rezeptoren und eine Desensibilisierung der gonadotropen Zellen. Anfangs wird die Produktion und Freisetzung der Hormone FSH und LH angeregt und erst nach einiger Zeit kommt es zum

gewünschten Effekt der hypophysären Downregulation, dem sogenannten Flare-up Effekt (Al-Inany & Aboulghar, 2002).

Das Agonistenprotokoll wird unterteilt in das short und long Protokoll. Beim short Protokoll wird der GnRH-Agonist ab dem zweiten Tag des Zyklus eingesetzt. Zwei bis drei Tage später wird zusätzlich mit der Einnahme von Gonadotropinen begonnen. Die frühe Gabe des Agonisten nutzt den Vorteil der anfänglichen stimulierenden Wirkung auf die hypophysäre Gonadotropinfreisetzung, welches sich förderlich auf die Follikelentwicklung auswirkt. Dies wird auch als flare-up Effekt bezeichnet (Diedrich et al., 2020, S. 126–129).

Agonistenprotokoll short

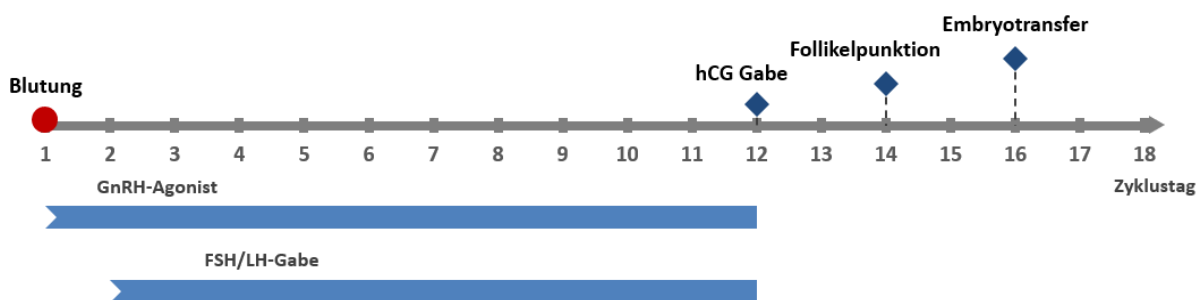


Abbildung 1: schematische Darstellung des Agonistenprotokoll short (Quelle: eigene Darstellung)

Im langen Protokoll muss bereits im Vorzyklus mit der Einnahme des GnRH-Agonisten begonnen werden. Dies erfolgt meist in der Mitte der Lutealphase, ca. 7-10 Tage vor dem Beginn des neuen Zyklus. Hierdurch wird die Hypophyse frühzeitig einem ständigen Reiz zur Ausschüttung der Gonadotropine ausgesetzt und entleert. Dies bewirkt eine Downregulation der Rezeptoren an der Hypophyse, wodurch sie unsensibel gemacht, und kein FSH und LH mehr produziert wird. Die Freisetzung endogener Gonadotropine im darauffolgenden Zyklus wird so unterdrückt. Die Gabe des GnRH-Agonisten erfolgt bis zum Tag der hCG-Gabe. In diesem Protokoll wird mit der exogenen Zufuhr von Gonadotropinen an Tag 1 des darauffolgenden Zyklus begonnen (Fischl, 2013).

Agonistenprotokoll long

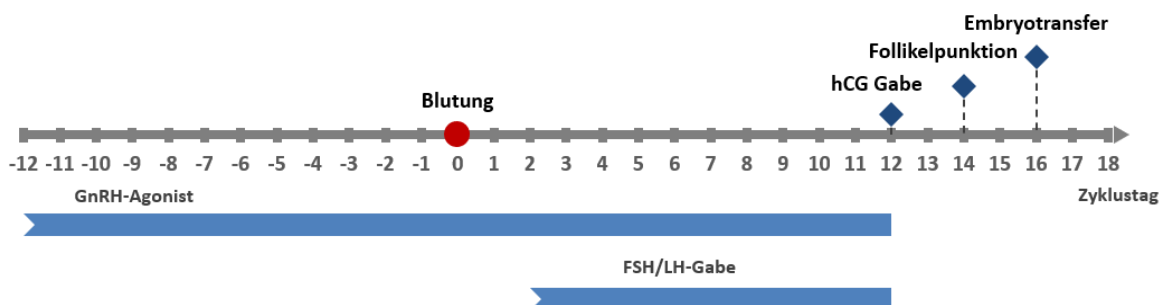


Abbildung 2: schematische Darstellung des Agonistenprotokoll long (Quelle: eigene Darstellung)

GnRH-Antagonisten dagegen unterdrücken die Freisetzung von Gonadotropinen indem sie kompetitiv an die Rezeptoren binden und dadurch verhindern, dass das endogene GnRH seine stimulierende Wirkung auf die Hypophysenzellen ausübt. Dies führt zu einem sofortigen Stopp der Gonadotropinsekretion. Die Anwendung von GnRH-Antagonisten zur Ovulationsinduktion bei der assistierten Empfängnis führt zu einer dramatischen Verkürzung der Dauer der GnRH-Analoga-Behandlung und reduziert den Bedarf an Gonadotropin, die für die Stimulation benötigt wird. Zu den weiteren potenziellen Vorteilen zählen ein verringertes Risiko für das Auftreten eines schweren ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS) sowie die Vermeidung von Symptomen eines Östrogenmangels (Al-Inany & Aboulghar, 2002).

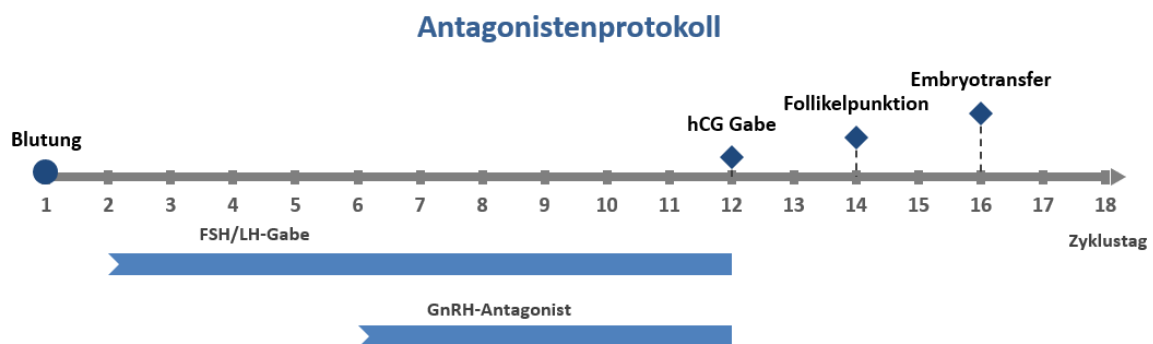


Abbildung 3: schematische Darstellung des Antagonistenprotokoll (Quelle: eigene Darstellung)

In allen Protokollen wird anschließend durch die Zufuhr von LH oder hCG der Oozytenmaturationsinhibitor gehemmt und die Eizelle durchläuft die weitere Kernreifung. Die Meiose wird fortgesetzt und die Oozyte erreicht das Stadium der Metaphase II innerhalb der nächsten 36 h (Diedrich et al., 2020, S. 32). Die Entnahme der nun reifen Eizellen erfolgt meist unter Kurznarkose. Sie werden mit einer Vaginalsonde bei paralleler Ultraschallkontrolle punktiert und nach Entnahme unter dem Mikroskop beurteilt (Kupka & Nawroth, S. 71).

Nach der Punktion werden die Kumulus-Oozyten-Komplexe (KOK) in einer Kulturschale mit den Spermien versetzt. Diese wurden vorher aufbereitet, um eine maximale Anzahl an beweglichen und normal geformten Spermien zu erhalten. Die Inkubation der inseminierten KOK erfolgt meist über Nacht. Am nächsten Tag werden sie denudiert und auf das Vorkommen von zwei Polkörpern geprüft. In 60 % der Fälle ist dies erfolgreich. Die Embryonen werden anschließend für weitere 48-96 h kultiviert, um dann in die Gebärmutterhöhle der Patientin transferiert zu werden. Zellmorphologisch haben die Embryonen zum Zeitpunkt des Transfers den 4-Zeller, 8-Zeller, Morula- oder das Blastozystenstadium erreicht (Diedrich et al., 2020, S. 207–208).

Im Gegensatz zu natürlichen Zyklen, unterscheiden sich Zyklen der IVF/ICSI durch supraphysiologische Östrogenspiegel in der Follikelphase und schnelle Veränderungen der Östrogen- und Progesteronspiegel in der Lutealphase nach der Follikelpunktion. Aufgrund der

Entfernung von Granulosazellen während der Eizellentnahme kommt es zu einer geringen Anzahl an Zellen, welche für die Produktion von Progesteron in der Lutealphase erforderlich sind. Außerdem führt die Gabe von GnRH-Modulatoren (Agonisten oder Antagonisten) zu einer Unterbrechung der physiologischen Freisetzung der Gonadotropine, welche für eine angemessene Funktion des Corpus luteums und der Progesteronproduktion notwendig ist (Yanushpolsky, 2015, S. 118).

Dies hat zur Folge, dass die Lutealphase gestört und verkürzt auftritt. Aufgrund dessen hat es sich bewährt, mit einer exogenen Zufuhr von Progesteron oder hCG die Lutelphase zu unterstützen, bis eine Schwangerschaft nachgewiesen oder die Regelblutung eingetreten ist (Ludwig et al., 2015, S. 118).

2.5.2 ICSI

Bei der ICSI erfolgen die gleichen Abläufe wie bei der IVF. Der Unterschied besteht darin, dass das Spermium im Labor mithilfe von Kapillaren und speziellen Mikroskopen direkt in die von der Granulosazellschicht befreite Eizelle injiziert wird (Ludwig et al., 2015, S. 75).

2.5.3 Erfolgsquote

Es wird geschätzt, dass jedes Jahr weltweit mehr als 400.000 Babys aus 1,6 Millionen ART-Zyklen geboren werden (Sadeghi, 2018, S. 67). Laut DIR Jahrbuch lag die Schwangerschaftsrate 1982 pro Embryonentransfer bei 7 %, im Jahr 1991 bereits bei 19,5 %. 2020 ist sie im Frischzyklus auf 32,7 % gestiegen. Auch die Geburtenrate hat sich in den vergangenen Jahren gesteigert und lag 2020 im Frischzyklus bei 23,5 %. Zudem haben Unfruchtbarkeitsbehandlungen auch zu einem starken Anstieg der Zahl der Mehrlingsschwangerschaften geführt. Da Mehrlingsschwangerschaften häufiger zu Frühgeburten und anderen Komplikationen führen, ist es eine der großen Herausforderungen für Kinderwunschkliniken, die Anzahl der Mehrlingsschwangerschaften zu reduzieren (van Steirteghem, 2001). Im Jahr 2019 sank der Anteil der Mehrlingsgeburten zum ersten Mal unter 20 %. Zu einer Frühgeburt kommt es in ca. 80% der Fälle. Eine entscheidende Rolle beim Rückgang der Mehrlingsschwangerschaften spielt der zunehmende Einsatz des Elective Single Embryo Transfer (eSET), bei dem gezielt nur ein einzelner Embryo in die Gebärmutter transferiert wird (Deutsches IVF-Register e. V. (D·I·R)®, 2020, S. 8).

2.6 Einflussfaktoren auf das Therapieoutcome

2.6.1 Alter der Frau

Die Fertilität der Frau sinkt mit zunehmendem Alter. Dies ist primär durch die stetige Abnahme des Eizellvorrates und die sinkende Qualität der Oozyten bedingt. Des Weiteren steigt die Rate an aneuploiden Zellen. Auch das Altern des Fortpflanzungstraktes, insbesondere der Gebärmutter, scheinen einen Einfluss auf die Fertilität zu haben, wenn auch nur gering (ESHRE Capri Workshop Group, 2005, S. 263–265).

Wie im natürlichen Zyklus sind auch die Erfolge einer künstlichen Befruchtung stark altersabhängig. Die Schwangerschaftsrate einer IVF/ICSI Behandlung sinkt deutlich nach dem 36. Lebensjahr der Frau, während die Fehlgeburtensrate mit zunehmendem Alter steigt (Deutsches IVF-Register (D·I·R) e. V., 2022, S. 8–10).

Zahlreiche Veröffentlichungen beschäftigen sich mit den Auswirkungen des klinischen Alters der Frau im Hinblick auf die Erfolgsrate einer künstlichen Befruchtung. Das Ergebnis von Malizia et al. zeigt, dass das Alter der Frau eines der wichtigsten Prädiktoren für die Lebendgeburtensrate nach einer IVF-Behandlung ist. Die kumulativen Lebendgeburtensraten nehmen mit steigendem Alter ab und die altersspezifischen Raten unterscheiden sich signifikant (Malizia et al., 2009, S. 239). Ab einem Alter von 30 Jahren sinkt die Schwangerschaftsrate, hat aber jedoch erst ab einem Alter von 35 Jahren einen signifikanten Einfluss. Auch die Fehlgeburtensrate nimmt ab diesem Alter zu (Adebayo et al., 2022, S. 4–5). Geringere Fertilisations- und Implantationsraten sind weitere Faktoren, die mit dem zunehmenden mütterlichen Alter eine Rolle spielen (Tan et al., 2014). Ab dem Alter von 45 Jahren kommt es nur noch in 5,4 % der durchgeführten Transfers zu einer Schwangerschaft und aufgrund des erhöhten Risikos einer Fehlgeburt gebären nur 1,7 % ein Kind (Deutsches IVF-Register (D·I·R) e. V., 2022, S. 10).

Ein weiterer Faktor, welcher vom mütterlichen Alter abhängig zu sein scheint, ist die Prävalenz von 3PN Zygoten. Diese können entstehen, wenn die Eizelle von mehr als nur einem Spermium befruchtet wird oder es einen Fehler bei der meiotischen Teilung gibt. Dies könnte ein möglicher Hinweis auf eine beeinträchtigte, meiotische Spindelfunktion sein. Grøndahl und Kollegen kamen zu dem Ergebnis, dass sich 3PN-Zygoten umso häufiger bilden, je älter die Frau ist. Als Ursache hierfür könnte eine beeinträchtigte Fähigkeit zur Extrusion des zweiten Polkörpers anstelle einer beeinträchtigten polyspermischen Blockade sein (Grøndahl et al., 2017, S. 10). Es ist jedoch allgemein bekannt, dass die Zahl aneuploider Eizellen mit zunehmendem Alter deutlich steigt und den Hauptfaktor für den altersbedingten Rückgang der Erfolgsrate darstellt (Huang et al., 2024, S. 12).

2.6.2 Body-Maß-Index (BMI)

Die Prävalenz der Fettleibigkeit ist in den vergangenen 30 Jahren weltweit gestiegen. Alleine in Europa leben knapp 60 % der Erwachsenen mit Übergewicht oder Adipositas (Kluge, 2022, S. 1). Zwar ist der BMI kein direktes Maß für Adipositas, so wird er jedoch als nützliches Maß im klinischen Gebrauch anerkannt. Als übergewichtig gelten Personen, die einen BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ aufweisen. Als fettleibig, wenn der BMI 30kg/m^2 oder mehr beträgt (World Health Organization, 2010).

Klassifikation des BMI gemäß WHO-Richtlinien:

- $<18,5\text{ kg/m}^2$ Untergewicht
- $18,5\text{ kg/m}^2$ bis $24,9\text{ kg/m}^2$ Normalgewicht
- $25,0\text{ kg/m}^2$ bis $29,9\text{ kg/m}^2$ Übergewicht
- $30,0\text{ kg/m}^2$ bis $34,9\text{ kg/m}^2$ Adipositas Grad I
- $35,0\text{ kg/m}^2$ bis $39,9\text{ kg/m}^2$ Adipositas Grad II
- $\geq 40,0\text{ kg/m}^2$ extreme Adipositas Grad III

Übergewicht und Fettleibigkeit hat bei Frauen Auswirkungen auf ihren Kinderwunsch, sowohl im natürlichen Zyklus als auch während einer IVF-Behandlung. So ist bei Frauen mit erhöhtem BMI mit einer geringeren Schwangerschaftsrate, einer erhöhten Fehlgeburtenrate und einer höheren, notwendigen Dosis an Gonadotropinen zu rechnen. Außerdem steigen die Risiken während der Schwangerschaft. Zu diesen zählen u. a. Schwangerschaftsdiabetes, Bluthochdruck, vorzeitige Wehen und Entbindungen, Makrosomie und erhöhte Kaiserschnittraten. Mit Ausnahme der Frühgeburtenrate, steigen all diese Risiken mit der Zunahme des BMI (Kluge, 2022, S. 31–32).

Eine Studie von van der Steeg ergab, dass bei Frauen mit einem BMI $>29,0\text{ kg/m}^2$, die Chance einer spontanen Empfängnis um 4 % pro zusätzlichem kg/m^2 sinkt (van der Steeg et al., 2007). Trotz vergleichbarer ovarialer Stimulation konnte bei übergewichtigen Patientinnen im Rahmen einer assistierten Reproduktion eine reduzierte Implantations- sowie Schwangerschaftsrate beobachtet werden. Dies deutet möglicherweise auf qualitative Beeinträchtigungen der Eizellen und/oder Embryonen hin. Darüber hinaus lässt sich daraus schließen, dass die intrauterine Umgebung bei Übergewicht ungünstige Bedingungen für die Embryonenimplantation und -entwicklung schafft (Loveland et al., 2001, S. 383–384).

Eine Studie von Bellver et. al. untersuchte die Einflussfaktoren von gespendeten Eizellen, um so den möglichen negativen Einfluss von Übergewicht auf die eigenen Eizellqualitäten auszuschließen. Auch sie kamen zu dem Ergebnis, dass Übergewicht eine extraovarielle

schädliche Auswirkung hat und eine geringere Implantationsrate mit sich trägt (Bellver et al., 2007, S. 449).

2.6.3 Embryonenqualität

Qualität und Quantität gehören zu den wichtigsten Prädiktoren für das Ergebnis einer IVF/ICSI Behandlung. Des Weiteren nimmt die Bedeutung der Embryonenqualität für das Ergebnis mit zunehmendem Alter der Frau zu (Cai et al., 2011, S. 2532).

Nach erfolgter Vorbehandlung und Auswahl der Spermien und Oozyten sollte es in 60-80 % der Eizellen zu einer Befruchtung gekommen sein. Nach der anschließenden Fertilisierung beginnt sich die Eizelle zu teilen. Die Beurteilung der Oozyten beginnt etwa 16-18 Stunden nach Insemination der Samenzelle. Nun werden das Zytoplasma sowie das Vorhandensein der Vorkerne und deren Kernkörperchen beurteilt. Das 2-Zell-Stadium wird nach 28-36h erreicht, das 4-Zell Stadium nach 44-48 h, das 8-Zell-Stadium nach ca. 72 h. Heutzutage können die Zygoten mithilfe besserer Kulturmedien bis Tag 5 bzw. Tag 6 weiter kultiviert werden. Somit erreichen 50-60 % der Zygoten das Blastozystenstadium. Auch wenn mehrere Embryonen kultiviert werden können, besteht das heutige Ziel darin, einen Single Transfer durchzuführen (Diedrich et al., 2020, S. 219).

Zu den wichtigsten morphologischen Bewertungsmerkmalen von Embryonen gehören die Anzahl der Zellen, der Fragmentierungsgrad, die Zellgröße und die Multinukleation/Anzahl mononukleärer Zellen. Für Embryonen im Blastozystenstadium zählt zusätzlich der Expansionsgrad und der Status der inneren Zellmasse (ICM) und des Trophektoderms dazu. Ein Embryo kann als von guter Qualität definiert werden, wenn er das Potential hat, sich in die Gebärmutterschleimhaut einzunisten und ein gesundes Kind dadurch geboren wird. Eine standardisierte und objektive Bewertung der Embryonenqualität ist daher bei der Klassifizierung und Auswahl von Embryonen entscheidend (Lundin & Ahlström, 2015, S. 459). Ciray et. al. zeigten, dass Parameter wie eine frühe Zellteilung und eine Mononukleation, eine symmetrische und synchrone Mitose anzeigen und zu höheren Implantationsraten führen (Ciray et al., 2005, S. 1414–1415).

Das in Deutschland geltende Embryonenschutzgesetz besagt, dass möglichst nur 3 Zygoten weiterkultiviert und eingesetzt werden dürfen, um eine Vorratsbefruchtung zu vermeiden (Deutsches Embryonenschutzgesetz 13.12.1990, §1, Absatz 1). Diesbezüglich repräsentiert der Deutsche Mittelweg (DMW) eine liberalere Interpretation des Embryonenschutzgesetzes (ESchG) und hält die Kultur von mehreren Eizellen für legitim. Während einer Kinderwunschbehandlung werden der Frau Eizellen in verschiedenen Entwicklungsstadien entnommen. Nicht jede dieser Eizellen lässt sich erfolgreich befruchten und hat das Potenzial für einen Transfer geeignet zu sein. Außerdem schafft es nicht jede befruchtete Eizelle, sich

zu einem Embryo zu entwickeln. Aufgrund dessen muss die Entwicklungsfähigkeit vorerst festgestellt werden und es kann nicht davon ausgegangen werden, dass dies gemäß ESchG verboten ist (Frommel & Thaler, 2015).

2.6.4 Embryonenstadium bei Transfer

Wann der geeignetste Zeitpunkt zum Embryonentransfer ist, wird kontrovers diskutiert. Generell lassen sich die Embryonen erst ab dem zweiten Tag nach Entnahme morphologisch einteilen und einer Qualitätseinteilung unterziehen, um so die qualitativ besten Embryonen auszuwählen (Placido et al., 2002, S. 7).

In der Anfangszeit der IVF's wurden die Embryonen bereits am zweiten oder dritten Tag nach der Eizellentnahme in die Gebärmutter übertragen. Zu diesem Zeitpunkt bestehen sie aus 2-8 Zellen und haben das Teilungsstadium „cleavage stage“ erreicht. Man nahm an, dass die Gebärmutter nun die optimale Umgebung zur Einnistung biete (Laverge et al., 2001). Die Übertragung im Teilungsstadium wurde zu Anfangszeiten aus zwei Gründen als globaler Standard der IVF übernommen: Eine längere Kultivierung führte zu einer geringeren Entwicklungsrate und im Gegensatz zu anderen Primaten hatten humane Embryonen eine sehr gute Überlebenschance, wenn sie frühzeitig in die Gebärmutter eingesetzt wurden (Marston et al., 1977). Erst als Gardner herausfand, dass Blastozysten einen Nährboden mit einer höheren Glukosekonzentration und einer größeren Bandbreite an Aminosäuren als die Zellen im Teilungsstadium benötigen, konnte die Entwicklungsrate der Blastozysten deutlich gesteigert werden (Gardner et al., 1996, S. 350–351; Gardner et al., 1998, S. 87).

Für einen Transfer nach Tag 3 sprechen vor allem zwei Hauptgründe: Erstens sind die Embryonen am dritten Tag noch sehr jung. Im natürlichen Zyklus müssen Embryonen erst durch den Eileiter wandern und erreichen die Gebärmutter im Morula Stadium, welches etwa dem vierten Tag bei einer vitro Kultur entspricht (Croxatto et al., 1972, S. 6–7). Zweitens herrscht im Eileiter ein anderes Nährstoffmilieu als in der Gebärmutter. Daher vermutet man, dass ein Transfer eines Embryos im Teilungsstadium zu homöostatischem Stress beim Embryo führen kann, was wiederum die Einnistungsfähigkeit negativ beeinflusst (Gardner et al., 1996, S. 350–351). Außerdem sind die Kriterien der morphologischen Qualitätseinteilung an Tag 2 und 3 limitiert (Glujovsky et al., 2016, S. 7). Darüber hinaus wird angenommen, dass ein erheblicher Anteil der morphologisch unauffälligen Embryonen an Tag 3 chromosomale Auffälligkeiten aufweist, was mit einer erhöhten Rate an Implantationsversagen einhergehen kann (Magli et al., 1998, S. 298–299).

Gegen einen Blastozystentransfer spricht jedoch, dass es aufgrund fehlgeschlagener Embryonenentwicklungen häufiger zu Zyklusabbrüchen kommt (Marek et al., 1999, S. 1038) und weniger Embryonen für eine Kryokonservierung übrig bleiben (Tsirigotis, 1998, S. 3285–

3286). Trotz dieser Einwände gilt die Blastozystenkultur heute international als angestrebter Standard.

2.6.5 Stimulationsdauer und -dosis

Es gibt Hinweise darauf, dass erhöhte Progesteronwerte mit der insgesamt verwendeten FSH-Menge in Verbindung stehen. Eine höhere FSH-Dosierung führt zu einer größeren Anzahl gewonnener Eizellen und geht häufig mit einem Anstieg der Progesteronwerte einher (Venetis et al., 2013, S. 446–448). Das Risiko eines Progesteronanstiegs am Tag der hCG-Verabreichung scheint daher mit der Anzahl der entnommenen Eizellen und dem Östradiolspiegel zu korrelieren und weniger mit anderen Faktoren, welche als traditionell wichtig angesehen werden. Dazu gehören beispielsweise der BMI, die Antralfollikelzahl oder das gewählte Protokoll (Kyrou et al., 2012, S. 1724–1726; Park et al., 2015, S. 68–70).

Betrachtet man die starke Korrelation zwischen der Reaktion der Eierstöcke und den erhöhten Progesteronspiegeln, stellt sich die Frage, ob dies nur für Patientinnen mit hohem Ansprechen auf die Stimulation gilt, denn bei diesen Frauen galt der negative Einfluss eines Progesteronanstiegs auf den Schwangerschaftserfolg nur für Progesteronkonzentrationen von 1,9–3 ng/ml. (Venetis et al., 2013, S. 446) Dies konnte von Griesinger et al. bestätigt werden. Sie zeigten, dass ein Progesteronanstieg über 1,5 ng/ml mit schlechteren Erfolgsraten bei Patientinnen mit niedrigem und normalem Ansprechen verbunden war, nicht jedoch bei denen mit hohem Ansprechen (Griesinger et al., 2013, S. 1624–1626). Auch Requena et al. fanden keinen negativen Einfluss auf die Implantations- und Schwangerschaftsrate durch Progesteronwerte über 1,8 ng/ml am hCG-Tag bei Patientinnen mit hohem Ansprechen (Requena et al., 2014, S. 3–4). Andere Autoren stellten fest, dass ein vorzeitiger Progesteronanstieg in der Follikelphase bei Patienten mit hohem Ansprechen stärker ausgeprägt ist (Andersen et al., 2006, S. 3223; Fleming & Jenkins, 2010, S. 448–449).

2.6.6 Einfluss von Progesteron auf das Endometrium

Ein vorzeitiger Progesteronanstieg wird mit negativen Effekten auf das Endometrium in Verbindung gebracht. Dies wiederum soll sich negativ auf das endometriale Einnistungsfenster auswirken und zu einem Implantationsversagen des Embryos führen (Bosch et al., 2010; Labarta et al., 2011). Progesteron wirkt über seine nukleären Rezeptoren am Endometrium und beeinflusst dabei dessen Genexpression. Diese Signalwirkung steuert die Differenzierung der Epithel- und Stromakompartimente des Endometriums, was letztlich zur Ausbildung des sekretorischen Endometriums führt. In der mittleren Lutealphase, in welcher Progesteron dominiert, erreicht das sekretorische Endometrium seine Empfänglichkeit für die Einnistung des Embryos (Achache & Revel, 2006, S. 731–732; Martín et al., 2002, S. 132–133). Es wird

vermutet, dass erhöhte Progesteronwerte in der Lutealphase zu einer Asynchronität zwischen Embryo und Endometrium führt. Die Gebärmutter Schleimhaut ist in diesen Fällen nicht mehr aufnahmefähig und es kommt zu einem Implantationsversagen (van Vaerenbergh et al., 2011, S. 269).

2.6.7 Anzahl fertilisierter und gewonnener Eizellen

Die Eizellentnahme gehört zu den Schlüsselphasen der künstlichen Befruchtung. Es ist das Ziel jeder Behandlung eine größtmögliche Anzahl an Eizellen zu gewinnen, um ausreichend gute Embryonen zu erzeugen und für weitere Transfers nutzen zu können. Jamil und seine Kollegen kamen zu dem Ergebnis, dass 6-15 gewonnene Eizellen, bezogen auf die Embryonenqualität und dem geringeren Risiko einer Hyperstimulation, zu den besten IVF-Ergebnissen führten (Jamil et al., 2023, S. 94). Außerdem scheint die Lebendgeburtenrate bei mehr als 15 gewonnenen Eizellen keine besseren Ergebnisse zu erzielen. Bei mehr als 25 gewonnenen Eizellen konnte ein deutlicher Rückgang der LGR festgestellt werden (Bahadur et al., 2023, S. 6–7).

Die jüngste große Metaanalyse von Venetis et al. konnte eine Verbindung zwischen der Anzahl gewonnener Eizellen mit einem Progesteronanstieg herstellen. Bei Zyklen, welche einen Progesteronanstieg aufwiesen, wurde auch durchschnittlich eine höhere Anzahl an Eizellen entnommen. Dies zeigte sich unabhängig des gewählten Progesteronschwellenwertes (Venetis et al., 2013, S. 446).

2.6.8 Progesteron

Das 1934 zum ersten Mal isolierte Hormon Progesteron ist zum einen ein eigenständig wirkendes Hormon, zum anderen ein Zwischenprodukt der Sexualsteroid- und der Kortikoidproduktion. Es ist notwendig für den Eisprung, die Nidation und die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft (Kleine & Rossmanith, 2021, S. 323–324).

Sowohl Östrogen als auch Progesteron spielen eine entscheidende Rolle bei der Differenzierung des Endometriums. Während Östrogen das Wachstum und die Proliferation des Endometriums induziert, bewirkt Progesteron die Reifung. Unzureichende Hormonspiegel führen zu einem Implantationsversagen. Das Endometrium durchläuft mehrere strukturelle Veränderungen, welche die Einnistung des Embryos erleichtern. Die Implantation ist ein genau abgestimmter Prozess. Dieser wird über bidirektionale molekulare Signalübertragung zwischen dem Endometrium und einem gesunden Embryo vermittelt. Dieser Zustand der Empfänglichkeit wird während der mittleren sekretorischen Phase des Menstruationszyklus erreicht und wird als Implantationsfenster bezeichnet (Rosario et al., 2003, S. 924–925).

Progesteron gehört zur Gruppe der Gestagene und zählt somit zu den Sexualsteroiden. Es wird aus Cholesterin synthetisiert, welches überwiegend über die Nahrung aufgenommen wird, jedoch auch in geringem Maße intrazellulär produziert wird. Die Zwischenstufe, das Pregnenolon, entsteht durch Abspaltung einer Seitenkette des Cholesterols (Leidenberger et al., 2014, S. 15). Die Umwandlung von Pregnenolon geschieht unter der Kontrolle der 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (3 β HSD). In der Nebenniere kann Progesteron entweder in Dexocorticosterol zur Produktion von Mineralokorticoiden oder zu 17OH-Progesteron und anschließend zu Glucocorticoiden und Androgenen umgewandelt werden. In den Eierstöcken wird Progesteron sowohl von Granulosa- als auch von Thekazellen produziert (Sonigo et al., 2014, S. 178). Die Produktion von Progesteron erfolgt nach der Ovulation hauptsächlich im Gelbkörper, dem Corpus luteum, welcher aus der übrigen Follikelhülle entsteht. Im Falle einer Schwangerschaft wird dort bis zur 8.-10. Schwangerschaftswoche Progesteron und Östrogen gebildet, bis es die Plazenta übernimmt (van de Loo & Harbeck, 2020, S. 160).

Neben dem Eierstock ist die Nebenniere eine weitere wichtige Quelle der Progesteronproduktion. Hinweise auf einen Nebennierenbeitrag zur peripheren Progesteronkonzentration zeigen eine Reihe von Studien, welche Serumprogesteron im peripheren Blut von Frauen, welche bereits ihre Eierstöcke chirurgisch entfernt bekommen haben, nachweisen konnten (Al-Azemi et al., 2012, S. 384).

2.6.9 Östrogen

Östradiol-17 β (E2) ist das wichtigste Östrogen des weiblichen Körpers. Es ist ein Produkt der Androgen-Aromatisierung, welche in einem kooperativen Prozess zwischen Thekazellen und Granulosazellen der Follikel stattfindet. Vor dem Eisprung ist die Granulosazellschicht durch eine FSH-vermittelte Aromataseaktivität gekennzeichnet. Die in der Thekazellschicht gebildeten Androgene diffundieren in die Granulosazellen, wo sie mittels des Enzyms Aromatase zu Östrogenen umgewandelt werden. Diese gelangen zunächst in die Follikelflüssigkeit und anschließend in den peripheren Blutkreislauf – ein Vorgang, der als Zweizellen-Theorie bekannt ist. Nach der Ovulation sekretiert die Granulosazellschicht Progesteron und Östrogene direkt in den Blutkreislauf, eine LH-vermittelte Aktivität (Al-Azemi et al., 2012, S. 383).

Bei geschlechtsreifen Frauen wird Östradiol fast ausschließlich in den Granulosazellen reifer Follikel und nur in geringen Mengen peripher im Fettgewebe, der Skelettmuskulatur und der Brust gebildet. In der anfänglichen Follikelphase üben Östrogene einen hemmenden Einfluss auf den Hypophysenvorderlappen aus, was mit einer verringerten FSH-Ausschüttung aus der Hypophyse einhergeht. Diese negative Rückkopplung kehrt sich jedoch in einen positiven Rückkopplungseffekt um, sobald die Östradiolkonzentration für etwa 36 h auf 150–200 pg/ml

erhöht ist. Hierdurch bedingt entsteht der präovulatorische LH- und FSH-Gipfel (Ludwig & Strowitzki, 2014).

Während einer IVF/ICSI Behandlung konnte bei den Patientinnen eine positive Korrelation zwischen den Serumprogesteron- und Östradiolspiegel festgestellt werden. Außerdem hat sich gezeigt, dass Frauen mit höheren Progesteronwerten im Vergleich zu Frauen mit geringeren Progesteronspiegeln eine höhere Anzahl an reifen Follikeln und Eizellen aufweisen (Bu et al., 2014, S. 5–6; Huang et al., 2012, S. 669; Ubaldi et al., 1996; Venetis et al., 2007, S. 449–452). Es wird vermutet, dass die erhöhte Gesamtmenge an Progesteron aufgrund der vermehrten Anzahl von heranwachsenden Follikeln und einer somit verstärkten Produktion der Hormone entsteht. Dies führt ebenfalls zu einem in gleicherweise erhöhten Östradiolwert (Givens et al., 1994, S. 1013–1014; Legro et al., 1993, S. 1510–1511; Silverberg et al., 1991, S. 802).

2.6.10 Vorzeitige Luteinisierung

Definitionsgemäß bedeutet Luteinisierung einen Anstieg des luteinisierenden Hormons, der auf die Granulosazellen einwirkt, sie an Größe zunehmen lässt und ein vakuolisiertes Aussehen mit dem charakteristischen gelben Pigment Lutein annimmt. Daher bezieht sich der Begriff „vorzeitige Luteinisierung“ auf einen vorzeitigen LH-Anstieg (Kaponis et al., 2018, S. 1724). Vor der Einführung von GnRH-Analoga wurde ein Anstieg des Serumprogesterons in der späten Follikelphase als Folge eines vorzeitigen LH-Anstiegs betrachtet und entsprechend als vorzeitige Luteinisierung bezeichnet. Die Einführung von GnRHa in IVF-Stimulationsprotokolle ermöglichte die Unterdrückung von LH und verhinderte damit weitgehend dieses Phänomen. Jedoch ist weiterhin ein vorzeitiger Progesteronanstieg während der Stimulationszyklen der Eierstöcke möglich (Al-Azemi et al., 2012, S. 381–382).

Bei der Verwendung von GnRHa sollte der Anstieg des Progesterons heutzutage jedoch nicht der Luteinisierung zugeschrieben werden, da die Gonadotropin-Produktion unterdrückt wird, was den aktuellen Begriff zur korrekten Beschreibung dieses Phänomens ungeeignet macht. Dennoch wird diese Bezeichnung weiterhin häufig verwendet (Kaponis et al., 2018, S. 1724).

2.6.11 Pathogenese des Progesteronanstiegs

Weshalb es zu einem vorzeitigen Progesteronanstieg während der Follikelphase kommt, ist noch immer nicht vollständig geklärt. Es gibt einige Hypothesen, die sich mit den Gründen des Hormonwertanstiegs beschäftigen. Die Hauptursachen werden vorrangig auf eine zentrale oder auf eine periphere Ebene der Eierstöcke zurückgeführt. Dabei scheint besonders eine erhöhte Produktion aus sich entwickelnden Follikeln, eine erhöhte Empfindlichkeit der LH-Rezeptoren oder ein verringerter Progesteronstoffwechsel gegenüber Androgenen eine Rolle zu spielen. Eher selten scheint eine pathologische Niere oder die exogene Zufuhr von

Medikamenten mit LH-Aktivität (hMG/LH/hCG) die Ursache zu sein (Kaponis et al., 2018, S. 1724).

Durch den Einsatz von GnRH-Agonisten und Antagonisten konnte gezeigt werden, dass ein vorzeitiger LH-Anstieg in der Regel verhindert wurde. Es wurde jedoch auch herausgefunden, dass die Hypophyse in seltenen Fällen teilweise unzureichend desensibilisiert wird und es weiterhin zu LH-Anstiegen kommt (Kaponis et al., 2018, S. 1725). Der dadurch entstehende folliculäre LH-Anstieg könnte die Granulosazellen stimulieren und zu einer vermehrten Progesteronproduktion führen. Jedoch bleibt der LH-Anstieg zu gering, um eine Ovulation auszulösen (Ubaldi et al., 1995, S. 1405).

Laut Lambalk scheint die unvollständige Desensibilisierung häufiger vorzukommen, wenn ein Antagonistenprotokoll verwendet wurde (Lambalk et al., 2017, S. 576). Diese Annahme stellte sich in einer retrospektiven Studie mit 1600 Zyklen in Bezug auf die Lebendgeburtenrate als nicht signifikant heraus, obwohl auch hier ein vorzeitiger Progesteronanstieg beim Antagonisten-Protokoll wahrscheinlicher war (Hill et al., 2015, S. 1479–1480).

Auch GnRH-Agonisten werden mit einem LH-Anstieg in der späten Follikelphase in Verbindung gebracht. Des Weiteren konnte bei den Antagonisten eine geringere steroidogene Aktivität festgestellt werden (Hugues et al., 2011, S. 603). Darüber hinaus gibt es mittlerweile Hinweise darauf, dass beim GnRH-Agonisten-Protokoll eine höhere Rate der vorzeitigen Luteinisierung im Vergleich zum Antagonistenprotokoll auftritt (Hugues et al., 2011, S. 601; Papanikolaou et al., 2012, S. 1827).

In der 2013 veröffentlichten Metaanalyse von Venetis et al. konnte kein Unterschied im Progesteronanstieg festgestellt werden – unabhängig davon, ob bei der ovariellen Stimulation ein LH-haltiges Gonadotropin verwendet wurde oder nicht (Venetis et al., 2013, S. 442). Außerdem konnte in einer systematischen Überprüfung kein stetiger Zusammenhang zwischen der Supplementierung von LH-Aktivitätsprodukten während der Ovulationseinleitung und dem Progesteronanstieg festgestellt werden. (Hugues, 2012, S. 238)

Eine weitere Vermutung legt nahe, dass bei Patientinnen, deren Stimulation neben rFSH zusätzlich mit hCG ergänzt wurde, ein dosisabhängiger Anstieg von Progesteron und Androgenen mit steigenden hCG-Dosen zu finden ist (Copperman et al., 1995, S. 1268–1269; Thuesen et al., 2013, S. 711).

Ubaldi kam zu dem Ergebnis, dass bei Patientinnen, welche mit einem GnRH-Analogen in Kombination mit FSH behandelt wurden, eine höhere Stimulationsdosis an FSH mit höheren Progesteronwerten einherging. Er erklärt sich dies durch eine erhöhte LH-Sensibilität der Granulosazellen (Ubaldi et al., 1996, S. 1406). Diese These wird von Bosch unterstützt, denn er beschreibt, dass erhöhte Östradiolwerte und eine größere Anzahl an Follikeln die

Empfindlichkeit der Granulosazellen steigert (Bosch et al., 2003, S. 1447). Adonakis et al. widerlegt jedoch die Annahme, dass es einen Zusammenhang zwischen einem Progesteronanstieg der späten Follikelphase mit einer Sensibilisierung der Follikelzellen gegenüber LH gibt (Adonakis et al., 1998, S. 453). Inzwischen gibt es allerdings zunehmend Hinweise darauf, dass die Isoform des verwendeten FSH und deren Säuregehalt eine Rolle spielen. Rekombinante Produkte sind weniger sauer, als solche welche aus Urin hergestellt werden. Diese scheinen wirksamer zu sein und somit einen Einfluss auf die Progesteronregulierung zu haben (Lispi et al., 2023, S. 13–14).

Außerdem konnte beobachtet werden, dass Frauen mit einem starken ovariellen Ansprechen, vermehrt auch erhöhte Progesteronwerte aufweisen. Die Theorie dahinter ist, dass durch die Stimulierung mehr Follikel heranreifen als in einem natürlichen Zyklus und somit auch mehr Progesteron freigesetzt wird. Jeder Follikel produziert in diesem Fall eine normale Menge an Progesteron, jedoch sind es insgesamt mehr Follikel, was zur Folge hat, dass insgesamt mehr Progesteron produziert und abgegeben wird (Ziegler et al., 2003, S. 30).

Eine mögliche Ursache für einen Progesteronanstieg könnte außerdem von der Nebenniere ausgehen, denn auch bei Frauen, die sich einer bilateralen Oophorektomie unterzogen hatten, konnte noch Progesteron nachgewiesen werden. Des Weiteren führte eine Einnahme von adrenokorticotropem Hormon nachweislich zu einem Anstieg des Progesterons während der Follikelphase bei prämenopausalen Frauen und lässt auf einen möglichen Beitrag der Nebennieren zum präovulatorischen Progesteronspiegel schließen (Geyter et al., 2002, S. 938; Judd et al., 1992, S. 304).

In seltenen Fällen kann eine Nebennierenhyperplasie zu einer verstärkten Progesteronproduktion in der Nebenniere führen. Diese erbliche Krankheit zeichnet sich durch ein Enzymdefekt der 21-Hydroxylase aus. Dieses Enzym ist u.a. für die Synthese von Kortikosteron durch Hydroxylierung von 11β -Hydroxyprogesteron zuständig. Ein solcher Enzymdefekt führt zu einer verminderten Umwandlung von Vorstufen der Nebennierenhormone in Kortisol. Infolge dieses Kortisolmangels kommt es kompensatorisch zu einem Anstieg der Progesteronspiegel. Die Erkrankung wird in der Regel bereits im Kindesalter aufgrund ihres typischen klinischen Erscheinungsbildes diagnostiziert und behandelt. Ist der Krankheitsverlauf jedoch weniger stark ausgeprägt, so wird die Krankheit häufig erst im Erwachsenenalter diagnostiziert. In der Behandlung von Kinderwunschpatienten gilt es als Differentialdiagnose für erhöhte Progesteronwerte (Eldar-Geva et al., 1998, S. 10–11; Ziegler et al., 2003, S. 31).

Des Weiteren wird aktuell diskutiert, ob genetische Veranlagungen und Polymorphismen eine Rolle bei erhöhten Progesteronwerten spielen. Einige Autoren untersuchen daher den Einfluss genetischer Varianten von Gonadotropinen und deren Rezeptoren auf die ovarielle

Stimulationsreaktion (Neves et al., 2022, S. 2649). Dabei konnte Alviggi einen Zusammenhang zwischen Einzelnukleotid-Polymorphismen im FSH-Rezeptor und der Stärke der ovariellen Reaktion feststellen (Alviggi et al., 2018, S. 609).

Eine 2020 veröffentlichte Studie weist erstmals Hinweise darauf hin, dass genetische Veranlagungen den Serumprogesteronspiegel beeinflussen können. Polymorphismen in progesteronrelevanten Genen scheinen das Risiko für einen Anstieg zu erhöhen oder teilweise auch einen schützenden Effekt zu haben. Die Ergebnisse unterstreichen die mögliche Rolle genetischer Faktoren im Hormonstoffwechsel (Cao et al., 2020, S. 384).

Zusammenfassend ist zu berücksichtigen, dass eine Erhöhung des Progesteronspiegels nicht ausschließlich auf eine einzelne der genannten Ursachen zurückzuführen sein muss, sondern auch das Ergebnis einer Kombination mehrerer pathophysiologischer Faktoren darstellen kann.

2.6.12 LUF- Syndrom

Beim luteinized unruptured Follicle syndrome (LUF-Syndrom) ruptiert der dominante Follikel nicht. Infolgedessen wird keine Eizelle freigesetzt, obwohl zuvor ein LH-Anstieg stattgefunden hat oder die Ovulation medikamentös durch humanes Choriongonadotropin (hCG) ausgelöst wurde. Der Follikel luteinisiert dennoch, sodass es im Anschluss zur Progesteronbildung kommt (Ludwig & Sonntag, 2010, S. 112).

Studien zeigten, dass LUF-Syndrom Patientinnen in der mittleren Lutealphase niedrigere Progesteronspiegel und eine geringere Produktion von Integrin $\alpha\beta 3$ aufweisen. Dadurch scheint die Herunterregulierung beeinträchtigt zu sein, sodass die Sekretion, Dezidualisierung und der Abbau der Gebärmutter Schleimhaut negativ beeinflusst wird. Diese Faktoren können sich negativ auf die Empfänglichkeit der Gebärmutter Schleimhaut auswirken und zu einem Implantationsversagen führen (Xu et al., 2011). Ein zu geringer LH-Anstieg wird als mögliche Ursache in Betracht gezogen. So konnten Li und Kollegen nachweisen, dass bei Patientinnen, bei denen ein Transfer mit kryokonservierten Embryonen im natürlichen Ovulationszyklus durchgeführt wurde, Patientinnen mit einem geringeren LH-Anstieg signifikant niedrigere Schwangerschaftsraten erreichten. Außerdem waren die Durchmesser der dominanten Follikel zum Zeitpunkt des LH-Peaks geringer. Als Ursache vermutet man eine geringere LH-Rezeptordichte (Li et al., 2021, S. 6).

Mit der stetigen Zunahme der „freeze-all“-Strategie und der Übertragung der Embryonen in einem natürlichen Zyklus der Patientin, sollte man die Patientinnen auch auf das LUF-Syndrom untersuchen und ggf. eine Anpassung der Lutealphasenunterstützung vornehmen und den passenden Zeitpunkt des Embryonentransfers festlegen (He et al., 2024, S. 370).

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv der hier vorliegenden Arbeit bezieht sich auf einen retrospektiven Untersuchungszeitraum von Januar 2015 bis September 2016. Im Rahmen der aufkommenden Diskussion über den Einfluss von Progesteron wurden während des Untersuchungszeitraums an der MVZ Kinderwunschlinik am Welfenhof in Wiesbaden die Serumprogesteronwerte der Patientinnen erfasst, da dieses Hormon gemäß den Empfehlungen der ESHRE nicht routinemäßig bestimmt wird. Alle Patientinnen aus diesem Kollektiv wurden aufgrund einer ungewollten Kinderlosigkeit behandelt.

Anhand der digitalen Krankenakten wurden alle Patientinnen, bei denen mindestens ein Progesteronwert im Laufe der Kinderwunschbehandlung erfasst wurde, herausgefiltert. Dies erfolgte mittels einer Suchanfrage in MediTEX. Der Erfassungszeitraum lag hier bei einem Behandlungsbeginn zwischen dem 01.01.2015 und dem 30.09.2016. So ergab sich ein Gesamtkollektiv von 3265 Zyklen. Nach Abzug der Behandlungen, welche mit kryokonservierten Eizellen durchgeführt wurden und bei denen es kein Datum für den Auslöse- oder Punktionsstag gab, blieben 3062 Zyklen übrig. Aufgrund eines Therapieabbruchs vor der Follikelpunktion konnten einige Patientinnen nicht in die Auswertung einbezogen werden. Da die erfassten Progesteronwerte in der digitalen Patientenakte nach Datum sortiert sind, mussten alle Zyklen der Patientinnen einzeln aufgerufen werden, um die erhobenen Progesteronwerte dem Tag des hCG-Triggers oder der Punktion zuordnen zu können. Patientinnen, bei denen kein Progesteronwert an einem dieser beiden Messtage vorlag, wurden aussortiert. Fehlende Daten in der digitalen Patientenakte wurden durch die Auswertung der archivierten Papierakten ergänzt.

Nach Beachtung der festgelegten Ausschlusskriterien verblieben insgesamt 412 Zyklen. Diese teilen sich auf in 169 Zyklen der Messgruppe mit einem Serumprogesteronwert am Tag der Auslösung und in 243 Zyklen mit einem Serumprogesteronwert am Tag der Punktion.

Im Folgenden sind die Ein- und Ausschlusskriterien genannt:

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- Weibliche Patienten jeden Alters
- vorhandener Serumprogesteronwert am Tag der Auslösung oder am Tag der Punktion
- Behandlung nach IVF oder ICSI

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Behandlung mit kryokonservierten Eizellen

- Behandlung im natürlichen Zyklus
- Abbruch der Behandlung

3.2 Datendokumentation

Bei allen Patientinnen des Kinderwunschzentrums wird bei Erstvorstellung eine ausführliche Anamnese erhoben. Zur Verwaltung der Patientendaten wurde zu Studienbeginn eine Windows-Excel-Tabelle (Microsoft 365) angelegt. Diese Tabelle wurde mit den unten aufgeführten Variablen anonymisiert übermittelt, um die Identität der Patientinnen zu schützen. Für alle Patientinnen wurden Informationen in folgenden Rubriken aufgenommen:

- Stammdaten:
 - Alter bei Therapiestart
- Anamnese:
 - BMI
 - Hauptindikation
- Therapiebezogene Informationen:
 - Behandlungsart (IVF; ICSI)
 - Protokoll
 - Progesteronwert am Tag der hCG-Gabe oder der Eizellentnahme
 - Stimulationsdauer, -dosis
 - Summe gewonnener, fertilisierter und transferierter Eizellen
 - Kulturtag der Embryonen bei Transfer
 - Embryonenqualität
 - Medikation zur Auslösung + Stimulation
 - Zyklusausgang
 - Schwangerschaftsausgang (Lebendgeburt, Abort)

Die Dokumentation ist bei manchen Variablen lückenhaft. Dies ließ sich aufgrund der retrospektiven Studie nicht verhindern und so konnte nicht in jeder Rubrik die Gesamtmenge der Messgruppe verglichen werden. Dies wird im Ergebnisteil in den betreffenden Abschnitten erläutert.

3.3 Stimulation bei IVF/ICSI-Zyklen

Die Auswahl des Protokolls und die Wahl der verwendeten Medikamente wurden individuell nach den Bedürfnissen der jeweiligen Patientinnen und nach der Präferenz des behandelnden Arztes ausgewählt und falls erforderlich angepasst.

Die ovarielle Stimulation erfolgte mit gentechnologisch hergestelltem rekombinantem FSH (rFSH), humanem Menopausen-Gonadotropin (hMG) und dem selektiven Estrogenrezeptor-Modulator Clomifen. Zu den verwendeten rFSH-Präparaten gehörten: Bravelle, Gonal-f, Oveal-f, Ovaleap, Bemfol Pen, Puregon Pen und Pergoveris. Bei dem verwendeten hMG-Präparat handelte es sich um Menogon HP, welches sowohl LH- als auch FSH-Aktivität besitzt. Abhängig vom ovariellen Ansprechen hat der behandelnde Arzt die Dosis angepasst. Aufgrund der unterschiedlichen Medikamente, die bei den Patientinnen zum Einsatz kamen, nutzen wir Gesamtdosis an verwendeten Gonadotropinen. Zur Auslösung des Eisprungs wurde entweder Ovitrelle oder Decapeptyl 0,3 IVF verwendet.

3.4 Embryonenqualität

Das Beurteilungssystem der Kinderwunschlinik Wiesbaden gibt den Wachstums- und Entwicklungsgrad der Embryonen am Tag des Embryotransfers an. Die Beurteilung der Embryonen erfolgt in der Kinderwunschlinik Wiesbaden im ersten Schritt nach dem Zellteilungsstadium. Hierbei wird wie folgt unterteilt:

- Mehrzeller (2-Zeller, 3-Zeller, 4-Zeller, 8-Zeller, 9-16-Zeller)
- Morula
- Blastozyste (frühe; volle; expandierte)

Des Weiteren werden die Anzahl und Regularität der Blastomere, die Präsenz und der prozentuale Anteil von Fragmentierungen beurteilt und in A-D unterteilt. Aufsteigende Buchstaben bedeuten schlechtere Qualität.

Für die statistische Auswertung wurden die Embryonen in ideale und nicht ideale Embryonen eingeteilt. Hierbei richteten wir uns nach den Empfehlungen, welche im DIR Jahresbuch 2019 veröffentlicht wurden:

	Idealer Embryo		Nicht idealer Embryo	
Tag 2, 44 +/- 1h nach Insemination:	4 Zellen	<25% Fragmente, gleich große Blastomere mit jew. 1 Zellkern, te- trahedrale Anordn. d. Blastomere	< 4 Zellen	>25% Fragmente, starke morphologi- sche Abweichungen (Vakuolen, Zellgröße)
Tag 3, 68 +/-1 h nach Insemination:	6-8 Zellen mit Stadi- umspezif. Teilungs- muster	<25% Frag- mente, normale Morphologie der Blastomere	6-8 Zeller mit nicht-Stadium spezifischem Teilungsmus- ter oder 3. Zellzyklus nicht begonnen	>25% Fragmente, starke morphologi- sche Abweichun- gen (Vakuolen, Zellgröße)
Tag 4, 92 +/- 2 h nach Insemination:	Vollständige Morula, oder fast vollst. Kompaktion	normale Morphologie	keine Kom- paktion, oder weniger als die Hälfte des Embryos in Kompaktion	starke morphologi- sche Abweichun- gen (Vakuolen, Zellgröße, Fragmente)
Tag 5, 116 +/- 2 h nach Insemination:	mindestens volle Blasto- zyste	gute bis mittlere Morphologie von ICM und TE	Morula oder frühe Blasto- zyste	schlechte Morpho- logie von ICM und/ oder TE
Tag 6, 140 h nach Insemination:	mindestens expandierte Blastozyste	gute bis mittlere Morphologie von ICM und TE	weniger als expandierte Blastozyste	schlechte Morpho- logie von ICM und/ od. Trophektoderm

Abbildung 4: Einteilung von Embryonen in ideal und nicht ideal (modifizierter Nachdruck aus J Reproduktionsmed Endokrinol 2020 (Deutsches IVF-Register e. V. (D-I-R)®, 2020, S. 15)

3.5 Zyklusausgang

Zwei Wochen nach dem Embryotransfer wurde bei allen Patientinnen ein Schwangerschaftstest durchgeführt, bei dem das hCG aus dem Serum der Patientin bestimmt wurde. Sofern das Testergebnis positiv war, wurden die hCG-Werte in regelmäßigen Abständen kontrolliert. Die erste Vaginalsonographie zur Bestätigung einer intrauterinen Schwangerschaft erfolgte 4 Wochen nach dem Embryotransfer. Hier wurde auch die Anzahl der eingenisteten Embryonen überprüft. Mit Nachweis des ersten Herztones und des Dottersacks galt die Patientin als klinisch schwanger. Ab diesem Zeitpunkt erfolgte die weitere Betreuung durch den niedergelassenen Gynäkologen der Patientin.

Es wurde weiterhin verfolgt, ob alle eingetretenen Schwangerschaften bis zur 20. Schwangerschaftswoche intakt geblieben waren oder ob es bereits vor diesem Zeitpunkt zu einer Fehlgeburt gekommen war. Ebenfalls wurde notiert, wenn es zu einem späteren Zeitpunkt zu einem Abort kam bzw. in welcher Woche das Kind geboren wurde. Leider haben sich nicht alle Patientinnen zurückgemeldet, sodass der weitere Verlauf der Schwangerschaft nicht immer nachvollziehbar war. Dies wird in den entsprechenden Abschnitten in der Analyse und Beschreibung berücksichtigt.

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels SPSS für Windows, Version 27, und Excel. Hierfür wurde die angelegte Excel Tabelle in SPSS importiert und im Folgenden ausgewertet. Die Analyse wurde vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz unterstützt.

Alle Berechnungen wurden getrennt nach den beiden Messtagen vorgenommen, um so die Gruppen miteinander zu vergleichen und eventuell einen Rückschluss ziehen zu können, welcher der Tage sich in der Diagnostik als geeigneter darstellt. Zunächst wurden die Daten deskriptiv ausgewertet und tabellarisch, graphisch und/oder in schriftlicher Textform dargestellt. Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte in Medianen sowie dem Mittelwert. Als Streumaße wurde die Standardabweichung des Mittelwertes gewählt. Des Weiteren wurden auch die Minimal- und Maximalwerte der jeweiligen Variablen angegeben. Für kategoriale Variablen erfolgte die Berechnung in absoluten und relativen Häufigkeiten.

Zuerst wurden mittels des Shapiro-Wilk Tests alle metrischen Variablen auf Normalverteilung geprüft. Da die Daten nicht normalverteilt waren wurde anschließend mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests getestet, ob ein Unterschied zwischen dem Eintreten einer Schwangerschaft und den jeweiligen metrischen Variablen besteht.

Daten mit kategorial skalierten Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests ausgewertet. Der Chi-Quadrat-Test dient dazu zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen zwei kategorialen Variablen besteht oder ob sie unabhängig voneinander sind. Damit dieser Test angewendet werden kann, müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein: Die Daten müssen als Häufigkeiten vorliegen, die Stichproben müssen unabhängig sein und die erwarteten Werte in den einzelnen Zellen sollten idealerweise nicht unter 5 liegen. In der vorliegenden Analyse wurde der Test auf den Zusammenhang zwischen dem Eintritt einer Schwangerschaft und der jeweiligen Sterilitätsursache angewendet. In beiden Untersuchungsgruppen lagen alle erwarteten Zellhäufigkeiten über dem kritischen Wert von 5, sodass die Voraussetzungen für die Testdurchführung erfüllt waren. Die Auswertung ergab, dass in keiner der Gruppen ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Variablen bestand.

Im Anschluss wurde bei einigen metrisch skalierten Variablen eine bivariate Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Alle Tests wurden auf zweiseitige Signifikanz geprüft.

Für alle durchgeführten Tests wurde ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen.

Zur Bestimmung eines Cut-off-Werts wurde für beide Messgruppen eine ROC-Kurvenanalyse durchgeführt. Da diese keine eindeutigen Ergebnisse lieferte, orientierten wir uns an Grenzwerten aus der Literatur. Anschließend wurden beide Gruppen entsprechend dieser Schwellenwerte mithilfe der zuvor beschriebenen statistischen Verfahren analysiert. Für Gruppe A (Progesteronmessung am Tag der Auslösung) wurde ein Grenzwert von 0,8 ng/ml, für Gruppe B (Tag der Punktion) von 11,6 ng/ml festgelegt.

Im Anschluss teilten wir die Gruppe deren Serumprogesteronwert am Tag der Punktion bestimmt wurde, in ihre Quartile ein und analysierten diese. Um Unterschiede in den Gruppen festzustellen, nutzen wir für metrische Daten den ANOVA-Test. Dies ist eine univariate Varianzanalyse, welche die Mittelwerte der Gruppen auf Differenzen testet. Falls dies zu einem signifikanten Unterschied führte, wurden die Gruppen mithilfe des post-hoc-Mehrfachvergleiche Bonferroni-Tests verglichen, um herauszufinden, zwischen welchen Gruppen dieser Unterschied besteht. Dieser Test führt paarweise Vergleiche zwischen Gruppenmittelwerten mit t-Tests aus unter Berücksichtigung der Gesamtfehlerrate.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Analyse des Gesamtkollektivs

Insgesamt wurden 412 Zyklen in die Studie miteingeschlossen. Diese teilen sich auf zwei unterschiedliche Messtage auf: den Tag der hCG-Gabe und den Tag der Punktion. In den folgenden Abschnitten wird die Patientinnengruppe, deren Progesteronwert am Tag der hCG-Gabe bestimmt wurde, als Gruppe A bezeichnet. Die Gruppe der Patientinnen, deren Progesteronwert am Tag der Punktion bestimmt wurde, wird als Gruppe B bezeichnet. Da an diesen beiden Tagen aus physiologischer Sicht bereits mit unterschiedlichen Hormonspiegeln zu rechnen ist, wird für die folgende Auswertung nicht das Gesamtkollektiv beschrieben. Stattdessen werden die in die Studie aufgenommenen Daten nach dem Messtag aufgeteilt und jeweils hinsichtlich des Eintretens einer klinischen Schwangerschaft und einem bestimmten Grenzwert des Serumprogesterons ausgewertet.

Das Gesamtkollektiv teilt sich auf in 169 Zyklen, bei denen am Auslösetag eine Progesteronwertbestimmung (Gruppe A), erfolgte, und in 243 Zyklen, bei denen die Hormonwertbestimmung am Punktionstag (Gruppe B) erfolgte.

4.1.1 Therapie

In beiden Gruppen wurde zu über 80 % eine ICSI-Behandlung durchgeführt (Gruppe A: 88,2 %; Gruppe B: 81,5 %). Am Tag der hCG-Gabe erfolgte in 10,7 % eine IVF und eine Kombination aus IVF/ICSI in 1,2 % der Fälle. In der anderen Messgruppe lagen die Werte für eine IVF bei 13,6 % und für eine IVF/ICSI bei 4,9 %.

In der Gruppe des Auslösetags erfolgte bei den Schwangeren zu 83,3 % eine ICSI, in 14,6 % eine IVF und in 2,1 % eine kombinierte Behandlung. Ähnliche Werte erreichte auch die Gruppe am Punktionstag. Hier sind 82 % der Schwangeren durch eine ICSI behandelt worden, 14% durch eine IVF und 4 % durch eine Kombination von IVF/ICSI.

Der Unterschied der ICSI-Behandlung zu der IVF- Behandlung ist die intrazytoplasmatische Injektion eines Spermiums in die Eizelle. Aufgrund dessen ist kein hormoneller Unterschied in der Lutealphase zu erwarten und wird daher in weiteren Berechnungen nicht miteingebunden, da das klinische Vorgehen der Stimulation, Auslösung und Transfers gleich ist.

Unterteilt man die Patientinnen nach den Protokollen, nach welchen sie behandelt wurden, sind in der Gruppe mit dem Messtag der hCG-Gabe 95,3 % mit einem Antagonisten, 4,1 % nach dem Agonist short Protokoll und 0,6 % nach dem Agonist long Protokoll behandelt worden. In Gruppe B liegen die Werte bei 98,8 % für das Antagonisten-, 0,4 % für das Agonist long und 0,8 % für das Agonist short Protokoll.

Aufgrund der sehr kleinen Fallzahl ($n < 5\%$) der Agonistenprotokolle, wird das Protokoll in der weiteren statistischen Auswertung in Bezug auf eine Schwangerschaft ausgeschlossen.

4.1.2 Sterilitätsursache

In Messgruppe A wurde bei 61,5 % der Partner eine eingeschränkte Fertilität im Spermatogramm festgestellt. In 14,2 % der Fälle war sowohl bei der Patientin als auch ihrem Partner eine Einschränkung dokumentiert. Eine weibliche Indikation bestand bei 14,2 % der Patientinnen. In 10,1 % der Fälle konnte weder beim Mann noch bei der Frau eine mögliche Ursache diagnostiziert werden.

Auffällig ist, dass die Partner der Schwangeren von Messgruppe A 10 % seltener ein auffälliges Spermatogramm hatten als die Nichtschwangeren (54,1 % vs. 64,5 %). Der Anteil der idiopathischen Paare dagegen war bei den Schwangeren mehr als doppelt so hoch (16,7 % vs. 7,4 %).

In Messgruppe B liegt die Zahl der andrologischen Indikation mit 39,9 % deutlicher geringer als in der Messgruppe A. Auch die idiopathische Indikation fällt mit 5,3 % geringer aus. Etwas mehr als doppelt so hoch (33,7 %) liegt dagegen der Anteil der Paare, bei denen bei beiden eine Ursache festgestellt werden konnte. Mit 21 % sind in Gruppe B ebenfalls häufiger weibliche Indikationen diagnostiziert wurden.

4.1.3 Alter

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen aus Gruppe A lag bei 36,32 \pm 4,26 (Range: 22-45) Jahren. Deutlich geringer ist das Alter in Gruppe B. Hier waren die Patientinnen im Durchschnitt 4,5 Jahre jünger. Der Mittelwert dieser Gruppe liegt bei 32,85 \pm 4,16 Jahren. Die jüngste Patientin aus Gruppe B war 22, die Älteste 45 Jahre alt.

In beiden Gruppen sind die Schwangeren jünger als die nicht schwangeren Patientinnen. In Gruppe A liegt der Median der Schwangeren bei 36, der Median der Nichtschwangeren bei 37. In Gruppe B waren die Schwangeren mit einem Median von 32 ebenfalls jünger als die Nichtschwangeren mit einem Median von 34.

Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde berechnet, ob sich das Alter zwischen den Schwangeren und Nichtschwangeren unterscheidet. Es gab in beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied zwischen dem Alter und dem Eintreten einer Schwangerschaft, Gruppe A: $p = 0.021$, $r = 0,178$; Gruppe B: $p = 0.005$, $r = 0,178$. Nach Cohen (1992) sind diese Unterschiede gering. Das Lebensalter ist demnach ein wichtiger Prognosewert.

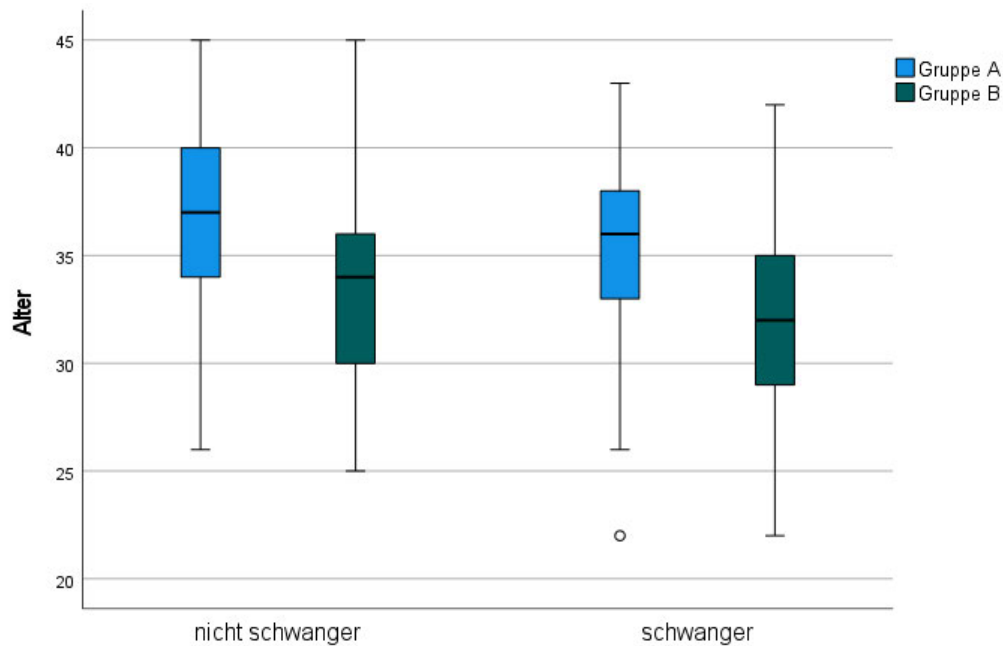


Abbildung 5: Boxplot zum Eintritt einer Schwangerschaft beider Messgruppen aufgeteilt nach dem Alter

4.1.4 BMI

In Gruppe A ergibt sich ein durchschnittlicher BMI von $23,6 \pm 4,31 \text{ kg/m}^2$ (Range: 17,2 - 42,4). Ähnlich war dieser Wert auch zwischen schwangeren Patientinnen $23,9 \pm 4,75 \text{ kg/m}^2$ und den nicht schwangeren Patientinnen $23,53 \pm 4,13 \text{ kg/m}^2$. Auffällig ist jedoch, dass der BMI der Schwangeren etwas höher ist.

Bei den Patientinnen aus Gruppe B ergab sich im Vergleich der Gruppen ein leicht höherer Mittelwert von $24,64 \pm 5,28 \text{ kg/m}^2$ (Range 17,5 – 44,9). Dieser liegt auch bei den Schwangeren mit $24,83 \text{ kg/m}^2 \pm 5,04 \text{ kg/m}^2$ und den Nichtschwangeren mit $24,5 \text{ kg/m}^2 \pm 5,46 \text{ kg/m}^2$ etwas höher als in der Vergleichsgruppe. Auch hier ist der Wert der Schwangeren minimal höher als der Wert der Nichtschwangeren.

In allen vier Gruppen (A/B und schwanger/nicht schwanger) ist der Median etwa um 1 kg/m^2 geringer als der Mittelwert. Dies deutet auf vereinzelt auftretend hohe Werte hin. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Eintreten einer Schwangerschaft und dem BMI der Patientinnen in beiden Gruppen.

4.1.5 Follikel

Anzahl gewonnener Eizellen

In Gruppe A wurden den Patientinnen im Median neun Eizellen entnommen. Die Spanne reichte von einer bis zu 30 Eizellen pro Punktion. Bei schwangeren Patientinnen wurde durchschnittlich eine Eizelle mehr gewonnen als bei nicht schwangeren Patientinnen.

In der Parallelgruppe B wurden im Median sieben Eizellen mehr entnommen. Die Range war hier ebenfalls größer und betrug zwischen 2-40 Eizellen. In Bezug auf das Eintreten einer Schwangerschaft ist die Anzahl gewonnener Eizelle in dieser Gruppe gleichbleibend, bei einem Median von 16 Eizellen.

Die statistische Auswertung ergab in beiden Messgruppen keinen statistischen Unterschied zwischen dem Schwangerschaftseintritt und der Anzahl gewonnener Eizellen.

Besteht ein Zusammenhang zwischen der Anzahl gewonnener Eizellen und dem Serumprogesteronwert?

Hierzu wurde eine bivariate Korrelation mittels Spearman getrennt nach Gruppen angewendet. In beiden Gruppen konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Serumprogesteronwert und der Anzahl gewonnener Eizellen ermittelt werden. Ein höherer Hormonwert korreliert positiv mit der Anzahl gewonnener Eizellen, Gruppe A: Spearmans $\rho = 0.284$, $p < 0.001$; Gruppe B, Spearmans $\rho = 0.410$, $p < 0.001$.

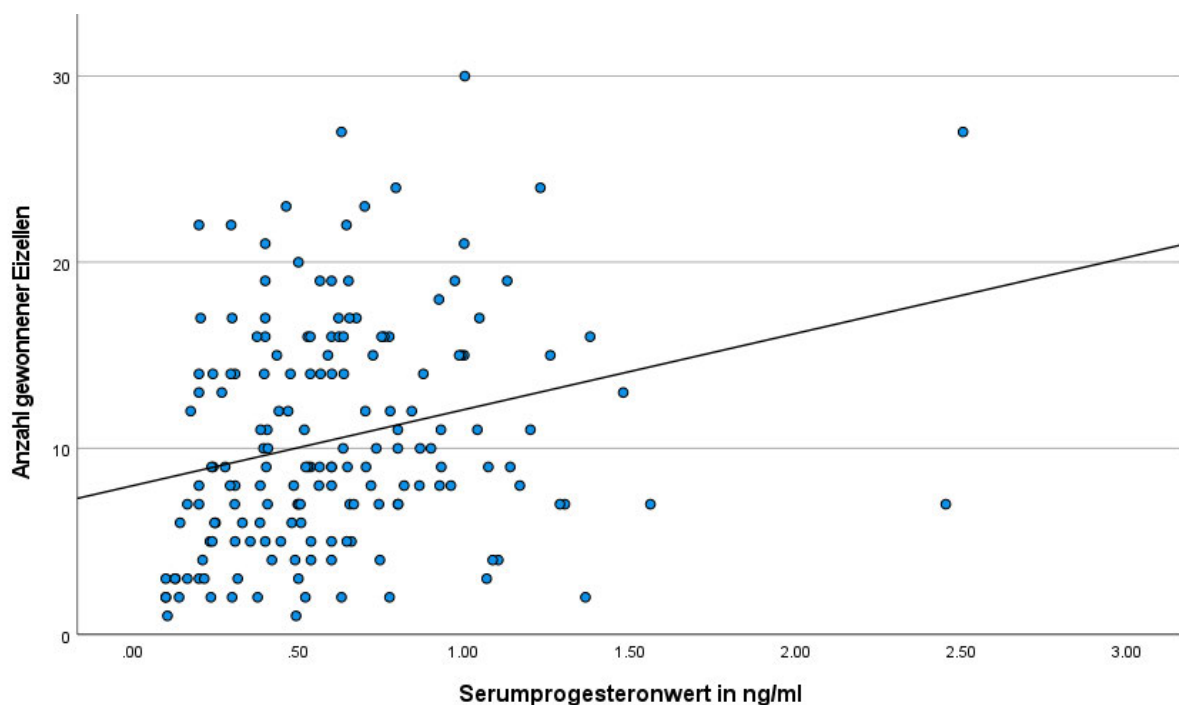


Abbildung 6: Streudiagramm der Anzahl gewonnener Eizellen und des Serumprogesteronwertes der Gruppe A

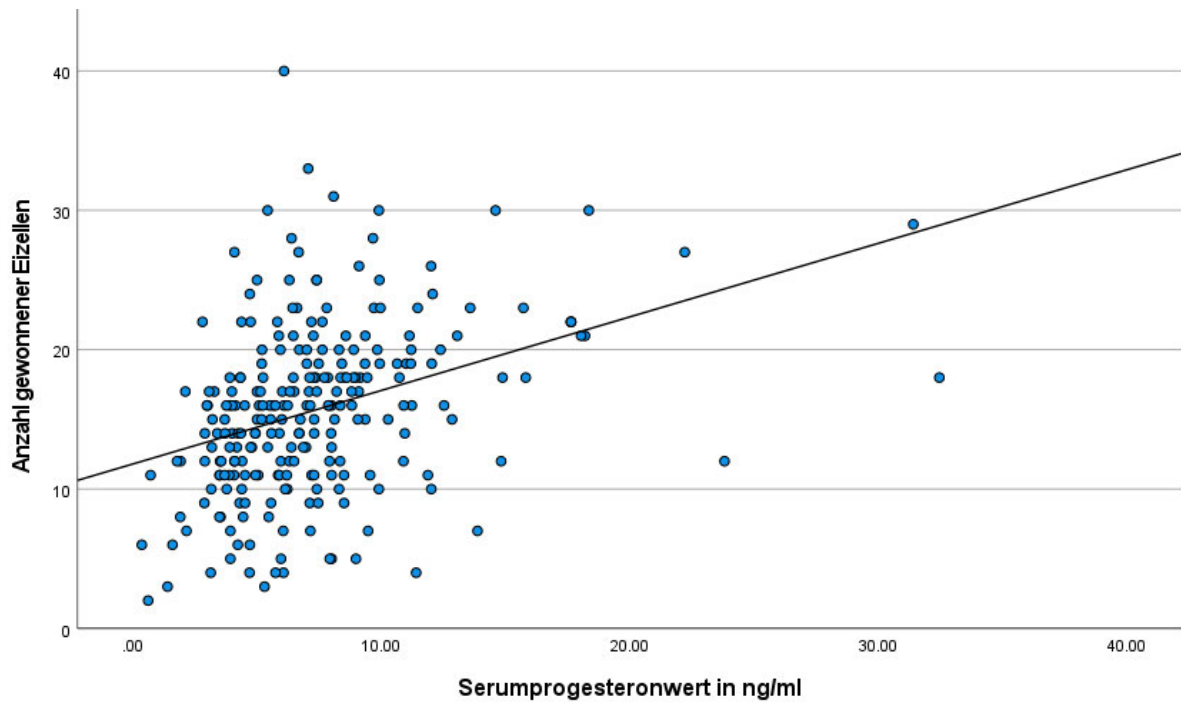


Abbildung 7: Streudiagramm der Anzahl gewonnener Eizellen und des Serumprogesteronwertes der Gruppe B

Anzahl fertilisierter Eizellen

Die Anzahl fertilisierter Eizellen lag in der Gruppe der Patientinnen am Tag der hcG-Gabe im Median bei sechs. Auf den gleichen Wert kommt man nach einer Einteilung auf das Eintreten einer Schwangerschaft. In Gruppe B wurden deutlich mehr Eizellen fertilisiert. Im Median lagen diese bei zehn. Bei den schwangeren Patientinnen dieser Messgruppe wurde im Median eine Eizelle mehr fertilisiert im Vergleich zu den Nichtschwangeren (10 vs. 9). Die Spannweite der Schwangeren aus Gruppe B hat mit drei fertilisierten Eizellen den höchsten unteren Wert der Bandbreite. Auffällig ist, dass die Spannweite in beiden Gruppen bei den Nichtschwangeren höher war als bei den Schwangeren, Gruppe A: 1-17 vs. 1-25; Gruppe B: 3-20 vs. 1-23.

Bezüglich des Zyklusausgangs und der Anzahl fertilisierter Eizellen war kein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar.

Die Fertilisierungsrate berechnet sich aus der Anzahl gewonnener und der Anzahl fertilisierter Eizellen. Diese betrug in Gruppe A 71 % und in Gruppe B 67%. Im Hinblick auf das Eintreten einer Schwangerschaft gab es keine großen Unterschiede zwischen den Gruppen.

Anzahl transferierter Embryonen

Je nach Wunsch des Paares wurden bei allen Patientinnen bis zu drei Embryonen übertragen. In Gruppe A lag die durchschnittliche Anzahl der transferierten Embryonen bei 1,91, in Gruppe B bei 1,99. Dieses Muster zeigt sich auch bei der Aufschlüsselung nach dem

Schwangerschaftsausgang. So erhielten die Patientinnen aus Gruppe A, die schwanger wurden, im Schnitt 1,88 Embryonen, während es bei den nicht schwangeren Patientinnen 1,92 waren. In Gruppe B wurden den schwangeren Frauen durchschnittlich 2,02 Embryonen eingesetzt, den nicht schwangeren hingegen 1,97.

In beiden Messgruppen wurden bei den schwangeren Patientinnen knapp 20% häufiger zwei Embryonen im Vergleich zu den nicht schwangeren Patientinnen transferiert. Mehr als 80% der Schwangeren ließen sich zwei Embryonen transferieren. Bei den nicht schwanger gewordenen Patientinnen liegt die Häufigkeit von drei transferierten Embryonen deutlich höher (Gruppe A: 2,1 % vs. 14,9 %; Gruppe B: 4 % vs. 11,9 %). Im Vergleich zu drei eingesetzten Embryonen wurde in allen Gruppen häufiger nur ein Embryo eingesetzt.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Schwangerschaftsrate und der Anzahl transferierter Embryonen konnte mit dem Mann-Whitney-U-Test nicht nachgewiesen werden.

Anzahl idealer und nicht idealer Embryonen

Die Aufteilung in ideale und nicht ideale Embryonen zeigt, dass bei 0 idealen Embryonen in Gruppe A keine Patientin schwanger wurde. Die höchste Schwangerschaftsrate ist bei 3 ideal transferierten Embryonen mit einer Schwangerschaftsrate von 50 % pro Transfer zu vermerken. Wie die folgenden Grafiken zeigen, ist die Chance auf eine klinische Schwangerschaft höher, wenn ideale Embryonen eingesetzt werden. Nur in den Fällen bei denen 1 idealer und 2 nicht ideale Embryonen (insgesamt 3 Embryonen) transferiert wurden, konnte keine Schwangerschaft erzielt werden.

In Gruppe B sind von insgesamt 23 Transfers mit ausschließlich nicht idealen Embryonen nur 13,3 % schwanger geworden. Die höchste Schwangerschaftsrate mit 52,5 % lag in dieser Gruppe bei 2 ideal und 0 nicht ideal transferierten Embryonen. Sofern mindestens ein idealer Embryo eingesetzt wurde, konnte eine höhere Schwangerschaftsrate erreicht werden. Auch in dieser Gruppe konnte bei Patientinnen bei denen 1 idealer und 2 nicht ideale Embryonen (insgesamt 3 Embryonen) transferiert wurden, keine Schwangerschaft erzielt werden.

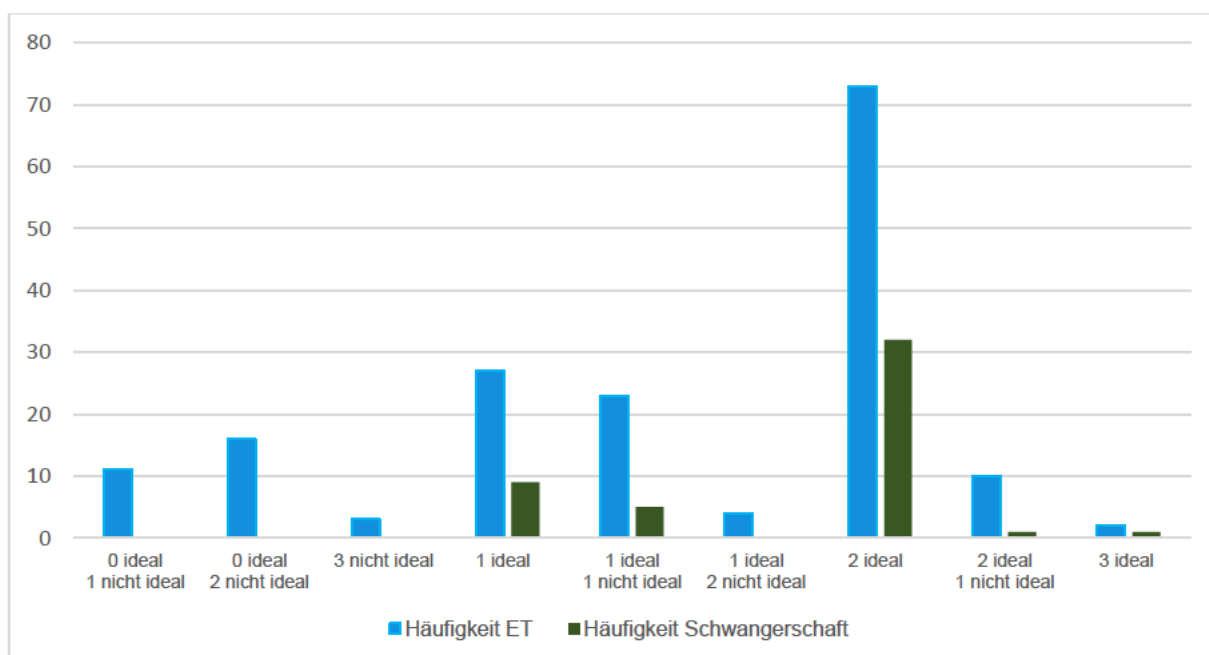


Abbildung 8: Häufigkeiten der transferierten Embryonen nach Qualität und dem Eintreten einer Schwangerschaft Gruppe A

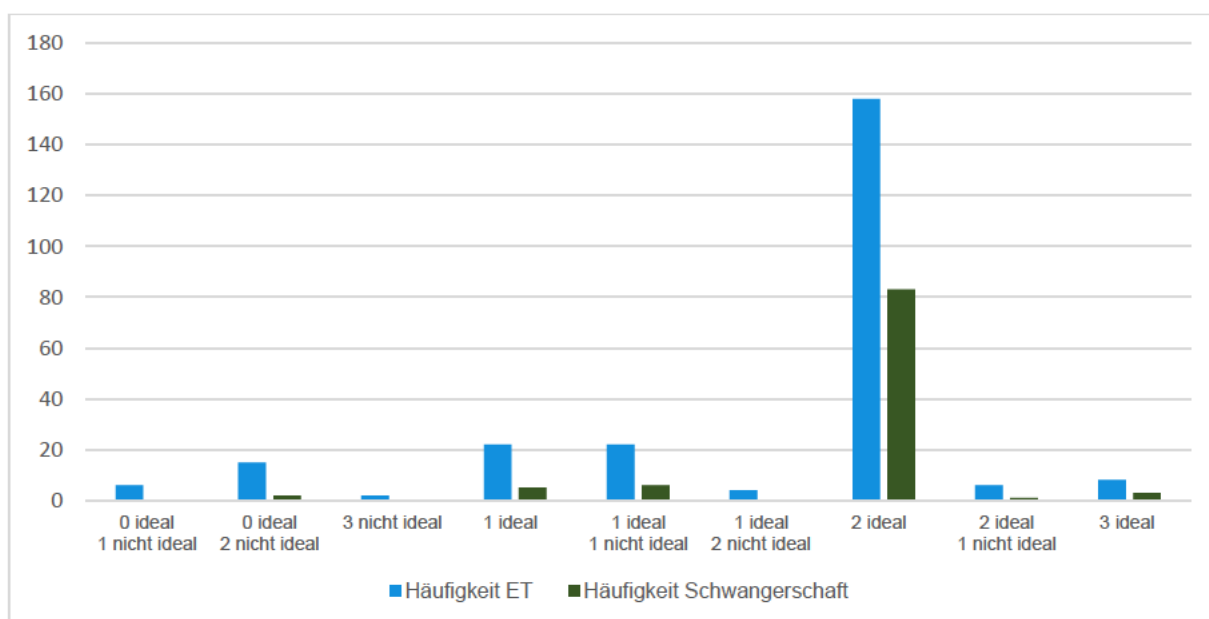


Abbildung 9: Häufigkeiten der transferierten Embryonen nach Qualität und dem Eintreten einer Schwangerschaft Gruppe B

In beiden Gruppen konnte unter Nutzung des Mann-Whitney-U-Tests ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl ideal transferierter Embryonen und dem Eintreten einer Schwangerschaft ermittelt werden, Gruppe A: $p < .001$; Gruppe B: $p < .001$.

Kulturtag

In beiden Messgruppen wurden die Embryonen im Median am fünften Kulturtag transferiert. Auch die Unterteilung nach dem Eintreten der Schwangerschaft ergibt in allen Gruppen ein Median des fünften Kulturtages. Prozentual betrachtet trifft ein Transfer am fünften Tag bei über 60% der Patientinnen zu. Die Spannweite der schwangeren Patientinnen liegt in beiden Messgruppen zwischen 2 und 5. Bei den Nichtschwangeren der hCG-Messgruppe liegt die Spannweite um eins höher und reicht insgesamt von 2 bis 6. In Gruppe B kam es zu keinem Transfer an Tag 6.

Der Mann-Whitney-U-Test konnte keinen Unterschied zwischen dem Zyklusaussgang und dem Kulturtag identifizieren.

	Gruppe A: Tag der hcG Gabe (n=169)		Statistisch es Verfahren p-Wert	Gruppe B: Tag der Punktion (n=243)		Statistisch es Verfahren p-Wert
	schwanger (n=48)	nicht schwanger (n=121)		schwanger (n=100)	nicht schwanger (n=143)	
	Median Range MW ± SD	Median Range MW ± SD		Median Range MW ± SD	Median Range MW ± SD	
Transferierte Embryonen	2 (1-3)		0,687	2 (1-3)		0,753
	1,88 ± 0,393	1,92 ± 0,614		2,02 ± 0,25	1,97 ± 0,52	
1 Embryo [n (%)]	7 (14,6%)	28 (23,1%)		2 (2%)	22 (15,4%)	
2 Embryonen [n (%)]	40 (83,3%)	75(63,0%)		94 (94%)	104 (72,7%)	
3 Embryonen [n (%)]	1 (2,1%)	18 (14,9%)		4 (4%)	17 (11,9%)	
Transfertag	5 (2 - 5)	5 (2 - 6)	0,265	5 (2 - 5)	5 (2 - 5)	0,621
	4,58 ± 0,964	4,39 ± 1,106		4,38 ± 1,042	4,48 ± 0,956	
Tag 2 [n (%)]	4 (8,3%)	13 (10,7%)		10 (10%)	10 (7%)	
Tag 3 [n (%)]	4 (8,3%)	17 (14%)		12 (12%)	15 (10,5%)	
Tag 4 [n (%)]	0	4 (3,3%)		8 (8%)	17 (11,9%)	
Tag 5 [n (%)]	40 (83,4%)	84(69,4%)		70 (70%)	99 (69,2%)	
Tag 6 [n (%)]	0	3 (2,5%)		0	0	

Tabelle 1: Daten zum Embryonentransfer, getrennt nach Schwangerschaftseintritt und Messgruppen

4.1.6 Stimulation

Am häufigsten erhielten die Patientinnen aus Gruppe A ein rekombinantes FSH (n= 113), 3 Zyklen erhielten ausschließlich hMG. Bei 29 Patientinnen wurde eine Kombination aus einem FSH-Präparat und einem LH-Präparat gegeben, 17 erhielten eine Kombination aus hMG und FSH und sieben Patientinnen erhielten zusätzlich Clomifen.

Patientinnen der Gruppe B stimulierten größtenteils mit einem rekombinanten FSH (n = 226), vier Zyklen nutzten zusätzlich hMG und ein Zyklus nutzte zusätzlich Clomifen. Siebzehn Patientinnen erhielten eine Kombination aus FSH und LH.

Vom ersten Tag der Stimulation bis zum Auslösen des Eisprungs lag die Gesamtdosis an Gonadotropinen in Gruppe A durchschnittlich bei 2231,79 IU mit einer Spannweite von 800 – 4675 IU und in der Gruppe B bei 1769,62 IU mit einer Spannweite von 562,5 - 6075 IU. Die Schwangeren erhielten in beiden Gruppen weniger Gonadotropine als die Nichtschwangeren (Gruppe A: 1914,27 IU vs. 2357,74 IU; Gruppe B: 1661,08 IU vs. 1845,52 IU).

Es konnte in Gruppe A ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Gesamtstimulationsdosis und dem Eintreten einer Schwangerschaft festgestellt werden (p= 0,015). In Gruppe B war dies nicht der Fall.

Betrachten wir die Stimulationsdauer, so wurde Gruppe A durchschnittlich 9,16 Tage und Gruppe B 9,79 Tage lang stimuliert. Die Unterteilung nach dem Zyklusausgang ergibt ebenfalls keine großen Unterschiede (Gruppe A: 9,21 vs. 9,14; Gruppe B: 9,73 vs. 9,84).

4.1.7 Serumprogesteronwerte

Der durchschnittliche im Serum gemessene Progesteronwert der Gruppe A lag bei 0,6 ng/ml und der Gruppe B bei 7,37 ng/ml. Es konnte kein Zusammenhang zwischen den jeweiligen Serumprogesteronwerten und dem Eintreten einer Schwangerschaft ermittelt werden.

Im Hinblick auf das Eintreten einer Schwangerschaft betrug der Progesteronwert der Gruppe A im Median 0,53 ng/ml. Der niedrigste Wert wurde mit 0,365 ng/ml und der höchste Wert mit 32,45 ng/ml ermittelt. Die schwangeren Patientinnen dieser Messgruppe hatten einen durchschnittlichen Progesteronwert von 0,568 ng/ml. Etwas höher war der durchschnittliche Wert der Nichtschwangeren mit 0,629 ng/ml. In der Spannweite der Schwangeren und Nichtschwangeren ist ein deutlicher Unterschied sichtbar (Schwanger: 0,14 – 1,289 ng/ml vs. Nichtschwanger: 0,1 - 2,505 ng/ml).

In Gruppe B lag der Wert im Median bei 6,61 ng/ml. Hierbei lag der kleinste Wert bei 0,365 ng/ml und der Höchste bei 32,45 ng/ml. Im Hinblick auf das Eintreten einer Schwangerschaft, haben die schwanger gewordenen Patientinnen einen durchschnittlich um 0,49 ng/ml

geringeren Progesteronwert (Schwanger: 7,08 ng/ml vs. Nichtschwanger: 7,57 ng/ml). Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests im Hinblick auf das Eintreten einer Schwangerschaft konnten keinen Unterschied ermitteln.

Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Serumprogesteronwert und der Stimulationsdosis?

Unter Anwendung der Korrelation nach Spearman konnte in Gruppe A ein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Hier korreliert die Gesamtstimulationsdosis positiv mit dem Serumprogesteronwert ($r = 0.237$, $p = 0.002$). Dies war in Gruppe B jedoch nicht der Fall ($r = 0.018$, $p = 0.778$).

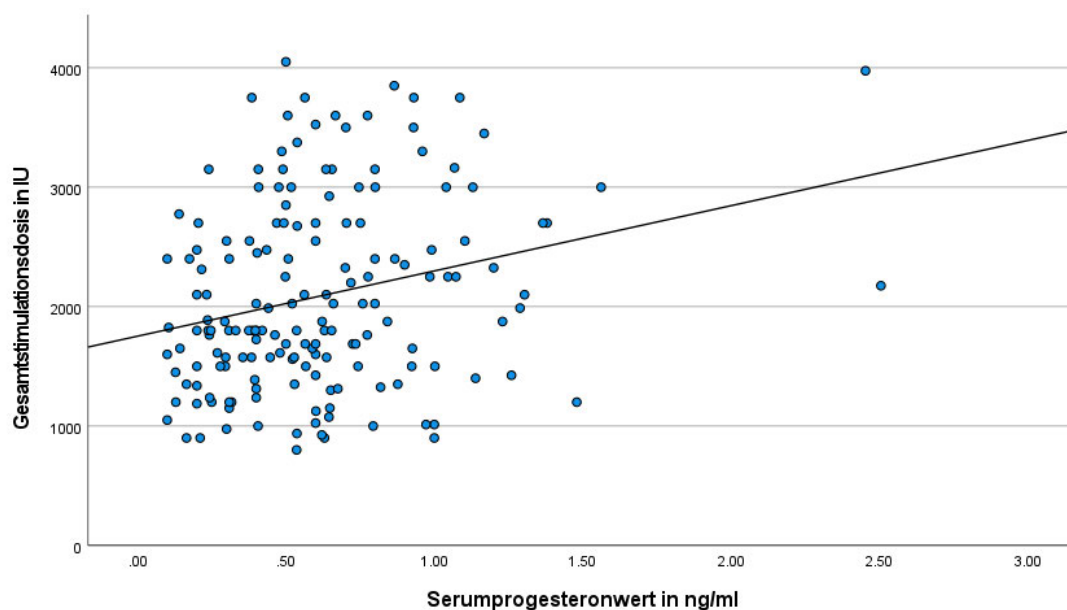


Abbildung 11: Streudiagramm der Gesamtstimulationsdosis und dem Serumprogesteronwert der Gruppe A

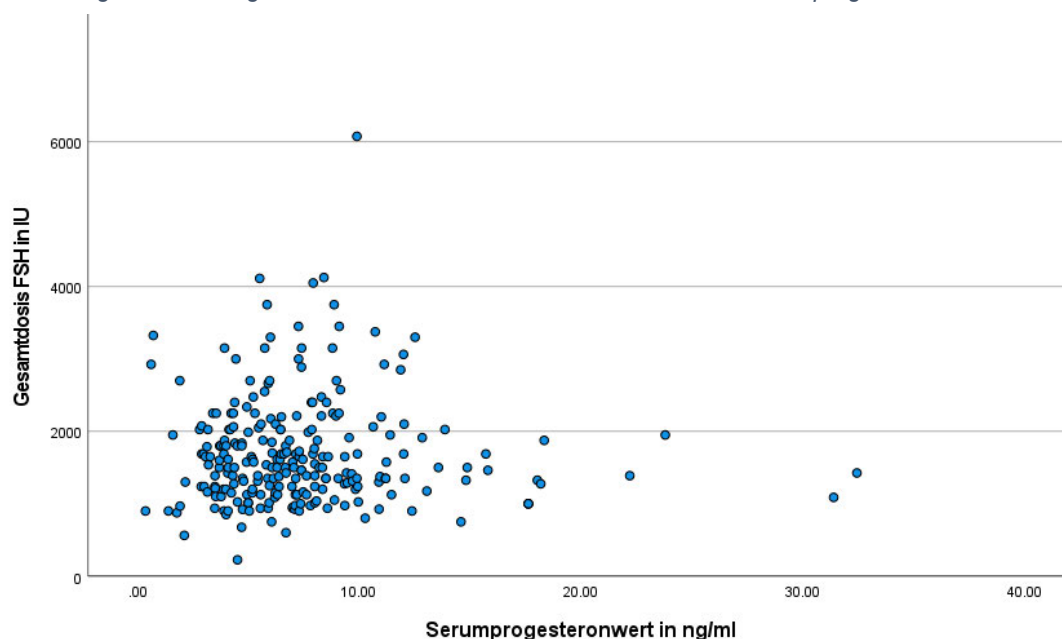


Abbildung 10: Streudiagramm der Gesamtstimulationsdosis und dem Serumprogesteronwert der Gruppe B

4.1.8 Serumöstradiolwerte

Die Östradiolwerte wurden aus dem Blutserum der Patientinnen am Tag der hCG-Gabe bestimmt. Für die statistische Auswertung wurden nur Östradiolwerte verwendet, welche zum Zeitpunkt der hCG-Gabe gemessen und dokumentiert wurden. Hormonwerte von Patientinnen, bei denen das Untersuchungsdatum nicht dokumentiert war oder nicht mit dem Auslösedatum übereinstimmte, wurden ausgeschlossen. Aufgrund dessen ist die Gesamtzahl der eingeschlossenen Fälle in dieser Variable geringer. In Gruppe A konnte mit 167 statt 169 Fällen gerechnet und in Gruppe B mit nur 70 statt 243 gerechnet werden.

Der durchschnittliche Östrogenspiegel der Patientinnen in Gruppe A ($n = 167$) lag am Tag der hCG-Gabe bei $1488,08 \pm 884,67$ (Bereich: 40-4828) pmol/l. In Gruppe B lag die durchschnittliche Hormonkonzentration bei $2018,48 \pm 1042,02$ (242-5000) pmol/l. In beiden Gruppen waren die Werte der Schwangeren höher. Die statistische Auswertung ergab in beiden Messgruppen keinen statistischen Unterschied zwischen dem Serumöstradiolwert und dem Schwangerschaftseintritt.

Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Serumöstradiol- und dem Serumprogesteronwert?

Mittels der Korrelation nach Spearman testeten wir, ob ein Zusammenhang zwischen dem Serumöstradiol- und dem Serumprogesteronwert besteht. In Gruppe A konnte ein statistisch signifikanter, positiver Zusammenhang festgestellt werden ($n = 167$, $r = 0.524$, $p < 0.001$). In Gruppe B war dies nicht der Fall.

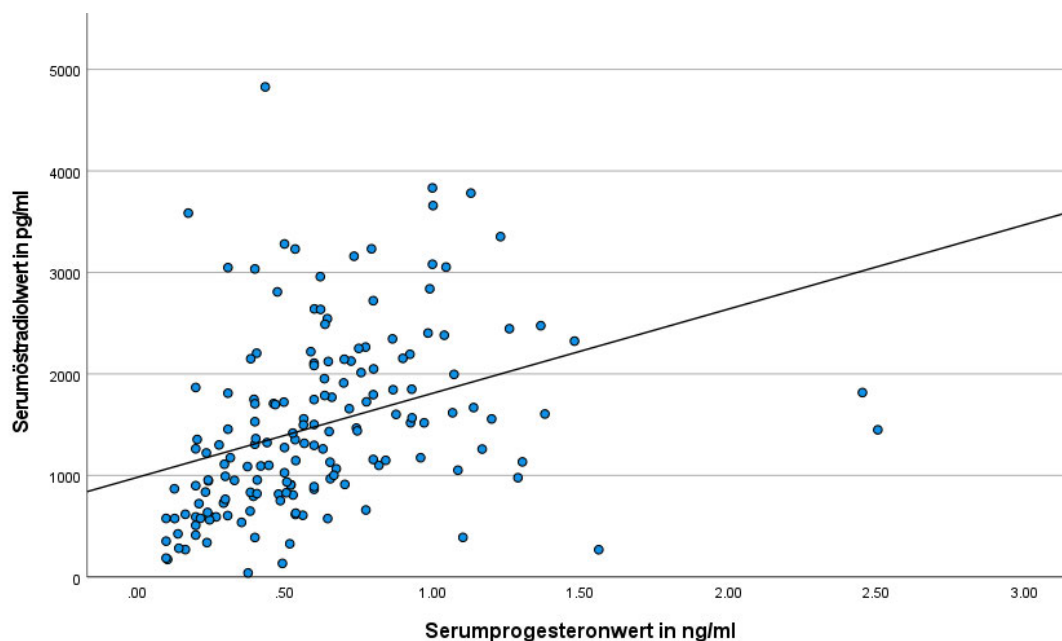


Abbildung 12: Korrelation des Serumprogesteronwertes mit dem Serumöstradiolwert Gruppe A

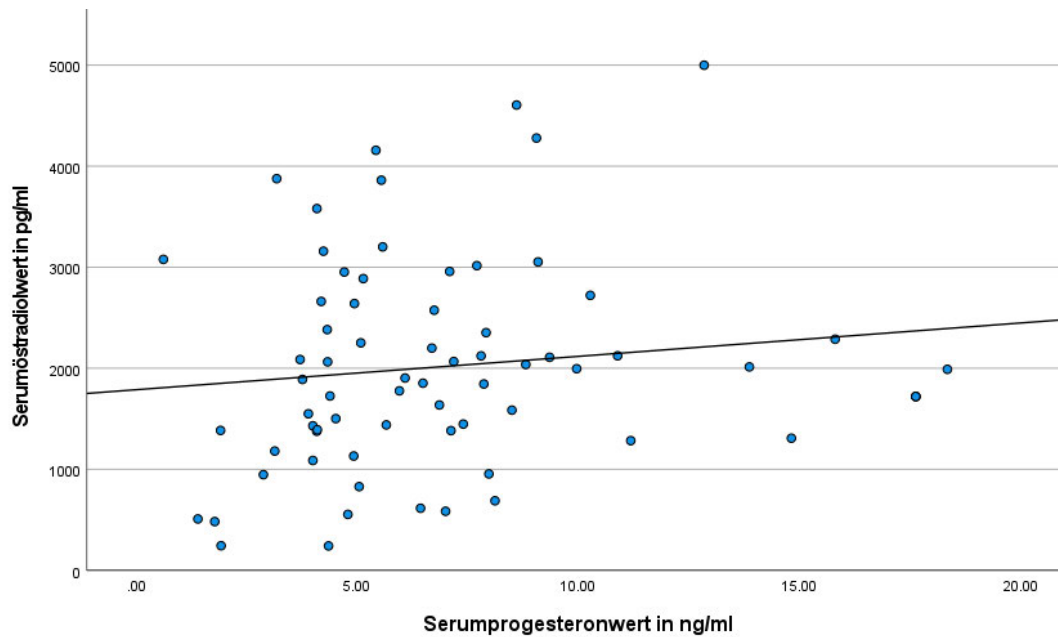


Abbildung 13: Korrelation des Serumprogesteronwertes mit dem Serumöstradiolwert Gruppe B

4.1.9 Zyklusausgang

Schwangerschaftsrate

In beiden Beobachtungsgruppen kam es zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen in Bezug auf die klinische Schwangerschaft. 28,4 % der Patientinnen aus Gruppe A und 41,2 % der Patientinnen aus Gruppe B wurden klinisch schwanger. Die Gruppe des Punktionstages weist zwei extrauterine Schwangerschaften auf, Gruppe A keine. Außerdem wurden in Gruppe B bei insgesamt 14 Patientinnen, also 14 % der Schwangeren, mehrere Fruchthöhlen sonographisch festgestellt. Bei den Patientinnen der hCG-Gruppe konnte eine Mehrlingsschwangerschaft bei 18,8 % diagnostiziert werden.

Lebendgeburtenrate

In insgesamt 13 Fällen der beiden Gruppen ist der Verlauf der Schwanger gewordenen, nicht bis zum Ende der Schwangerschaften dokumentiert und der Ausgang, ob es zu einer Lebendgeburt oder einem Abort kam, bleibt daher unbekannt. Nach Abzug der extrauterinen Schwangerschaften und der unbekanntem Schwangerschaftsausgänge kam es in der Gruppe am Tag der hCG-Gabe zu einer Lebendgeburtenrate von 17,8 % und in 27,1 % der Fälle zu einem Abort. In der Vergleichsgruppe ist die Lebendgeburtenrate mit 23,9 % und die Abortrate mit 32 % höher. Ein Unterschied zwischen der Lebendgeburtenrate und dem Progesteronwert konnte mit dem Mann-Whitney-U-Test in Gruppe A nicht nachgewiesen werden. In Gruppe B konnte dagegen ein signifikanter Unterschied mit einer geringer Effektstärke errechnet werden: $p = 0.048$; $r = 0.127$.

4.2 ROC- Analyse

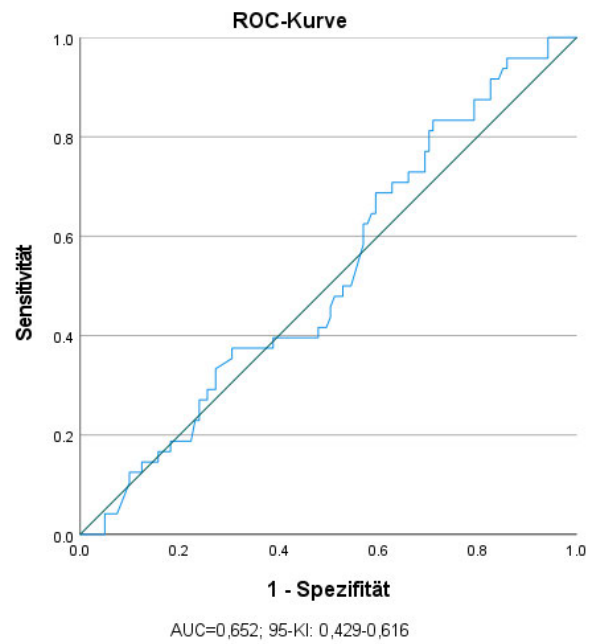


Abbildung 14: ROC Analyse Gruppe A

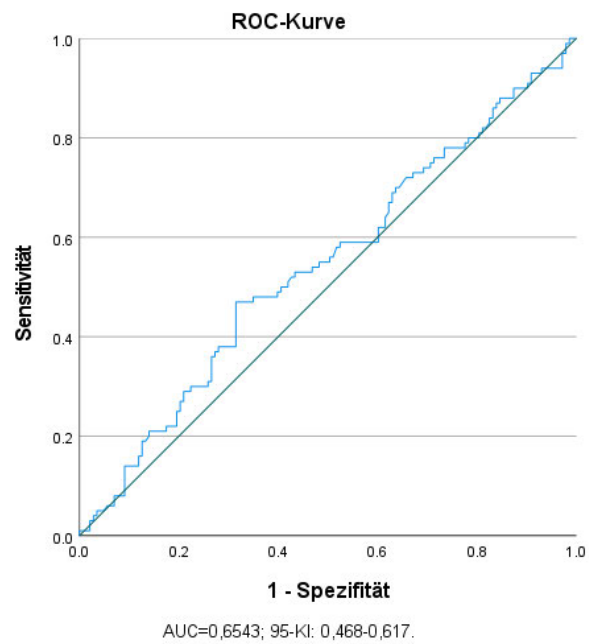


Abbildung 15: ROC Analyse Gruppe B

4.3 Analyse nach dem Serumprogesteron Cut-Off Wert

Die Einteilung der beiden Gruppen nach dem jeweils gewählten Progesteronwert führte in Gruppe A zu insgesamt 128 Patientinnen ohne Progesteronwerterhöhung und zu 41 mit Progesteronwerterhöhung. In Gruppe B hatten 217 Frauen keinen erhöhten Blutserumwert und nur 26 Patientinnen fielen in die Kategorie der PE.

4.3.1 Alter

Teilt man beide Messgruppen nach dem jeweils bestimmten Grenzwert des Serumprogesterons, so sind die Patientinnen mit niedrigeren Werten aus Gruppe A im Median ein Jahr und im Durchschnitt ein halbes Jahr jünger. Diese Patientinnen aus Gruppe B sind jedoch durchschnittlich 1,3 Jahre älter. Die Prüfung auf einen Unterschied zwischen dem Eintreten einer Schwangerschaft und dem Alter der jeweiligen Gruppe ergab, dass das Alter in der Gruppe A mit den geringeren Serumprogesteronwerten und in beiden Teilgruppen B statistisch signifikant ist, Gruppe A: $x < 0,8$, $p = 0.018$, $r=0.21$). Gruppe B $x \geq 11,7$: $p = 0.020$, $r=0.16$; Gruppe B $x < 11,7$: $p = 0.047$, $r=0.39$). Diese Unterschiede sind nach Cohen (1992) gering und in Gruppe B $x < 11,7$ mittel.

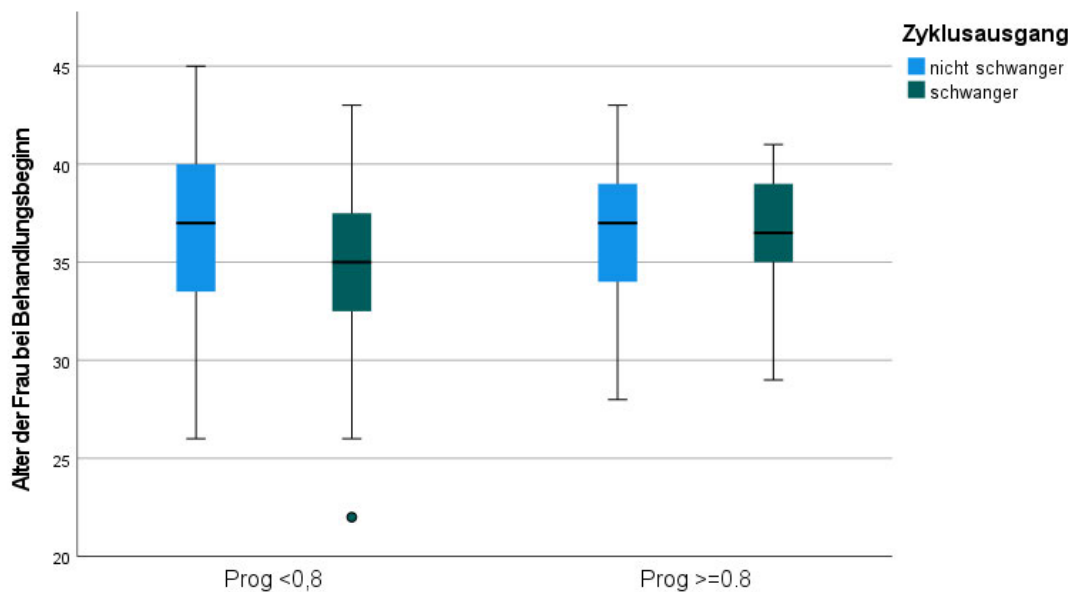


Abbildung 16: Gruppierter Boxplot der Gruppe A vom Alter der Frau bei Behandlungsbeginn und dem Zyklusausgang aufgeteilt nach dem Trennwert von 0,8 ng/ml

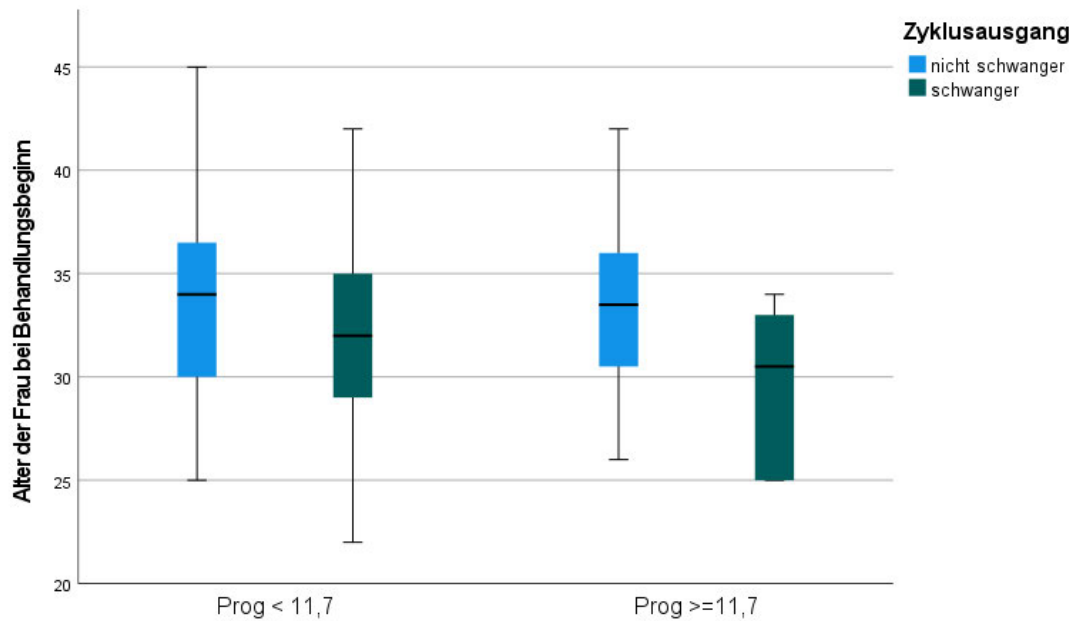


Abbildung 17: Gruppiertes Boxplot der Gruppe B vom Alter der Frau bei Behandlungsbeginn und dem Zyklusausgang aufgeteilt nach dem Trennwert von 11,7 ng/ml

Das Alter hat in drei der vier Gruppen einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Eintreten einer Schwangerschaft. Eine Korrelation in beiden Gruppen zwischen dem Alter und dem Progesteronwert konnte jedoch nicht ermittelt werden. Der Test auf einen Unterschied zwischen dem Alter und den Progesteronteilgruppen ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang.

4.3.2 BMI

Betrachtet man die Body-Maß-Indizes der Untergruppen, aufgeteilt nach dem Serumprogesteronwert, so zeigt sich, dass die Gruppen mit niedrigeren Progesteronwerten höhere BMI-Werte haben. Diese sind im Median etwa 0,4/1,5 kg/m² höher. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in den Untergruppen im Bezug zum BMI festgestellt werden.

4.3.3 Follikel

Progesteronwert	Gruppe A			Gruppe B		
	<0,8	>=0,8		<11,7	>=11,7	
Anzahl Zyklen	128	41		217	26	
	Median (Range) MW + SD	Median (Range) MW + SD	p- Wert	Median (Range) MW + SD	Median (Range) MW + SD	p-Wert
Anzahl punktierter Eizellen	9 (1 -27) 10,06 ± 6,00	10 (2 -30) 11,85 ± 6,27	0.099	9 (2 -40) 15,19 ± 6,023	21 (7 -30) 19,88 ± 6,154	<0,001
Anzahl fertilisierter Eizellen	6 (1 -21) 6,99 ± 4,43	6 (2 - 25) 8,12 ± 4,45	0.065	9 (1 -23) 9,68 ± 4,284	15 (7 - 21) 14,15 ± 4,73	<0,001
Anzahl transferierter Eizellen	2 (1 - 3) 1,91 ± 0,524	2 (1 - 3) 1,90 ± 0,664	0.901	2 (1 - 3) 1,99 ± 0,43	2 (1 - 3) 1,96 ± 0,45	0.743
Kulturtag	5 (2 - 6) 4,36 ± 1,135	5 (2 - 5) 4,71 ± 0,781	0.122	5 (2 - 6) 4,4 ± 1,009	5 (2 - 6) 4,73 ± 0,778	0.114

Tabelle 2: Eizelldaten getrennt nach Messgruppen

Anzahl gewonnener Eizellen

Die Einteilung nach dem festgelegten Grenzwert des Serumprogesterons hat ergeben, dass in allen Gruppen weniger Eizellen punktiert wurden, wenn der Hormonwert geringer war. Besonders in Gruppe B war dies sehr auffällig. Hier konnten die Patientinnen mit einem Progesteronwert <11,7 ng/ml durchschnittlich 19,88 vs. 15,19 entnommene Oozyten nachweisen. Dieser Unterschied erwies sich als statistisch signifikant ($p < 0.001$). Bei Gruppe A war dieser Unterschied nicht signifikant und bei Frauen mit PE wurden durchschnittlich 1,8 Eizellen mehr entnommen.

Anzahl fertilisierter Eizellen

Wie auch bei der Anzahl der punktierten Eizellen, wurden durchschnittlich mehr Eizellen befruchtet, wenn der Serumprogesteronwert erhöht war. In Gruppe A beträgt die Differenz 1,13. Dies ist jedoch nicht statistisch signifikant. In Gruppe B dagegen erkennt man einen sehr starken Unterschied. Dieser ist mit einem Wert von 4,47 statistisch signifikant. Auffällig ist

auch, dass in der Gruppe B mit erhöhten Progesteronwerten das Minimum der Bandbreite der punktierten und fertilisierten Eizellen sieben betrug.

In Gruppe A bleibt die Befruchtungsrate konstant bei einem Median von 71%. In Gruppe B dagegen erreichen Patientinnen mit erhöhtem Progesteronwert eine durchschnittliche Befruchtungsrate von 73 %, während Patientinnen ohne PE 65% erreichen. Diese Differenz war statistisch signifikant ($p=0,034$).

Anzahl transferierter Eizellen

In allen Teilgruppen wurden zwischen 1-3 Embryonen in den Mutterleib eingesetzt. Auch die durchschnittliche Anzahl von $\sim 1,9$ Embryonen war bei allen ähnlich. Alle beobachteten Unterschiede blieben statistisch nicht signifikant.

Anzahl ideal transferierter Embryonen

Patientinnen mit erhöhten Serumprogesteronwerten wurden in Gruppe A weniger ideale Embryonen eingesetzt. Der Median dieser Gruppe liegt bei nur einem idealen Embryo. Patientinnen ohne erhöhten Wert kamen auf zwei ideal transferierte Embryonen. Mittels Mann-Whitney-U Test stellte sich dieser Unterschied jedoch als nicht signifikant heraus ($p=0,056$).

Die Verteilung der ideal transferierten Embryonen war in Gruppe B gleichmäßiger. Jedoch konnten bei Patientinnen mit PE fast doppelt so häufig keine idealen Embryonen eingesetzt werden (8,8% vs. 15,4%).

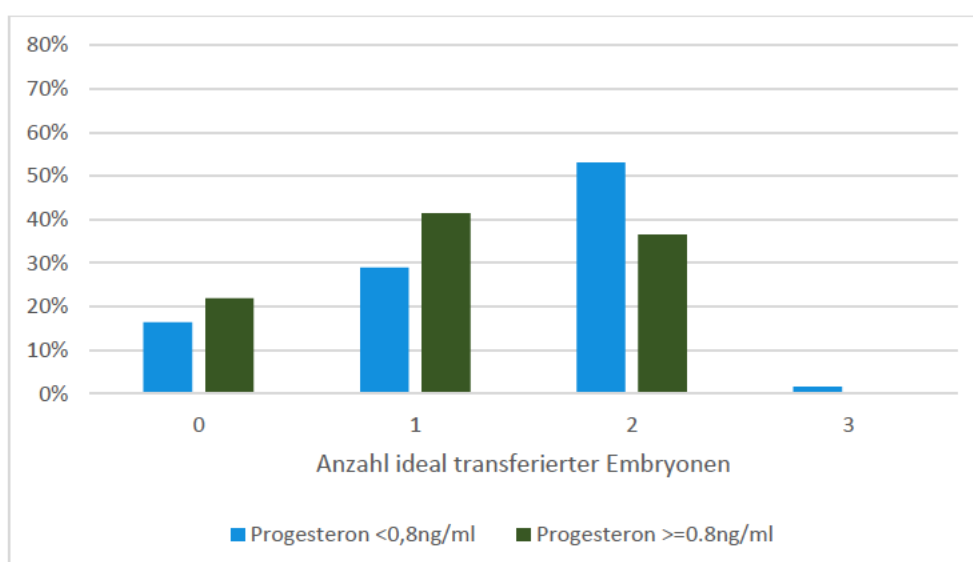


Abbildung 18: Anzahl ideal transferierter Embryonen in % aufgeteilt nach den Progesteronwertgruppen Gruppe A

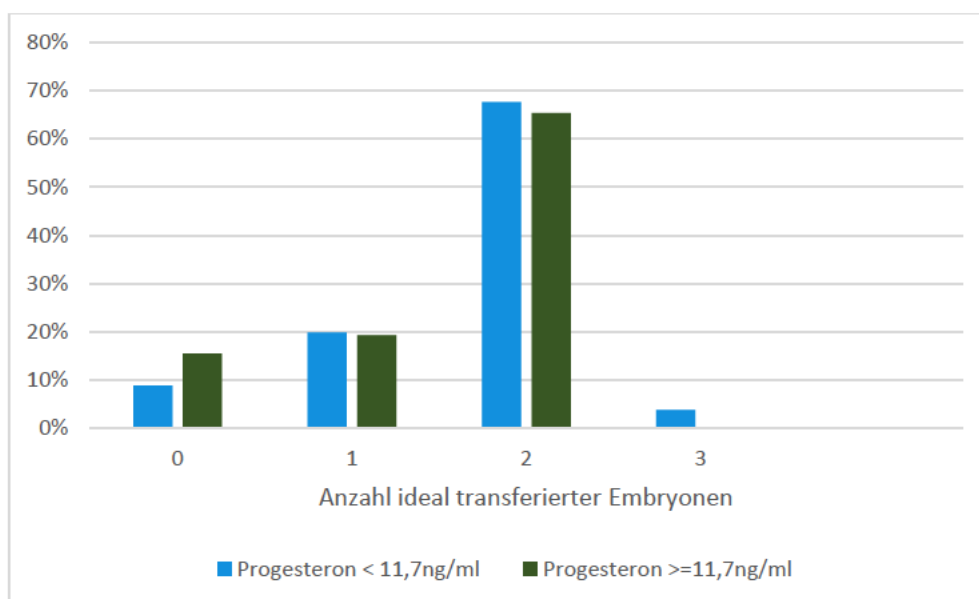


Abbildung 19: Anzahl ideal transferierter Embryonen in % aufgeteilt nach den Progesteronwertgruppen Gruppe B

Kulturtag

Die Zeit zwischen der Befruchtung der Eizellen und dem Embryonentransfer war in allen Subgruppen ähnlich. Betrachtet man den Median, so lag dieser bei 5 Tagen. Die Mittelwerte unterscheiden sich leicht und die Werte der Patientinnen ohne PE sind etwas geringer als die der Patientinnen mit PE. Diese Differenz ist jedoch statistisch nicht signifikant.

4.3.4 Stimulation

Betrachtet man den Median der Stimulationsdauer, so ist dieser bei den Patientinnen beider Gruppen ohne Progesteronwerterhöhung um einen Tag geringer (9 vs. 10). Bei Gruppe A zeigt sich diese Differenz als statistisch signifikant ($p= 0.01$). Ähnlich verhält es sich mit der Gesamtstimulationsdosis an Gonadotropinen. Patientinnen mit erhöhten Serumprogesteronwerten der Gruppe A erhielten durchschnittlich 360 IU mehr als die Patientinnen ohne PE. Auch dieser Wert erwies sich als statistisch signifikant ($p= 0,015$). Ein gegensätzliches Ergebnis zeigte sich in Gruppe B. Hier benötigten die Frauen ohne PE durchschnittlich 120 IU mehr FSH. Diese Differenz war statistisch nicht signifikant.

4.3.5 Serumprogesteronwerte

Mittels Mann-Whitney-U Test konnte in beiden Messgruppen ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Werten der Patientinnen mit und ohne PE festgestellt werden ($p < 0.001$). Der Unterschied zwischen den Mittelwerten beträgt in Gruppe A 0,67 ng/ml und in Gruppe B 10,32 ng/ml.

4.3.6 Serumöstradiolwerte

Auch bei dieser Variable konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in Gruppe A zwischen den Patientinnen mit und ohne PE ermittelt werden ($p < 0.001$). Frauen ohne PE der Gruppe A hatten eine durchschnittliche Östradiolkonzentration von 1535,99 pg/ml. Vergleichsweise lag dieser Wert bei den Patientinnen mit PE um durchschnittlich 420 pg/ml höher. In Gruppe B ist die Fallzahl aufgrund fehlender Werte deutlich geringer ($n = 62$ ohne PE vs. $n = 8$ mit PE). Die Differenz beträgt hier 228 pg/ml und ist statistisch nicht signifikant.

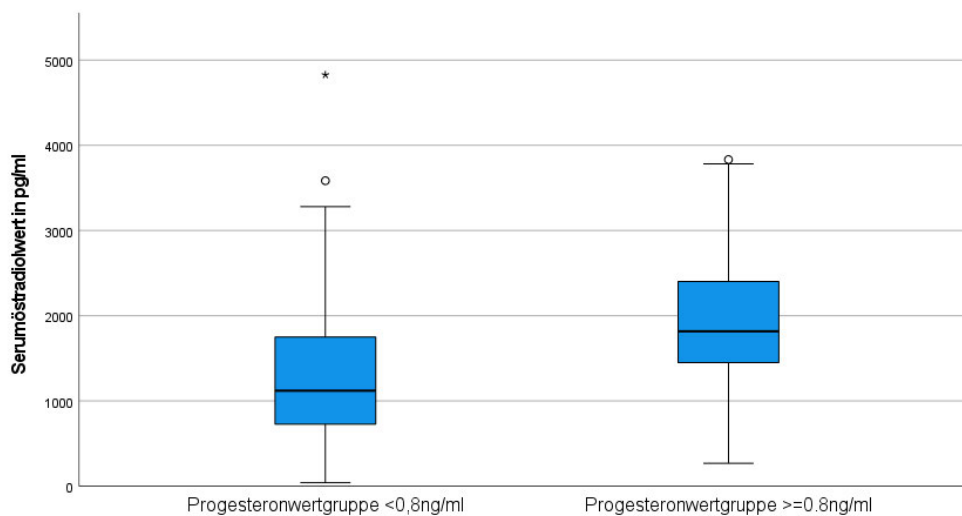


Abbildung 20: Boxplott der Serumöstradiolwerten aufgeteilt nach der Serumprogesteronwertgruppe A

4.3.7 Zyklusausgang

Schwangerschaftsrate

In der gesamten Gruppe A lag die Schwangerschaftsrate bei 28,4 %. Teilt man die Patientinnen nach dem Serumprogesteronwert auf, so fällt auf, dass die Untergruppe mit einem geringeren Progesteronwert eine deutlich höhere Schwangerschaftsrate zu verzeichnen hat. Sie ist um 2,9 % auf 31,3 % gestiegen. Die Untergruppe mit PE hat eine deutlich geringere Schwangerschaftsrate mit nur 19,5 %. Allerdings gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Eintreten einer Schwangerschaft und der Serumprogesteronuntergruppe.

		Zyklusausgang		
		nicht schwanger	schwanger	Gesamt
Serumprogesteronwert	< 0,8ng/ml	88 (68,8%)	40 (31,2%)	128
	>= 0,8ng/ml	33 (80,5 %)	8 (19,5 %)	41
Gesamt		121 (71,6%)	48 (28,4%)	169

Tabelle 3: Zyklusausgang Gruppe A bei einem Trennwert von 0,8ng/ml

Die Odds Ratio bei einem Serumprogesteronwert von $\geq 0,8$ ng/ml schwanger zu werden, liegt bei 0,53 (95 %-KI: 0,49-0,65).

In Gruppe B gibt es ebenfalls Unterschiede in den Häufigkeiten der klinisch schwanger gewordenen Patientinnen, jedoch sind diese ähnlich statistisch unauffällig. Die Schwangerschaftsrate lag in der Gesamtgruppe bei 41,2 % und ist bei den Frauen ohne PE auf 41,5 % gestiegen und bei den Frauen mit PE auf 38,5 % gesunken. Auch hier ist der Unterschied statistisch betrachtet nicht signifikant. Allerdings muss man auch beachten, dass die Fallzahl der Patientinnen mit größeren Werten als 11,7 ng/ml nur 26 betrifft und damit weniger aussagekräftig ist als Gruppe A.

		Zyklusausgang		
		nicht schwanger	schwanger	Gesamt
Serumprogesteronwert	< 11,7ng/ml	127 (58,5 %)	90 (41,5 %)	217
	$\geq 11,7$ ng/ml	16 (61,5 %)	10 (38,5 %)	26
Gesamt		143 (58,8 %)	100 (41,2 %)	243

Tabelle 4: Zyklusausgang Gruppe B bei einem Trennwert von 11,7ng/ml

Bei Gruppe B ist die Chance bei einem höheren Progesteronwert schwanger zu werden um 0,88 erniedrigt (OR: 0,88; 95%-KI: 6,28-7,88).

Lebendgeburtenrate

Ähnlich den Schwangerschaftsraten sinken die Lebendgeburtenraten bei erhöhten Progesteronwerten. In Gruppe A fällt die Lebendgeburtenrate von 19,5 % auf 12,2 %, wenn ein erhöhter Hormonwert vorliegt. Gruppe B hat mit, 24,4 % bei Patientinnen ohne PE und 19,2 % mit PE, höhere Geburtsraten als Gruppe A.

Bezieht man die Lebendgeburtenrate von Gruppe A auf die klinischen Schwangerschaften, ist die Geburtenrate der beiden Untergruppen mit 62,5 % gleich. Allerdings muss beachtet werden, dass bei fünf schwangeren Frauen ohne PE ein unbekannter Schwangerschaftsausgang vorliegt. Dies ist in Abbildung 21 dargestellt.

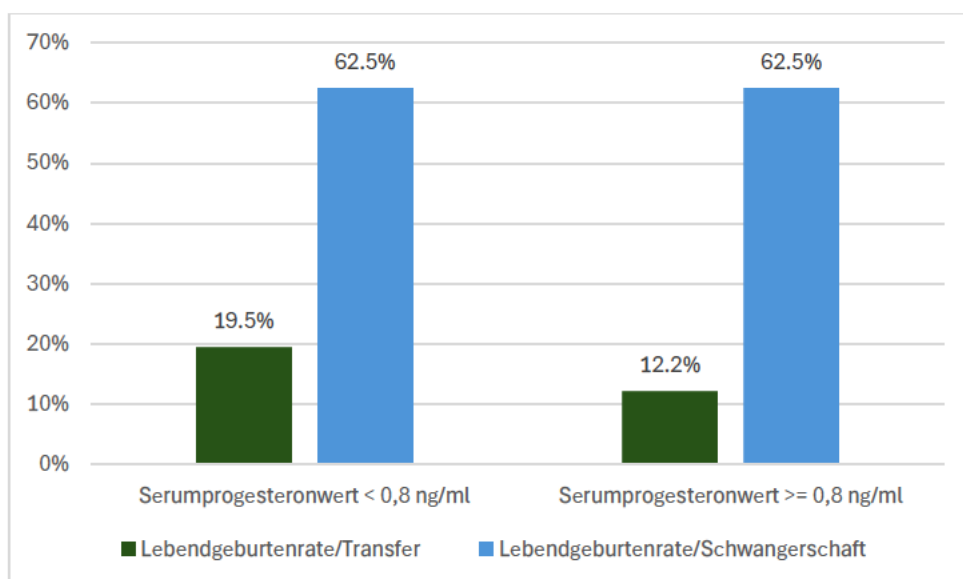


Abbildung 21: Balkendiagramm zur Lebendgeburtenrate Gruppe A

Patientinnen aus Gruppe B mit PE verzeichnen den höchsten unbekanntesten Schwangerschaftsverlauf mit 11,5 % und die geringste Lebendgeburtenrate/Schwangerschaft mit 50 %. Patientinnen dieser Gruppe ohne PE erreichten eine Geburtsrate von 58,9 % bezogen auf die festgestellten Schwangerschaften.

Der Vergleich der Raten zwischen den Untergruppen ist nicht signifikant.

4.4 Einteilung der Gruppe B nach Intervallen

Da der Zeitpunkt der Serumprogesteronwertmessung am Tag der Punktion im Vergleich zum Tag der hCG-Gabe noch nicht ausführlich untersucht ist, und wir daher weniger Anhaltspunkte zur Grenzwertbestimmung nutzen konnten, haben wir diese Gruppe zusätzlich nach den Progesteronwerten in vier gleichmäßige Quartile eingeteilt. Die daraus entstandenen Gruppen umfassen eine ähnlich hohe Fallzahl und sind wie folgt nach ihren Progesteronwerten aufgeteilt:

Gruppe 1: $\leq 4,5 \text{ ng/ml}$

Gruppe 2: 4,51 – 6,62 ng/ml

Gruppe 3: 6,63 – 8,87 ng/ml

Gruppe 4: $>8,87 \text{ ng/ml}$

Intervallgruppen Progesteronwerte am Tag der Punktion					
Wertebereich Serumprogesteron in ng/ml	<=4,5	4,51 - 6,62	6,63 - 8,87	>8,87	
Zyklen (n)	60	61	61	61	ANOVA p-Wert
	(Range)	(Range)	(Range)	(Range)	
	MW ± SD	MW ± SD	MW + SD	MW ± SD	
Alter	(26-45)	(22-40)	(25-43)	(25-42)	
	32,83 ± 4,7	32,5 ± 3,8	33,4 ± 4,2	32,7 ± 4,0	0.665
BMI (kg/m²)	(17,7 - 44,9)	(18,1 - 38,7)	(17,5 - 43,8)	(18 - 41)	
	25,9 ± 6,0	24,7 ± 5,3	24,5 ± 5,3	23,5 ± 4,2	0.091
Progesteron (ng/ml)	(0,365 - 4,503)	(4,52-6,5)	(6,61-8,81)	(8,87-32,45)	
	3,37 ± 1,0	5,6 ± 0,6	7,6 ± 0,6	12,8 ± 4,8	<0,001
Östradiol (pg/ml)	n=22	n=16	n=17	n=15	
	(242 - 3877)	(554 - 4158)	(585 - 4606)	(1284 - 5000)	
	1742,6 ± 1040,3	2097,6 ± 1106,5	2003,8 ± 971,0	2355,3 ± 1044,2	0.367
Gesamtstimulationsdosis (IU)	(562,5 – 3900)	(750 - 4125)	(600 – 4950)	(750 – 6075)	
	1704,67 ± 655,4	1770,84 ± 829,5	1767,03 ± 861,4	1834,86 ± 973,4	0.866
Stimulationsdauer	(6-22)	(6-21)	(7-15)	(7-19)	
	9,76 ± 2,5	9,87 ± 2,5	9,48 ± 1,3	9,98 ± 2,0	0.468

Tabelle 5: deskriptive Auswertung der Gruppe B nach Intervallgruppen

Das höchste Alter der Patientinnen erreicht Gruppe 3 mit einem Median von 34 Jahren. Die restlichen Gruppen sind durchschnittlich in etwa ein Jahr jünger und deren Alter liegt bei durchschnittlich 32,5 – 32,8 Jahren. Mit steigenden Progesteronwerten sinkt der Mittelwert des BMI. Gruppe 1 hat mit 25,9 kg/m² den höchsten und Gruppe 4 mit 23,5 kg/m² den geringsten BMI.

Die Fallzahl der vorhandenen Östradiolwerte ist sehr gering und beträgt in allen Gruppen weniger als 20 Fälle. Aufgrund dessen ist die Auswertung für diese Variable weniger aussagekräftig. Dennoch erkennt man mit steigenden Progesteronwerten eine Steigerung der Mittelwerte des Östradiols. Diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

Ähnlich den Östradiolwerten, nimmt auch die durchschnittliche Gesamtstimulationsdosis an Gonadotropinen mit steigenden Progesteronwerten, wenn auch nur geringfügig, zu. Auffällig sind die steigenden Bandbreiten in den Maximalbereich.

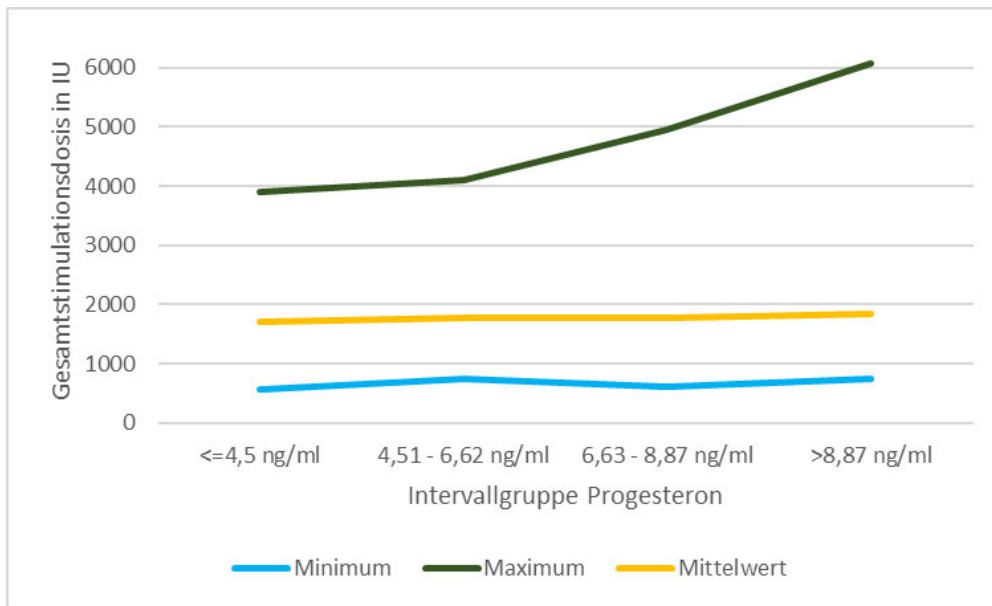


Abbildung 22: Gesamtstimulationsdosis Gruppe B nach Intervallgruppen

Die durchschnittliche Anzahl an Stimulationstagen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Der kürzeste Zeitraum konnte bei Gruppe 3 mit durchschnittlich 9,48 Tagen beobachtet werden.

Intervallgruppen Progesteronwerte am Tag der Punktion					
Wertebereich Serumprogesteron in ng/ml	<=4,5	4,51-6,62	6,63-8,87	>8,87	
Zyklen (n)	60	61	61	61	
	(Range)	(Range)	(Range)	(Range)	ANOVA
	MW ± SD	MW ± SD	MW + SD	MW ± SD	p-Wert
Anzahl gewonnener Eizellen	(2 - 27)	(3 - 40)	(5 - 33)	(4 - 30)	
	12,43 ± 4,8	15,1 ± 6,7	16,5 ± 5,6	18,7 ± 6,0	<0,001
Anzahl fertilisierter Eizellen	(1 - 18)	(1 - 23)	(1 - 21)	(3 - 21)	
	8 ± 3,8	9,5 ± 4,4	10,5 ± 4,1	12,6 ± 4,7	<0,001
Anzahl transferierter Embryonen	(1 - 3)	(1 - 3)	(1 - 3)	(1 - 3)	
	1,97 ± 0,4	1,97 ± 0,4	2,0 ± 0,5	1,98 ± 0,5	0.814
Kulturtag	(2 - 6)	(2 - 5)	(2 - 5)	(2 - 6)	
	4,4 ± 1,1	4,5 ± 0,9	4,4 ± 1,0	4,5 ± 1,0	0.889

Tabelle 6: deskriptive Auswertung der Eizelldaten nach Intervallgruppen

Betrachtet man die Eizelldaten der einzelnen Gruppen, so lassen sich deutliche Unterschiede zwischen der Anzahl punktierter und fertilisierter Oozyten feststellen. Mit steigender Konzentration des Progesterons, erhöht sich auch deren Anzahl.

Wurde ein signifikanter Unterschied festgestellt, folgten anschließend paarweise Vergleiche der Gruppenmittelwerte mithilfe des Bonferroni-Tests. Auf diese Weise konnte ermittelt

werden, zwischen welchen Gruppen der Unterschied bestand. Bezogen auf die Anzahl der gewonnenen Eizellen waren die Mittelwertdifferenzen zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3, Gruppe 1 und Gruppe 4 sowie Gruppe 2 und Gruppe 4 statistisch signifikant. Bei diesen Gruppen kam es auch bei der Mittelwertdifferenz der fertilisierten Eizellen zu einem statistisch signifikanten Ergebnis. Zusätzlich war bei dieser Variable auch die Differenz zwischen Gruppe 3 und Gruppe 4 signifikant.

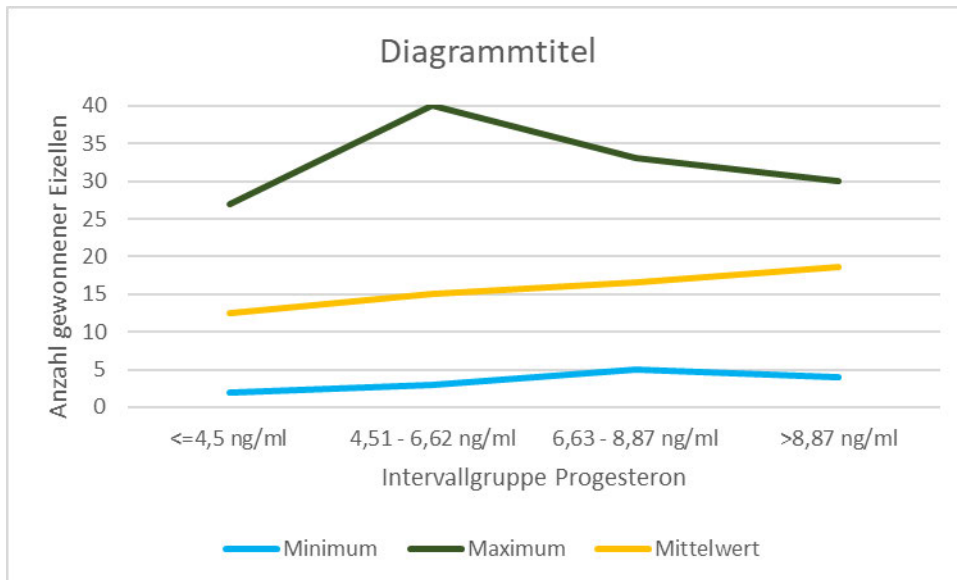


Abbildung 23: Anzahl gewonnener Eizellen der Gruppe B nach Intervallgruppen

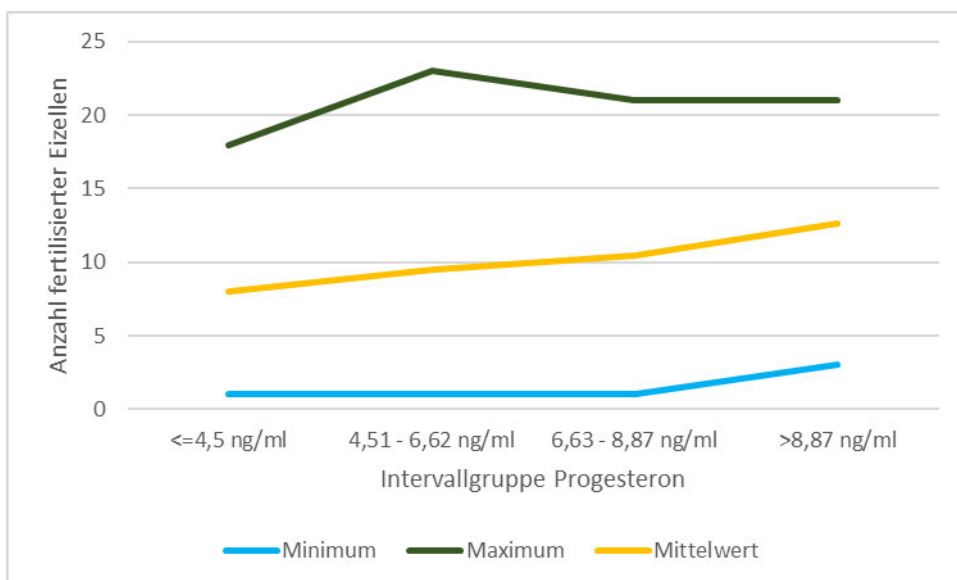


Abbildung 24: Anzahl fertilisierter Eizellen der Gruppe B nach Intervallgruppen

Variable	<4,5 vs. 4,5 - 6,62		4,5 - 6,62 vs. 6,63 - 8,87		6,63 - 8,87 vs >8,88	
	MW-Differenz	p-Wert (Bonferroni)	MW-Differenz	p-Wert (Bonferroni)	MW-Differenz	p-Wert (Bonferroni)
Anzahl gewonnener Eizellen	-2.68	0.07	-1.38	1.00	-2.18	0.23
Anzahl fertilisierter Eizellen	-1.51	0.31	-1.00	1.00	-2.08	0.04
	<4,5 vs. 6,63 - 8,87		<4,5 vs. >8,88		4,5 - 6,62 vs. >8,88	
	MW-Differenz	p-Wert (Bonferroni)	MW-Differenz	p-Wert (Bonferroni)	MW-Differenz	p-Wert (Bonferroni)
Anzahl gewonnener Eizellen	-4.06	0.001	-6.24	>0,001	-3.56	0.005
Anzahl fertilisierter Eizellen	-2.51	0.008	-4.59	>0,001	-3.08	>0,001

Tabelle 7: p-Werte der Gruppenvergleiche für die Anzahl gewonnener und fertilisierter Eizellen

5 Diskussion

5.1 Einführung in die Diskussion

Diese Arbeit fokussiert sich auf den Einfluss des Serumprogesteronwerts der Frau im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung. Bereits seit über 30 Jahren wird kontrovers darüber diskutiert, ob dieser den Schwangerschaftseintritt oder die Lebendgeburtenrate beeinflusst (Drakopoulos et al., 2019). Die Daten verschiedener klinischer Studien sind diesbezüglich widersprüchlich. Während manche Autoren erhöhte Progesteronwerte mit einem positiven Einfluss auf die Kinderwunschbehandlung assoziieren (Doldi et al., 1999; Legro et al., 1993), stellen andere wissenschaftliche Studien wiederum keinen Einfluss auf das Therapieoutcome fest (Abuzeid & Sasy, 1996; Edelstein et al., 1990; Hofmann et al., 1996; Liang et al., 2024; Martínez et al., 2004; Niu et al., 2008; Saleh et al., 2009; Santos-Ribeiro et al., 2014).

Bereits 1991 brachte Schoolcraft erhöhte Progesteronwerte mit einem negativen Einfluss auf die Schwangerschaftsrate in Verbindung (Schoolcraft et al., 1991). Viele Autoren schlossen sich diesen Ergebnissen an und berichteten über schlechtere Schwangerschafts- und/oder Lebendgeburtenraten (Azem et al., 2009; Bosch et al., 2003; Bosch et al., 2010; Bu et al., 2014; Check et al., 2009; Humm et al., 2016; Kiliçdag et al., 2010; Kolibianakis et al., 2012; Nayak et al., 2014; Ochsenkühn et al., 2012; Silverberg et al., 1991; Venetis et al., 2013; Wu et al., 2012).

Außerdem bringen einige Autoren erhöhte Progesteronwerte mit schlechteren Embryoqualitäten in Verbindung (Papanikolaou et al., 2009; Racca et al., 2018; Vanni et al., 2017), während andere diese Beobachtung nicht feststellen konnten (Lahoud et al., 2012; Pouya et al., 2021; Wang et al., 2024).

Widersprüchliche Ergebnisse finden sich auch, wenn es darum geht, ob eine Progesteronwerterhöhung die Anzahl gewonnener und fertilisierter Eizellen beeinflusst (Niu et al., 2008; Venetis et al., 2016).

Weitere Einflussfaktoren von denen angenommen wird, dass sie die Wahrscheinlichkeit eines vorzeitig erhöhten Progesteronwertes verstärken, sind das Protokoll, die tägliche Dosis des follikelstimulierenden Hormons (FSH) (Bosch et al., 2010), die Gesamtdosis an Gonadotropinen (Andersen et al., 2006; Bosch et al., 2010), die Dauer der Zyklen (Bosch et al., 2003; Kolibianakis E. M. et al., 2004), die Anzahl der entnommenen Eizellen und der höchste Östradiolspiegel (Bosch et al., 2010).

Im Jahr 2012 veröffentlichte Venetis eine große Metaanalyse, welche über 60.000 Zyklen umfasste. Diese Analyse kam zu der Schlussfolgerung, dass ein Serumprogesteronanstieg am Tag des hCG-Triggers negative Auswirkungen auf nachfolgende Schwangerschaftsraten

hat. Hierzu wurden 63 Studien mit insgesamt 55.199 frischen IVF-Zyklen, neun Studien mit 7.229 kryokonservierten Zyklen und 8 Studien mit 1.330 Zyklen aus gespendeten Eizellen ausgewertet. Alle Studien wurden abhängig von dem jeweils gewählten Grenzwert des Serumprogesterons einer Intervallgruppe zugeteilt und auf den Eintritt einer Schwangerschaft getestet. Die gepoolten Effektgrößen betragen 0,8–1,1 ng/ml (OR = 0,79), 1,2–1,4 ng/ml (OR: 0,67), 1,5–1,75 ng/ml (OR 0,64), 1,9–3,0 ng/ml (OR: 0,68). In frischen IVF-Zyklen war die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft bei Frauen mit PE im Vergleich zu Frauen ohne PE geringer, sofern ein Schwellenwert von $\geq 0,8$ ng/ml als PE definiert wurde. Basierend auf dieser Analyse lässt sich belegen, dass PE am Tag der hCG-Verabreichung bei Frauen, die sich einer Eierstockstimulation mit GnRH-Analoga und Gonadotropinen unterziehen, in frischen IVF-Zyklen mit einer verringerten Wahrscheinlichkeit des Erreichens einer Schwangerschaft verbunden ist. Jedoch scheint eine nachteilige Wirkung von PE in Zyklen mit kryokonservierten Eizellen und im Spender/Empfänger-Zyklus nicht vorhanden zu sein (Venetis et al., 2013).

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde untersucht, inwiefern erhöhte Progesteronwerte das Therapieoutcome beeinflussen, wobei die gewonnenen Daten mit bisher bekannten Ergebnissen verglichen wurden.

5.2 Grenzwertbestimmung und Inzidenz

Die Definition eines Serumprogesteronanstiegs variiert von Studie zu Studie. Dies führt u.a. dazu, dass es keinen einheitlich gewählten Grenzwert gibt und die Studien daher unterschiedliche Ergebnisse liefern. Die Grenzwertbestimmung erfolgte meist willkürlich, in manchen Fällen per ROC-Analyse (ROC = Receiver Operating Characteristic). Eine ROC-Kurve ist eine grafische Darstellung. Hierbei stellt man die Sensitivität im Vergleich zur Spezifität dar. Man erhält Kurven, die durch den Wert (0/0) und (1/1) gehen. Als Maßzahl zur Beschreibung der Kurve nutzt man zusätzlich die Fläche unter der Kurve (area under the curve).

In unserem Beispiel möchten wir mit der ROC Analyse klassifizieren, ob eine Schwangerschaft eingetreten ist oder nicht. Diese Klassifizierung erfolgte in unserem Fall unter Zuhilfenahme des Serumprogesteronwertes. Auch wir versuchten mit Hilfe einer ROC-Analyse, einen Grenzwert zu bestimmen, ab dem ein signifikanter Rückgang der Schwangerschaftsrate feststellbar ist. Dies führte jedoch zu keinem klar erkennbaren Ergebnis.

In Gruppe A erhielten wir eine sehr flache Kurve und einen AUC-Wert von 0,652. Je näher der AUC-Wert an 0,5 liegt, umso eher deutet es auf eine zufällige Klassifikation hin. Zusätzlich liegt der Verlauf der Kurve von Gruppe A sehr nah an der Winkelhalbierende (links unten - rechts oben) und weist damit auf eine geringe Trennschärfe hin. In Gruppe B verläuft die Kurve

geringfügig weiter von der Diagonalen entfernt und der AUC-Wert ist mit 0,654 ebenfalls gering.

Unsere Resultate stimmen mit bereits veröffentlichten Untersuchungen überein, die, wie wir es versucht haben, anhand einer ROC-Kurvenanalyse einen nachteiligen Effekt des Anstiegs des Serumprogesterons auf die nachfolgenden Schwangerschaftsraten darzustellen. Auch bei Bosch und Saleh wurde kein klarer negativer Effekt in Bezug auf den Anstieg des Progesterons festgestellt. Saleh ermittelte eine Fläche unter der Kurve von 0,52; Bosch von 0,499 (Bosch et al., 2003; Saleh et al., 2009). Bosch begründet dies mit der Aussage, die Beziehung eines Progesteronanstiegs und einer verringerten Schwangerschaftsraten sei nicht linear (Bosch et al., 2010).

Da sich die ROC-Kurvenanalyse als für uns nicht geeignetes Hilfsmittel darstellte, wählten wir gemäß einer aktuellen und großen Metaanalyse von Venetis, der über 60.000 Zyklen untersuchte, den von ihm als signifikant bestimmten Cutoff-Wert am Tag der hCG-Gabe von 0,8 ng/ml. Für den Tag der Punktion entschieden wir uns für einen Serumprogesteronwert von 11,7 ng/ml und richteten uns hierbei nach Nayak und Niu, die beide einen nah beieinander liegenden Grenzwert nutzten (Nayak et al., 2014; Niu et al., 2008).

Zu beachten gilt jedoch, dass aufgrund der multiplen vorliegenden Grenzwerte die Prävalenzangaben in der Literatur sehr stark variieren und zwischen 5 % und 85 % liegen. Einige Autoren, wie beispielsweise Lepage oder Roque-Fernandez wählten ihren Grenzwert nach einem von ihnen willkürlich bestimmten Perzentil und legten somit die Prävalenz von vornherein fest (Lepage et al., 2019; Roque Fernandez et al., 2022). Doch auch bei gleich gewählten Cutoffs sind Unterschiede in der Inzidenz deutlich. In der Literatur wird dies durch das Vorhandensein verschiedener Populationscharakteristika oder Stimulationsprotokolle begründet (Venetis et al., 2007, S. 353).

Das prozentuale Vorhandensein von erhöhten Progesteronwerten nach den von uns gewählten Schwellenwerten liegt in Gruppe A bei 24,3 % und in Gruppe B bei 10,7 %. Diese Werte passen in das breite Spektrum, das man der Literatur entnehmen kann.

Eine deutlich höhere Prävalenz bei einem ähnlichen Grenzwert (0,9 ng/ml), findet sich in der Studie von Martinez und Kollegen. Hier waren 52,3 % der Patientinnen von einem erhöhten Progesteronwert betroffen. Ein möglicher Grund dieser Diskrepanz könnte darin liegen, dass sie ausschließlich Zyklen, welche mit einem der beiden Agonistenprotokolle stimuliert wurden, betrachtet, während in unserem Kollektiv fast ausschließlich Antagonisten verwendet wurden (Martínez et al., 2004). Im Gegensatz dazu ermittelte Huang eine Prävalenz von 22,86 % und kommt unserem Ergebnis sehr nahe. Allerdings lag der Schwellenwert bei 1,2 ng/ml und auch

hier wurden nur Zyklen inkludiert, welche mit einem Agonisten stimuliert wurden (Huang et al., 2012).

Unser Ergebnis aus Gruppe B stimmt mit den Ergebnissen von Garg überein. Dieser wählte einen Cutoff Wert des Progesterons am Tag der Punktion von 11,6 ng/ml und konnte eine Prävalenz von 11,5 % verzeichnen (Garg, 2022).

Kritisch zu betrachten ist auch das generelle Verfahren zur Messung der Hormonwerte. Die derzeit weit verbreitete Methode zur Messung von Serumprogesteron basiert auf direkten Immunoassays. Dieses Verfahren ist für hohe, postovulatorische Serumprogesteronkonzentrationen in der mittleren Lutealphase optimiert, um einen Eisprung zu bestätigen, nicht jedoch für geringe Serumprogesteronwerte wie sie in der späten Follikelphase zu finden sind. Shankara-Narayana konnte nachweisen, dass diese Messtechnik für niedrige Serumprogesteronkonzentrationen nicht geeignet und mit hohen Fehlern belastet ist (Shankara-Narayana et al., 2016). Eine geringere Sensitivität von Immunoassay Messungen konnten auch Patton et. al. feststellen. In ihrer Untersuchung schickten sie die Blutproben an vier verschiedene Labore, die eine Messung mittels Immunoassay durchführten. Diese Ergebnisse verglichen sie mit denen einer Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie. Da es deutlich erkennbare Differenzen zwischen den Ergebnissen gab, weisen die Autoren darauf hin, dass Progesteron-Schwellenwerte, die für klinische IVF-Entscheidungen verwendet werden, mit Vorsicht zu interpretieren sind und auf der Grundlage von labor- und methodenspezifischen Daten interpretiert werden sollten (Patton et al., 2014).

5.3 Alter

Das Alter spielt eine wichtige Rolle, wenn es um die ovarielle Reserve der Frau geht. Es wird als eine der wichtigsten Determinanten in der Fortpflanzung angesehen, unabhängig davon, ob dies unter natürlichen Bedingungen oder in der assistierten Reproduktionstechnik betrachtet wird (Ludwig et al., 2015, S. 7–9).

Seit dem Jahr 2017 ist in Deutschland ein kontinuierlicher Anstieg des Durchschnittsalters von Frauen zu beobachten, die sich einer künstlichen Befruchtung unterziehen. Das Deutsche IVF-Register berichtete im Jahr 2020 ein mittleres Alter von 35,6 Jahren. Zudem konnte ein klarer altersabhängiger Rückgang der Schwangerschafts- und Geburtenraten festgestellt werden: Bei 35-jährigen Frauen lag die Schwangerschaftsrate bei 38,8 % und die Geburtenrate bei 30 %. Im Vergleich dazu betragen die Raten bei Frauen im Alter von 40 Jahren nur noch 18,9 % beziehungsweise 10,6 % pro Embryotransfer (Deutsches IVF-Register (D-I-R) e. V., 2021, S. 8).

Dies findet sich im Konsens mit den von uns ermittelten Werten. Das durchschnittliche Alter der Frauen aus Gruppe A betrug 36,3 Jahre und aus Gruppe B 32,85 Jahre. In beiden Gruppen waren die schwangeren Patientinnen durchschnittlich jünger. Die Altersdifferenz betrug in beiden Gruppen 1,7 Jahre und es konnte in beiden Fällen statistische Signifikanz ermittelt werden (Gruppe A: $p=0,021$; Gruppe B: $p=0,005$).

Auch die logistische Regression konnte das Alter als signifikante Variable zur Vorhersage einer Schwangerschaft feststellen. Je niedriger das Alter der Patientin ist, umso höher ist der Erfolg einer künstlichen Befruchtung.

5.4 BMI

Der von uns ermittelte BMI zwischen den Schwangeren und Nichtschwangeren beider Gruppen war nicht statistisch signifikant. In Gruppe A war ein kaum sichtbarer Unterschied von $0,03 \text{ kg/m}^2$ und in Gruppe B ein Unterschied $1,02 \text{ kg/m}^2$ auszumachen. Alle durchschnittlichen BMI-Werten lagen im Normbereich zwischen $20\text{-}25,0 \text{ kg/m}^2$ und galten damit als normalgewichtig. In vielen publizierten Studien kann kein signifikanter Einfluss des BMI auf einen Schwangerschaftseintritt nachgewiesen werden (Cai et al., 2011).

Einige Autoren konnten nachweisen, dass die Schwangerschaftsrate signifikant schlechter wurde, wenn Patientinnen einer IVF-Behandlung als adipös galten und dementsprechend einen BMI über 25 kg/m^2 aufwiesen (Loveland et al., 2001; Sermondade et al., 2019). Da unsere Patientinnen durchschnittlich ein Normgewicht besaßen, ist das Ergebnis im Einklang mit der aktuellen Studienlage und dem Einfluss des BMI auf den Erfolg einer Kinderwunschbehandlung.

5.5 Eizelldaten

In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass erhöhte Serumprogesteronwerte in der späten Follikelphase mit einer gesteigerten Anzahl punktierter Eizellen einhergehen.

Wir konnten für beide Gruppen für das jeweilige Gesamtkollektiv eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Serumprogesteronwert und der Anzahl gewonnener Eizellen ermitteln. Ein höherer Hormonwert wird positiv mit der Anzahl punktierter Eizellen assoziiert (Gruppe A: $p<0,001$; Gruppe B: $p<0,001$). In Gruppe A entnahm man den Frauen ohne PE $10,06 \pm 6,00$ und mit PE $11,85 \pm 6,27$ Eizellen, während es in Gruppe B $15,19 \pm 6,02$ bzw. $19,88 \pm 6,15$ Eizellen waren. Die Differenz zwischen den Patientinnen mit und ohne PE führte nur in Gruppe B zu statistischer Signifikanz ($p<0,001$). Auch die Unterteilung der Punktionsgruppe in Perzentile, führte zu statistischen Signifikanzen in der Zahl der

gewonnenen Eizellen zwischen Gruppe 1 und 3 ($p= 0,001$), Gruppe 1 und 4 ($p> 0,001$), sowie Gruppe 2 und 4 ($p= 0,005$).

Diese Ergebnisse entsprechen einigen anderen Studien, die ebenfalls eine positive Korrelation zwischen den entnommenen Eizellen und dem Serumprogesteronwert am Tag der hCG-Gabe ausfindig machen konnten (Bu et al., 2014; Huang et al., 2012; Racca et al., 2018; Ubaldi et al., 1996; Venetis et al., 2007).

Zudem steht unsere Auswertung im Einklang mit der von Park veröffentlichten Studie aus dem Jahr 2015. In dieser konnte anhand von 330 analysierten Zyklen eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen dem Progesteronspiegel und der Anzahl der gewonnenen Eizellen nachgewiesen werden (Park et al., 2015).

Ebenfalls konsistent mit unseren Ergebnissen sind die Befunde von Venetis. In einer 2007 veröffentlichten Metaanalyse, in der vier Studien zu Serumprogesteronwerten am Tag der hCG-Gabe berücksichtigt wurden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Zahl der punktierten Eizellen zwischen Patientinnen mit und ohne Progesteronerhöhung. (WMD: 1,87, 95%-KI: -0,007 – 3,87; $p = 0,06$) (Venetis et al., 2007).

Im Gegensatz zu Venetis konnte Racca in einer später veröffentlichten Studie zeigen, dass es einen statistisch signifikanten Zusammenhang gibt. Auch er untersuchte den Tag der hCG-Gabe und sein Kollektiv teilte er in drei Intervallgruppen nach ihrem Progesteronwert wie folgt ein: Gruppe 1: $\leq 0,5$ ng/ml, Gruppe 2: 0,5-1,49 ng/ml, Gruppe 3: $\geq 1,5$ ng/ml. Er beobachtete einen signifikanten Anstieg von 5 auf 7 bzw. 7 auf 10 gewonnenen Oozyten in einer Kohorte von insgesamt 3.400 Zyklen (Racca et al., 2018).

In Nayaks Veröffentlichung, in der er die Serumprogesteronwerte des Punctionstags genauer untersuchte, konnte ebenfalls eine signifikante Differenz der gewonnenen Eizellen im Falle eines Progesteronanstiegs festgestellt werden. Patientinnen ohne PE wurden im Schnitt 11,27 Eizellen entnommen, während es bei Patientinnen mit PE 18,33 Eizellen waren. Außerdem erhielten die Patientinnen ausschließlich Antagonisten als Stimulationsmedikament (Nayak et al., 2014).

Eine weitere Studie befasste sich mit der Anzahl gewonnener Eizellen am Tag der Punction: Tulic beobachtete einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Serumprogesteronwertgruppen. Sein bestimmter Grenzwert lag jedoch bei 2 ng/ml und liegt damit deutlich niedriger als unserer (Tulic et al., 2020). Dementsprechend ist seine Studie mit unserer nur gering vergleichbar, gibt jedoch Hinweise auf einen positiven Einfluss von Progesteron auf die Anzahl punktierter Eizellen.

Oozyten- und Embryonenqualität

Die Befruchtungsrate berechnet sich aus der Anzahl fertilisierter Eizellen geteilt durch die Anzahl gewonnener Eizellen. In Gruppe A beträgt sie im Mittel 72 % und in Gruppe B 67 %. Dies passt zu den in der Literatur angegebenen Raten von 60-80%.

Im Median war die Befruchtungsrate der Gruppe A zwischen Schwangeren und Nichtschwangeren mit 71 % gleich. Zu demselben Ergebnis kommen wir, wenn wir Gruppe A nach der Progesteronwerterhöhung einteilen: 71 % in beiden Untergruppen. Es konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Daraus erschließt sich, dass die Eizellqualität unter erhöhten Progesteronwerten nicht leidet. Dies ist auch im Einklang mit Baldini. Er erreichte bei den Patientinnen ohne PE eine Befruchtungsrate von 80 % und bei den Patientinnen ohne PE 78,87 %, ebenfalls nicht signifikant (Baldini et al., 2018). Ebenfalls keinen Unterschied zwischen einer Progesteronwerterhöhung und der Fertilisierungsrate stellte Melo fest. In seiner Studie konnten 69,2 % der Eizellen von Patientinnen ohne PE vs. 68,2 % von Patientinnen mit PE befruchtet werden (Melo et al., 2006, S. 1505). Auch Racca, welche ihre Studienkohorte in 3 Intervalle abhängig vom Progesteronwert einteilte, konnte zwischen keiner der Gruppen eine statistische Signifikanz der Fertilisierungsrate beobachten. Patientinnen mit einem Progesteronwert von $\leq 0,5$ ng/ml erreichten die höchste Rate von 82,1%, gefolgt von Patientinnen mit einem Progesteronwert von 0,51-1,49 ng/ml und 79,9 %. Die Gruppe mit den höchsten Progesteronwerten von $> 1,5$ ng/ml erreichte die geringste Rate von 78 % (Racca et al., 2018).

Den Schwangeren aus Gruppe A wurden durchschnittlich 1,73 ideale Embryonen transferiert, während es bei den nicht Schwangeren nur 1,18 Embryonen waren. Diese Differenz wies statistische Signifikanz mittleren Effekts auf. Der Einfluss der Embryonenqualität zeigt sich auch in unserem Resultat, dass bei den Schwangeren aus Gruppe A immer mindestens ein idealer Embryo, niemals null, eingesetzt wurden. Bei den Nichtschwangeren wurde in 24,8 % der Transfers kein idealer Embryo eingesetzt. Außerdem ließen sich die Nichtschwangeren in 14,9 % aller Transfers sogar drei Embryonen einsetzen. Schaut man jedoch auf die Häufigkeit eines Transfers von 3 idealen Embryonen, so war dies nur bei einem Transfer (0,8 %) der Fall. Diese Ergebnisse unterstützen die Aussage, dass die Qualität der Embryonen einen Einfluss auf die Schwangerschaftsrate hat. Betrachten wir nun die Einteilung nach einer Progesteronwerterhöhung, so fällt auf, dass Patientinnen mit PE sich durchschnittlich 1,9 Embryonen haben einsetzen lassen, davon aber nur durchschnittlich nur 1,18 Embryonen eine ideale Qualität besaßen. Patientinnen ohne PE ließen sich ähnlich viele (1,91 Embryonen) einsetzen. Allerdings waren es davon im Mittel 1,73 ideale Embryonen. Diese Differenz konnte jedoch keine statistische Signifikanz aufweisen. Dieses Ergebnis wird unterstützt von Baldini. In seiner Untersuchung wiesen Patientinnen mit PE eine Rate von Embryonen mit Topqualität

von 35,2 % auf, während es in der Vergleichsgruppe 32,5 % waren. Patientinnen mit PE wiesen also geringere Embryoqualitäten auf, jedoch war auch dies nicht signifikant (Baldini et al., 2018).

Ein ähnliches Ergebnis lieferte Huang im Jahr 2016. Er umfasste in seiner Studie retrospektiv 4.236 Zyklen extrakorporaler Befruchtung und versuchte festzustellen, ob ein erhöhter Progesteronspiegel mit nachteiligen Ergebnissen in Bezug auf Embryonen höchster Qualität (TQE) verbunden ist. Die Ergebnisse zeigten, dass die TQE-Rate signifikant mit dem Progesteronspiegel am Tag der Auslösung durch hCG korrelierte ($p = 0,009$). Wenn der Serumprogesteronspiegel im Bereich von 2,0–2,5 ng/ml lag, war die Rate der Embryonen bester Qualität signifikant niedriger als wenn der Progesteronspiegel $< 1,0$ ng/ml betrug (Huang et al., 2016). Allerdings zeigt diese Studie auch, dass die Embryonenqualitätsrate erst bei stark erhöhten Werten von über 2ng/ml signifikant wird. Dieser Wert liegt deutlich höher als der von uns gewählte Grenzwert.

Der Vergleich von Embryoqualitäten wurde erschwert durch die vielen unterschiedlichen Bewertungssysteme, die in der Literatur eingesetzt werden. Daher kann man die Ergebnisse nicht 1:1 miteinander vergleichen, sondern muss größtenteils die Schlussfolgerungen der jeweiligen Studien nutzen.

Ähnlich der Gruppe A, wurde auch in Gruppe B ein statistisch signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Anzahl idealer transferierter Embryonen zwischen den Schwangeren und Nichtschwangeren gefunden ($p < 0,001$). Den Nichtschwangeren wurde im Mittel 0,5 ideale Embryonen weniger transferiert als den Schwangeren. Auch in Gruppe B wurden deutlich häufiger 0 ideale Embryonen bei den nicht schwanger gewordenen Patientinnen eingesetzt als in der Vergleichsgruppe (14,7 % vs. 2 %). Zudem verzeichnen die schwanger gewordenen Frauen in 84 %, zwei ideale Embryonen. Diese Ergebnisse spiegeln eine Wichtigkeit der Embryoqualität auf das Eintreten einer Schwangerschaft wider.

Betrachten wir nun die Befruchtungsraten der Gruppe B in Bezug auf das Vorhandensein einer Progesteronwerterhöhung, so stellen wir fest, dass die Patientinnengruppe mit PE eine höhere Fertilisierungsrate von 74 % vs. 67 % aufwies. Eine mögliche Erklärung findet sich hier in Bezug auf das Alter, denn die Patientinnen mit PE waren durchschnittlich 1,3 Jahre jünger. Zudem gilt, je älter eine Frau ist, umso schlechtere Eizellqualitäten sind zu erwarten, was sich möglicherweise auch auf die Fertilisierungsrate auswirkt. Außerdem zeigten diese Patientinnen eine durchschnittlich längere Kultivierungsdauer, was ebenfalls zu einer höheren Fertilisationsrate beitragen könnte.

Schauen wir uns die Anzahl der ideal transferierten Embryonen an, so stellen wir fest, dass die Verteilung zwischen den Patientinnen mit und ohne PE ähnlich ist. Es konnte kein

statistisch signifikanter Zusammenhang ermittelt werden. Unterschiede sind bei den Transfers von 0 oder 3 idealen Embryos zu sehen. Frauen mit PE haben häufiger keine idealen Embryonen eingesetzt bekommen und nie drei ideale (8,8 % vs. 15,4 %; 3,7 % vs. 0 %). Wir schließen aus diesen Ergebnissen, dass die Embryoqualitäten zwischen den Gruppen ähnlich sind.

Es konnte keine Studie gefunden werden, welche sich mit einer Progesteronwerterhöhung am Tag der Punktion und den Embryoqualitäten beschäftigt. Eine Einordnung in die Literatur war daher nicht möglich.

Lahoud und Pouya verglichen in ihren Studien die Lebendgeburtenrate von kryokonservierten Embryonen. Sie unterschieden zwischen Embryonen, die aus Zyklen mit vorzeitigem Progesteronanstieg stammten mit denen, die aus Zyklen ohne PE gewonnen wurden. Sie konnten keine unterschiedlichen Lebendgeburtenraten feststellen (Lahoud et al., 2012; Pouya et al., 2021).

Mit unseren Ergebnissen in Einklang steht auch die retrospektive Studie von Wang und Kollegen. Diese untersuchten 675 IVF/ICSI-Zyklen einer „freeze-all“-Strategie, ob ein vorzeitiger Anstieg des Progesteronspiegels am Tag der hCG-Gabe Auswirkungen auf den Behandlungserfolg hat. Dabei zeigte sich, dass Patientinnen mit PE ($\geq 1,5$ ng/mL) signifikant mehr reife Follikel und Eizellen aufwiesen. Trotz des erhöhten Progesterons blieben Embryoqualität und Schwangerschaftsraten vergleichbar zu jenen ohne PE. Die Studie kommt zu dem Schluss, dass PE bei eingefrorenen Embryonen nicht nachteilig ist und im Gegenteil mit besseren Ergebnissen einhergehen kann (Wang et al., 2024, S. 7–8).

Angesichts der genannten Aspekte scheinen die Effekte der Progesteronwerterhöhung weniger die Embryoqualität zu betreffen, jedoch aber die Schwangerschaftsraten negativ zu beeinflussen. Einige Autoren vermuten einen negativen Effekt auf das Endometrium und eine damit hergehende negative Beeinflussung des endometrialen Einnistungsfenster, sodass es zu einem Implantationsversagen des Embryos kommt (Bosch et al., 2010; Labarta et al., 2011). Als Grund dafür nennen Untersucher die Wirkweise des Progesterons. Dieses beeinflusst die Differenzierung der Epithel- und Stromakompartimente des Endometriums, was letztlich zur Ausbildung des sekretorischen Endometriums führt. In der mittleren Lutealphase, die durch einen erhöhten Progesteronspiegel gekennzeichnet ist, erreicht das sekretorische Endometrium seine maximale Empfänglichkeit für die Einnistung des Embryos (Achache & Revel, 2006, S. 731–732; Martín et al., 2002, S. 132–133).

Es wird vermutet, dass erhöhte Progesteronwerte in der Lutealphase zu einer Asynchronität zwischen dem Embryo und Endometrium führt. Die Gebärmutter Schleimhaut ist in diesen Fällen nicht mehr aufnahmefähig und es kommt zu einem Implantationsversagen (van

Vaerenbergh et al., 2011, S. 269). Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Coughlan et al. untersuchte den Verlauf des Progesteronanstiegs nach Auslösung der finalen Eizellreifung mittels hCG-Trigger. Bei allen Patientinnen wurden zu definierten Zeitpunkten zusätzliche Blutproben entnommen: unmittelbar vor der Verabreichung von hCG sowie 1 Stunde, 2 Stunden und 36 Stunden danach (Zeitpunkt der Eizellentnahme). Zur Modellierung der Progesteronkonzentrationen im Zeitraum zwischen der 2-Stunden-Probe und der Eizellentnahme wurde ein Vorhersagemodell auf Basis der Gompertz-Kurve eingesetzt. Mithilfe dieses Modells konnte ein sehr früher und signifikanter Anstieg der Serumprogesteronwerte nach dem hCG-Trigger nachgewiesen werden. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass das Endometrium in einem Stimulationszyklus einem raschen Progesteronanstieg ausgesetzt ist, der im natürlichen Zyklus erst zu einem späteren Zeitpunkt erfolgt (Coughlan et al., 2022, S. 1095).

Van Vaerenberg und seine Mitarbeitenden konnten erstmals zeigen, dass Progesteronwerte von über 1,5 ng/ml am Tag der hCG-Gabe zu deutlichen Veränderungen im Genexpressionsprofil des Endometriums führen. In der Studie wurden die Patientinnen basierend auf ihren Progesteronwerten in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe A ($\leq 0,9$ ng/ml), Gruppe B (1–1,5 ng/ml) und Gruppe C ($> 1,5$ ng/ml). Diese Einteilung entspricht den Schwellenwerten, die auch in unserer Arbeit verwendet wurden. Die höchste Schwangerschaftsrate wurde in der Gruppe mit den geringsten Progesteronwerten erzielt. Sie lag bei 66,6 %. Zudem zeigte die histologische Analyse der Gebärmutter Schleimhautproben eine zeitlich um zwei Tage vorverlagerte Reifung. In Gruppe B sank die Schwangerschaftsrate auf 33,3 %, und die histologische Einstufung des Endometriums lag durchschnittlich bei +2,7 Tagen. In Gruppe C konnte keine Schwangerschaft erzielt werden, und die Schleimhaut zeigte eine noch deutlichere Reifung mit einer durchschnittlichen histologischen Datierung von etwa +4 Tagen. Obwohl die Unterschiede zwischen Gruppe A und B erkennbar sind, erreichten sie keine statistische Signifikanz. Der Unterschied zwischen Gruppe B und Gruppe C erwies sich jedoch als statistisch signifikant. Zu berücksichtigen ist hierbei allerdings die sehr geringe Fallzahl der Studie ($n = 14$), was die Aussagekraft einschränkt (van Vaerenbergh et al., 2011, S. 266–269). Dieses Ergebnis wird unterstützt durch die Studie von Labarta und Kollegen. Sie zeigten, dass sich die Genexpressionsprofile der Gebärmutter Schleimhautproben, welche am Tag des Embryonentransfers genommen wurden, zwischen Frauen mit erhöhten Progesteronspiegeln von über 1,5 ng/ml deutlich von denen mit Progesteronwerten unter 1,5 ng/ml unterscheiden (Labarta et al., 2011).

Gesamtstimulationsdosis an Gonadotropinen

In Gruppe A konnten wir eine positive, statistisch signifikante Korrelation des Serumprogesterons mit der verwendeten Gesamtstimulationsdosis an Gonadotropinen

ermitteln. In Gruppe B war dies jedoch nicht der Fall. (Gruppe A: $r = 0.237$, $p = 0.002$; Gruppe B: $r = 0.018$, $p = 0.778$). Zudem verzeichneten wir signifikant erhöhte Gonadotropinwerte der Nichtschwangeren aus Gruppe A ($p = 0.019$). Ebenfalls statistisch signifikant war in Gruppe A der Unterschied an eingesetzten Gonadotropinen zwischen den Patientinnen mit und ohne PE ($p = 0.015$). Ebenso war die Stimulationsdauer von 9 vs. 10 Tagen bei Studienteilnehmerinnen mit PE von signifikantem Unterschied ($p = 0.010$).

Eine Vielzahl an Autoren (Bosch et al., 2010; Fanchin et al., 1997; Kiliçdag et al., 2010; Racca et al., 2018; Xu et al., 2012) stellte ebenso einen höheren Verbrauch an Gonadotropinen am Tag der hCG-Gabe bei Patientinnen mit PE fest.

Das Ergebnis eines signifikant erhöhten Gonadotropinverbrauchs in Patientinnengruppen mit erhöhten Progesteronwerten wird ebenfalls unterstützt durch die Studie von Kiliçdag. Er und seine Kollegen analysierten insgesamt 945 Zyklen, wovon 145 in die Gruppe mit einem erhöhten Progesteronwert fielen. Der Grenzwert lag bei 1,1 ng/ml. Patientinnen ohne erhöhten Progesteronwert wiesen eine durchschnittliche Gesamtdosis von $2298,9 \pm 958,3$ IU auf, während die Patientinnen ohne PE auf einen Gesamtverbrauch von $2627,2 \pm 992,7$ IU kamen; $p < 0,001$ (Kiliçdag et al., 2010).

Unterstützt wird unser Ergebnis auch durch Fanchin. Er wählte einen Grenzwert von 0,9 ng/ml, der dem von uns ausgewählten sehr ähnlich ist. In seiner Studie untersuchte er 106 Zyklen, welche mit hMG stimuliert wurden. Frauen, welche einen erhöhten Progesteronwert am Tag der Auslösung verzeichneten, benötigten eine signifikant höhere Gonadotropindosis (Fanchin et al., 1996).

Ein ähnliches Ergebnis erhielten Bosch et al., die in einer prospektiven Studie einen Grenzwert von 1,2 ng/ml verwendeten, um einen erhöhten Progesteronspiegel zu definieren. Die Ergebnisse dieser Studie stützen zudem die Hypothese, dass eine verstärkte FSH-Stimulation zur Erhöhung des Progesteronspiegels beiträgt, da bei Patientinnen mit erhöhtem Progesteronwert sowohl höhere Gonadotropindosen als auch eine längere Stimulationsdauer festgestellt wurden (Bosch et al., 2003).

Außerdem stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit einer Studie von Filicori. Dort wurde die Studiengruppe auf den Einfluss verschiedener Stimulationsmedikamente untersucht und es konnte eine positive Korrelation zwischen den Progesteronwerten und der Gesamtdosis an FSH festgestellt werden (Filicori et al., 2002).

Gegen unsere Resultate sprechen die Ergebnisse von Racca et al., in dessen Studie die Patientinnen in 3 Intervallgruppen ($\leq 0,5$ ng/ml; $0,51-1,49$ ng/ml, $\geq 1,5$ ng /ml) eingeteilt wurden. Keine dieser Gruppen konnte einen statistisch signifikanten Unterschied aufweisen (Racca et al., 2018).

Auch Venetis erreichte gegensätzliche Ergebnisse in seiner großen Metaanalyse. Hinsichtlich der für die Stimulation der Eierstöcke erforderlichen Gesamtdosis an FSH wurden 28 Datensätze analysiert. Die Mittelwertdifferenzen waren in zwei der fünf PE-Grenzwertgruppen statistisch nicht signifikant (0,8–1,1 ng/ml und 1,2–1,4 ng/ml). In der erstgenannten Gruppe liegt auch unser Grenzwert. Die verbleibenden drei PE-Grenzwertgruppen zeigte jedoch, dass bei Vorliegen einer PE eine erhöhte Anzahl von FSH-Ampullen für die Stimulation der Eierstöcke erforderlich war (Venetis et al., 2013).

In Gruppe B konnten wir weder eine Korrelation zwischen dem Progesteronwert und der Stimulationsdosis noch einen Zusammenhang zwischen der Gesamtdosis verwendeter Gonadotropine und dem Eintreten einer Schwangerschaft oder einem erhöhten Progesteronwert beobachten. Auch in Bezug auf die Stimulationsdauer konnte kein Zusammenhang ausgemacht werden.

Dies ist im Konsens mit den Ergebnissen von Garg. Er ermittelte eine Gesamtstimulationsdosis von durchschnittlich 1575 IU und 8,5 Tagen Stimulation bei Patientinnen ohne PE, während Patientinnen mit PE 1700 IU benötigten und 8,88 Tage lang stimuliert wurden. Bei beiden Variablen konnte er keine Signifikanz ermitteln (Garg, 2022). Ähnlich wie wir (n=26) hatte Garg eine nur sehr geringe Fallzahl von 32 Zyklen in der Gruppe mit erhöhten Progesteronwerten. Dies könnte sich in den nicht eindeutigen Ergebnissen widerspiegeln. Alle anderen uns vorliegenden Studien, die sich mit dem Punktionsstag näher beschäftigten, untersuchten weder die Variable der Gesamtstimulationsdosis noch die Stimulationsdauer, weshalb wir hier keine weiteren Vergleiche ziehen können.

Östradiolwerte

In Gruppe A stellten wir einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Serumöstradiol- und dem Serumprogesteronwert fest. Erhöhte Serumöstradiolwerte korrelierten positiv mit einem steigenden Serumprogesteronwert (n= 167, Spearman's $\rho = 0.524$, $p < 0.001$). Zudem ermittelten wir, dass Frauen aus Gruppe A ohne PE eine durchschnittliche Östradiolkonzentration von 1535,99 pg/ml hatten. Vergleichsweise lag dieser Wert bei den Patientinnen mit PE bei 1955,46 pg/ml und damit höher.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Befunden mehrerer weiterer Studien. So konnten Li und Kollegen ebenfalls einen statistisch signifikanten Anstieg der Serumöstradiolspiegel bei Patientinnen mit erhöhter Progesteronkonzentration nachweisen. Im Gegensatz zu uns wählten sie allerdings einen höheren Grenzwert von 1,2 ng/ml (Li et al., 2008).

Des Weiteren wird das Resultat auch von der großen Metaanalyse von Venetis aus dem Jahr 2013 bestätigt. In seiner Veröffentlichung standen zu dieser Variable 32 Datensätze zur Verfügung. Die E2-Werte am Tag der hCG-Gabe waren bei Frauen mit PE im Vergleich zu

Frauen ohne PE erhöht. Dieser Unterschied war in drei von vier PE-Grenzwertgruppen statistisch signifikant, darunter auch die Gruppe mit Progesteronwerten von 0,8–1,1 ng/ml (Venetis et al., 2013).

In Gruppe B konnten wir keine statistischen Signifikanzen ausmachen. Zu beachten gilt, dass wir nur mit einer geringen Fallzahl aufgrund vieler fehlender Werte rechnen konnten (n= 62 ohne PE vs. n= 8 mit PE). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der bisher veröffentlichten Literatur, die sich mit dem Tag der Punktion als Zeitpunkt der Progesteronwertbestimmung befasst.

Garg, der ebenfalls den Messpunkt am Tag der Punktion untersuchte, kam bei ähnlich gewähltem Grenzwert (11,6 ng/ml) zum gleichen Ergebnis. Auch er konnte keine statistische Signifikanz nachweisen (Garg, 2022). Diese Bilanz zog auch Niu, der keinen Zusammenhang zwischen den Östradiolwerten am Tag des hCG-Triggers und erhöhten Progesteronwerten ermitteln konnte (Niu et al., 2008). Im Gegensatz zu uns, verwendete Tulic Östradiolwerte, welche am Tag der Punktion genommen wurden. Doch auch er konnte keine Signifikanz beobachten (Tulic et al., 2020).

Bosch zeigte in seiner veröffentlichten Studie, dass ein erhöhter Progesteronspiegel am Tag der hCG-Gabe statistisch signifikant mit einem gesteigerten FSH-Verbrauch, erhöhten Serumöstradiolwerten sowie einer größeren Anzahl punktierter Eizellen assoziiert ist. Er führt diesen Zusammenhang auf eine intensive FSH-Stimulation zurück, die eine gesteigerte steroidogene Aktivität der Granulosazellen induziert (Bosch et al., 2003). Unterstützt wird diese Aussage durch die Beobachtung einer positiven Korrelation zwischen den Progesteronspiegeln in der Follikelphase und der verabreichten FSH-Dosis (Filicori et al., 2002), sowie mit einer positiven Korrelation zirkulierender FSH-Konzentrationen (Adonakis et al., 1998). In Übereinstimmung mit dieser Beobachtung wurden höhere Serumprogesteronspiegel mit einer stärkeren FSH-Verabreichung sowohl im langen GnRH-Agonisten-Protokoll (Andersen et al., 2004), als auch im GnRH-Antagonisten-Zyklus in Zusammenhang gebracht (Bosch et al., 2005).

Den erhöhten Progesteronwert begründet Bosch wie folgt: Indem FSH auf Granulosazellen wirkt, fördert es die Umwandlung von Cholesterin in Progesteron, welches an die Thekazellen weitergeleitet wird und unter dem Einfluss von LH in Androgene umgewandelt wird. Die Androgene werden dann an die Granulosazellen weitergeleitet, wo sie in Östradiol umgewandelt werden. Daher ist in einem Eierstock mit mehreren Follikeln, die durch hohe FSH-Konzentrationen stimuliert werden, mit einer größeren Progesteronproduktion zu rechnen, als bei einem einzelnen Follikel in der normalen mittleren Follikelphase. Dies gilt insbesondere dann, wenn die FSH-Wirkung nicht durch die LH-Aktivität ausgeglichen wird (Bosch et al., 2010).

Eine mögliche Folge des Progesteronanstiegs wird darin vermutet, dass Progesteron das Potenzial hat, die Gebärmutterschleimhaut voranzutreiben, ohne den Embryo zu beeinflussen, sodass ein Zustand der Asynchronität zwischen Embryo- und Endometrium entsteht. Es kann vermutet werden, dass Wechselwirkungen mit notwendigen Rezeptoren für die Implantation stattfinden und so das endometriale Fenster der Konzeption verschoben bzw. beeinflusst wird (Bosch et al., 2010, S. 2089). Dies kann wiederum zu einer verringerten Wahrscheinlichkeit der Implantation (Bourgain & Devroey, 2003, S. 519–520) und folglich zu einer verringerten Schwangerschaftsrate führen (Bosch et al., 2010, S. 2089).

5.6 Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten

Die errechnete Schwangerschaftsrate pro Zyklus liegt in der Gesamtgruppe A bei 28,4 %. Etwas höher fiel die Schwangerschaftsrate im aktuellen Jahrbuch 2022 des DIR mit 30,7 % aus (Deutsches IVF-Register (D·I·R) e. V., 2023, S. 8). Unser Resultat ähnelt dem einer Studie von Azem, welche einen ähnlichen, willkürlich bestimmten Grenzwert auf 0,9 ng/ml legte und mit 201 Zyklen auch eine ähnlich große Fallzahl behandelte. Die Schwangerschaftsrate der Gesamtkohorte beträgt 27,6 % (Azem et al., 2009).

Betrachten wir nun die Patientinnen ohne PE aus Gruppe A, so kommen wir dem Ergebnis des DIR sehr nahe. Unsere Schwangerschaftsrate ist in dieser Untergruppe auf 31,3 % gestiegen. Zwar war die Differenz zwischen den p-Werten mit $p = 0,168$ statistisch nicht signifikant, jedoch erkennt man eine deutliche Tendenz, dass erhöhte Serumprogesteronwerte einen scheinbar negativen Einfluss auf das Therapieoutcome haben.

Dies ist im Einklang mit einer Metaanalyse von Venetis et al., in welcher er und seine Kollegen insgesamt 12 Studien mit insgesamt 2.733 Patienten analysierten. In den eingeschlossenen Studien gab es eine Fallzahl von 29 bis 911 Patienten. Der Grenzwert für eine Progesteronwerterhöhung aller eingeschlossenen Studien lag im Bereich von 0,9-1-2 ng/ml, wovon acht einen Grenzwert von 0,9 ng/ml nutzten.

In neun der analysierten Studien wurde der Schwellenwert nach eigenem Ermessen festgelegt, während drei Studien den Grenzwert mit Hilfe einer ROC-Kurvenanalyse ermittelten. In der Mehrzahl der analysierten Studien ($n = 9$) konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem Progesteronanstieg am Tag der hCG-Gabe und der Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft festgestellt werden. Für die Metaanalyse konnten lediglich fünf der insgesamt zwölf Studien berücksichtigt werden, da nur diese eine klinische Schwangerschaft eindeutig definierten. Zwar zeigte sich eine höhere Rate klinischer Schwangerschaften bei Patientinnen mit erhöhtem Progesteronspiegel, dieser Unterschied war jedoch im Vergleich zu Patientinnen ohne Progesteronanstieg nicht statistisch signifikant. (OR: 0,75, 95 %-KI: 0,53–1,06; $p = 0,10$) (Venetis et al., 2007).

Vergleichen wir unser Ergebnis mit einer Studie von Papanikolaou, welcher einen ähnlichen Grenzwert und Kulturtag der Embryonen ins Auge fasste, so erreichten wir eine geringere Schwangerschaftsrate. Er konnte bei einem Transfer an Kulturtag 3 und einem Progesteronwert zwischen 0,74-0,9 ng/ml zu 34,0 % eine Schwangerschaft nachweisen. An Kulturtag 5 und einem Progesteronwertintervall von 0,68-0,99 ng/ml wurde eine noch höhere Rate von 39,5 % erreicht. Jedoch ist seine Fallzahl mit ca. 50 Zyklen und auch das durchschnittliche Alter der Patientinnen (30,3-31,9 Jahren) deutlich geringer. Außerdem schloss er Patientinnen, die älter als 36 Jahre waren, aus (Papanikolaou et al., 2009). Unser Durchschnittsalter dieser Gruppe betrug 36,3 Jahre und die älteste in die Studie eingeschlossene Patientin war zum Therapiezeitpunkt bereits 45 Jahre alt. Wie bereits erwähnt, hat das weibliche Alter einen großen Einfluss auf eine erfolgreiche Kinderwunschbehandlung und trägt womöglich auch zu den hohen Schwangerschaftsraten bei Papanikolaou bei.

In unserer Gruppe der Frauen mit PE fiel die Schwangerschaftsrate merklich ab, auf 19,5 %. Azem et al. erreichte eine noch geringere Rate von 16,4 %. Allerdings fand der Embryonentransfer bereits nach 48-72 h statt und nicht wie bei uns im Mittel nach 96 h. Einem Transfer im Blastozystenstadium, welches meist an Kulturtag 4-5 erreicht ist, wird eine höhere Schwangerschafts- und Geburtenrate zugesprochen (Glujovsky et al., 2016) und könnte bei Azem et al. zu einer geringeren Schwangerschaftsrate bei gleichzeitig erhöhten Progesteronwerten geführt haben (Azem et al., 2009).

In einer retrospektiven Analyse von mehr als 4.000 Zyklen konnte Bosch feststellen, dass ein Anstieg des Serumprogesterons die Schwangerschaftsrate negativ beeinflusst. Der von ihm festgelegte Grenzwert lag bei 1,5 ng/ml und als Untersuchungszeitpunkt wählte er den Tag der Auslösung mittels hCG. Patientinnen ohne frühzeitig feststellbaren Progesteronanstieg erreichten eine Schwangerschaftsrate von 31,0 %, während nur 19,1% der Patientinnen mit PE schwanger wurden ($p=0.00006$, OR 0,53, 95 %-KI 0,38–0,72) (Bosch et al., 2010).

Nur wenige Studien liefern Hinweise von erhöhten Serumprogesteronwerten und einen positiven Therapieoutcome (Urman et al., 1999).

Zusammenfassend beobachten wir einen negativen Effekt auf klinische Schwangerschaftsraten beim Anstieg des Serumprogesterons, wenn auch nicht von statistischer Signifikanz.

Deutlich höher liegt die von uns ermittelte Schwangerschaftsrate in Gruppe B mit 41,2 %. Zu beachten ist, dass die Patientinnen ein durchschnittliches Alter von 32,85 Jahren hatten und damit deutlich jünger waren als die Patientinnen in Gruppe A. Laut dem DIR Jahrbuch 2022 werden 30-34-jährige Patientinnen zu 44,8 % schwanger, während 40-jährige nur in 27,9 %

der Fälle mit einer Schwangerschaft rechnen können (Deutsches IVF-Register (D·I·R) e. V., 2023, S. 26).

Unser Ergebnis wird auch unterstützt durch die Resultate von Adebayo et al., der in seiner aktuellen Studie aus 2022 multiple Altersspannen in Bezug auf das Eintreten einer Schwangerschaft von Patientinnen untersuchte. Die Bandbreite lag zwischen 26 und 43 Jahren (Durchschnittsalter $33,9 \pm 2,41$ Jahre). Die klinische Schwangerschaftsrate für Frauen unter 30 Jahren betrug 69,4 %, während die Schwangerschaftsrate für Patientinnen im Alter von 30–34 Jahren, 35–39 Jahren und 40–43 Jahren 52,6 %, 24,7 % und 9,4 % betrug. Das Schwangerschaftsergebnis sinkt in der Gruppe der über 30-Jährigen, und wird ab dem 34. Lebensjahr statistisch signifikant (Adebayo et al., 2022).

Der Vergleich der Schwangerschaftsraten im Hinblick auf erhöhte Progesteronwerte ist sichtbar (41,5 % bei PE vs. 38,5 % ohne PE), auch wenn der Unterschied nur gering und nicht statistisch signifikant ist. Zu beachten gilt, dass die Fallzahl der Patientinnen mit PE deutlich geringer war und das Ergebnis daher weniger aussagekräftig ist. Bisher gibt es nur wenige Studien, die sich mit dem Serumprogesteronwert zum Zeitpunkt der Punktion beschäftigen.

In einer 2008 von Niu et al. veröffentlichten Studie wurden 289 Zyklen, deren Progesteronwerte am Tag der Punktion bestimmt wurden, auf das Eintreten einer Schwangerschaft untersucht. Der Grenzwert für erhöhte Progesteronwerte lag wie bei uns bei 11,7 ng/ml, wurde jedoch über eine ROC-Analyse ermittelt. Im Vordergrund von Nius ROC-Kurve stand die Vorhersage von vier oder mehr lebensfähigen Embryonen in Abhängigkeit des Progesteronwertes am Tag der Eizellentnahme und nicht das Eintreten einer Schwangerschaft. Der Embryonentransfer erfolgte an Tag 3. Gruppe 1 ($P < 11,7$ ng/ml) erreichte eine Schwangerschaftsrate von 39,4 % und Gruppe 2 ($P \geq 11,7$ ng/ml) 31,6 %. Diese Differenz konnte keine statistische Signifikanz erreichen. Dies ist im Einklang mit unserem Ergebnis. Allerdings fand der Embryotransfer früher statt. Dies könnte die geringere Schwangerschaftsrate begründen (Niu et al., 2008).

Obwohl die Autoren Nayak et al. einen ähnlichen Schwellenwert (12 ng/ml) wählten, kamen sie zu einem anderen Ergebnis: Ein Progesteronwert von über 12 ng/ml konnte statistisch signifikant das Eintreten einer Schwangerschaft negativ beeinflussen. In ihrer Studie wurden die Daten anhand des Progesteronwertes in acht gleichmäßige Perzentile unterteilt: 0–1,9 ng/ml; 2–3,9 ng/ml; 4–5,9 ng/ml; 6–7,9 ng/ml; 8–9,9 ng/ml; 10–11,9 ng/ml; 12–13,9 ng/ml und 14–15,9 ng/ml. Die Progesteronwerte am Tag der Eizellentnahme stehen im umgekehrten Zusammenhang zu der Schwangerschaftsrate. Mit steigendem Progesteronspiegel sanken die Schwangerschaftsraten. Der stärkste Rückgang der Schwangerschaftsraten wurde erreicht, sobald die p-Werte über 12 ng/ml lagen, was darauf hindeutet, dass dies ein klinisch wichtiger Wert sein könnte, ab dem eine Schwangerschaft weniger wahrscheinlich ist. Die

Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft fiel hier von 38,64 % auf 20,0 % ab (Nayak et al., 2014).

Unsere ermittelte Schwangerschaftsrate ohne PE von 41,5 % kommt der von Nayak sehr nahe. Auch hier ist zu beachten, dass das durchschnittliche Alter höher lag und bereits an Tag 3 der Embryotransfer stattfand. Allerdings wurden Patientinnen, die einen Progesteronwert von mehr als 15,9 ng/ml aufwiesen, aus der Studie ausgeschlossen. Dies begründete er damit, dass 95 % der schwangeren Teilnehmerinnen Werte unter 16 ng/ml hätten und ab einem Wert von 18,1 ng/ml keine Schwangerschaft nachweisbar war. Diese Eingrenzung wirkte sich vermutlich positiv auf sein Ergebnis aus (Nayak et al., 2014, S. 677).

Eine weitere Studie, die sich mit dem Tag der Punktion beschäftigte, wurde 2022 von Roque Fernandez et al. veröffentlicht. Hier wurde ein Grenzwert von 14 ng/ml gewählt, da dieser das 90. Perzentil darstellt. Die Wahl des 90. Perzentils führt zu einer sehr geringen Fallzahl von nur 12 eingeschlossenen Zyklen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der klinischen Schwangerschaftsrate in der Gruppe mit erhöhtem Progesteron festgestellt (33,5 % vs. 30,8 %) (Roque Fernandez et al., 2022). Diese Werte weichen deutlich von unseren ab. Dies könnte an dem um 2,3 ng/ml höheren Grenzwert liegen, da man vermutet, dass mit höheren Werten geringere Schwangerschaftsraten zu erwarten sind. Außerdem wurden die Embryonen bereits nach 2 bzw. 3 Kulturtagen transferiert. Auch in dieser Studie sind die Frauen im Durchschnitt zwei Jahre älter.

Aufgrund der geringen Fallzahl an Frauen mit PE und der bisher wenig untersuchten Studienlage, den Tag der Punktion als Messtag zu wählen, haben wir Gruppe gleichmäßig in ihre Quartile unterteilt und zusätzlich auf den Zyklusausgang getestet.

Es zeigte sich die höchste Schwangerschaftsrate von 48,3 % in der Gruppe mit den geringsten Serumprogesteronwerten ($\leq 4,5$ ng/ml). Gruppe 2 erreichte eine Rate von 41 % und Gruppe 3 und 4 jeweils 37,7 %. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit den Resultaten von Nayak et al. Auch er untersuchte einzelne Intervalle auf das Eintreten einer Schwangerschaft und konnte bei den Patientinnen mit dem geringsten Progesteronwert die beste Schwangerschaftsrate erzielen.

Lebendgeburtenrate

Im 2022 veröffentlichten Jahrbuch des DIR findet sich die Aussage, dass die Geburtenraten pro Embryotransfer im Jahr 2021 im Frischzyklus 23,4 % betrug (Deutsches IVF-Register (D·I·R) e. V., 2023, S. 8). Dieses Ergebnis kommt unserem aus Gruppe B mit 23,9 % sehr nahe. In Gruppe A erzielten wir jedoch eine geringere Lebendgeburtenrate (17,8 %). Auch hier ist auf das höhere Alter der Gruppe zu verweisen, um eine mögliche Begründung für die geringere Rate zu finden.

Laut dem DIR wird besonders die Geburtenraten vom Alter der Patientin beeinflusst. 35-jährige Patientinnen erreichten eine Geburtenrate von 27 %. Bei einer um fünf Jahre älteren Patientin reduzierte sie sich auf 15% und bei den 44-jährigen Patientinnen lag sie nur noch bei 3,2 % pro Embryotransfer (Deutsches IVF-Register (D·I·R) e. V., 2023, S. 26).

Generell lässt sich erkennen, dass Patientinnen ohne PE höhere Lebendgeburtenraten erzielten. In Gruppe A verringerte sie sich in unserer Studie von 19,5 % auf 12,2 % und in Gruppe B von 24,4 % auf 19,2 % im Falle von erhöhten Progesteronwerten. Keine der beiden Differenzen war statistisch signifikant. Wir konnten jedoch eine statistische Signifikanz in der Gesamtgruppe B feststellen, als wir die Progesteronwerte auf einen Zusammenhang mit der Lebendgeburtenrate testeten ($p= 0,048$; $r= 0,127$). Dieser Zusammenhang ist von geringer Stärke. Es lässt uns vermuten, dass hohe Werte einen Einfluss auf die Schwangerschaftsrate haben, nur möglicherweise nicht bei dem von uns gewählten Grenzwert.

Nur sehr wenige Studien, die sich mit einer Progesteronwerterhöhung bei extrakorporaler Befruchtung befassen, untersuchten neben Schwangerschaftsraten auch die Lebendgeburtenraten. Daher ist eine Einordnung unserer Ergebnisse diesbezüglich schwierig.

In Santos-Ribeiros retrospektiver Studie zum Einfluss des Serumprogesteronanstiegs am Tag der hCG-Gabe konnte eine signifikant geringere Lebendgeburtenrate bei Patientinnen mit einem Progesteronspiegel von über 1,5 ng/ml festgestellt werden. Diese lag bei 16,6 % verglichen mit 25,3 % für Frauen im Normbereich. Zusätzlich stellte er fest, dass auch bei Patientinnen deren Wert unter 0,5 ng/ml lag, die Lebendgeburtenrate von 17,1 % vs. 25,3 % signifikant geringer war. Unser gewählter Grenzwert liegt zwischen den von Santos-Ribeira festgelegten Werten. Aufgrund dessen ist ein direkter Vergleich schwer. Allerdings unterstützt es unsere Tendenz, dass höhere Serumprogesteronwerte in der späten Follikelphase einen negativen Einfluss auf eine Lebendgeburt begünstigen. Die im Gesamtkollektiv erreichte Lebendgeburtenrate von 23,4 % ist im Einklang mit unserer (Santos-Ribeiro et al., 2014).

Roque Fernandez et al., die den Zeitpunkt der Punktion betrachteten, vermerkten eine Senkung der Geburtenrate von 28,0 % auf 23,1 %. Diese Geburtenrate liegt um 3,5 % höher als unsere und auch höher als die vom DIR veröffentlichte. Betrachten wir jedoch die Differenz zwischen den Patientinnen mit und ohne PE, so ist diese mit 5 % ähnlich wie unsere. Die höhere Geburtenrate von Roque Fernandez et al. ist schwierig zu begründen, da auch weitere Faktoren wie das Alter, der Tag des Embryotransfers und die Anzahl punktierter und fertilisierter Eizellen keine Rückschlüsse liefern (Roque Fernandez et al., 2022).

In Deutschland gilt seit 1991 das Embryonenschutzgesetz (ESchG). Dies besagt, dass möglichst nur drei Zygoten weiterkultiviert bzw. eingesetzt werden sollen. (Deutsches Embryonenschutzgesetz 13.12.1990, §1, Absatz 1) In diesem Zusammenhang steht der

Deutsche Mittelweg (DMW) für eine liberalere Auslegung des Embryonenschutzgesetzes (ESchG), die eine Kultivierung von mehr als drei Eizellen legitimiert und die Praxis der modernen Reproduktionsmedizin berücksichtigt und überwiegend in der Praxis Anwendung findet. Die entnommenen Eizellen der Patientinnen befinden sich in unterschiedlichen Entwicklungsstadien, welche sich nicht alle erfolgreich befruchten lassen. Zudem entwickelt sich nicht jede befruchtete Eizelle zu einem Embryo weiter und ist somit nicht für einen Embryotransfer geeignet. Daher ist es notwendig, zunächst die Entwicklungsfähigkeit der befruchteten Eizellen abzuschätzen und dann die Zahl der weiterkultivierbaren Embryonen festzulegen. Vor diesem Hintergrund kann nicht pauschal angenommen werden, dass dieses Vorgehen im Widerspruch zum ESchG steht. Diesbezüglich repräsentiert der Deutsche Mittelweg (DMW) eine offenere Interpretation des Embryonenschutzgesetzes (ESchG) und ermöglicht die Kultur von mehr Eizellen (Frommel & Thaler, 2015).

Aufgrund des Embryonenschutzgesetzes sind die Möglichkeiten bei Kinderwunschbehandlungen jedoch eingeschränkt. Um Mehrlingsschwangerschaften und die damit verbundenen Risiken zu verhindern, wird immer häufiger zu einem elektiven Single-Embryo-Transfer geraten. Auch wenn nur ein Embryo transferiert werden soll, lässt sich die Entstehung überzähliger Embryonen nicht verhindern, da man den Embryo wählt, welcher die besten Voraussetzungen einer erfolgreichen Implantation und Schwangerschaft erfüllt. Andere Länder setzen bereits häufiger nur einen Embryo ein und erreichen eine vergleichbare Rate an Schwangerschaften von 25–29 % pro Zyklus (Schweden ca. 80 %, Belgien ca. 57 %, Deutschland ca. 19 %) (Geyter et al., 2018, S. 1596–1598).

Eine Auswertung des DIR der Jahre 2012 bis 2016 ergab, dass im Durchschnitt 9,7 Eizellen pro Behandlung entnommen wurden. Eine differenzierte Betrachtung nach Altersgruppen zeigt jedoch, dass die Anzahl der gewonnenen Eizellen mit zunehmendem Alter deutlich abnimmt: Bei Frauen im Alter von 35 bis 39 Jahren lag der Durchschnitt bei 9,3 Eizellen, bei 40-Jährigen bei 7,8 und bei Frauen ab 45 Jahren nur noch bei 5,0 (Deutsches IVF-Register (D·I·R) e. V., S. 36–37). Bei Patientinnen ungünstigen Prognosebedingungen erreichen nur etwa 43 % der Embryonen das Blastozystenstadium (Levitas et al., 2004).

Angesichts der genannten Aspekte wäre es insbesondere für Patientinnen mit ungünstiger Prognose von Vorteil, wenn das Embryonenschutzgesetz dahingehend angepasst würde, dass die Anzahl der zu kultivierenden Eizellen individuell festgelegt werden kann.

5.7 Therapiemöglichkeiten bei Feststellung erhöhter Progesteronwerte

Erhöhte Progesteronkonzentrationen scheinen mit der Anzahl und Größe der Follikel, sowie der Intensität der FSH-Stimulation zusammenzuhängen. Sie führen vermutlich zu einer Asynchronität zwischen Embryo und Endometrium, wodurch die Wahrscheinlichkeit einer

Implantation verringert wird. Wie die verfügbaren Daten zeigen, stehen Reaktionen auf die Stimulation der Eierstöcke mit dem IVF-Ergebnis in Verbindung. Daher sind Strategien erforderlich, um einen Progesteronanstieg zu verhindern und die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft zu erhöhen. Ein möglicher Ansatzpunkt ist die Auslösezeit für die endgültige Reifung der Eizellen anzupassen. Derzeit sind Ärzte bei der Verabreichung von hCG auf die Größe und Anzahl der Follikel angewiesen. Darüber hinaus kann erforderlich sein, die Reaktion der Patientin auf die Stimulation zu berücksichtigen. So könnte man bei Patientinnen mit hohem Ansprechen früher auslösen als bei Frauen mit normalem und schlechtem Ansprechen, um einen vorzeitigen Progesteronanstieg und ein daraus resultierendes schlechtes Ergebnis zu vermeiden (Al-Azemi et al., 2012, S. 385–386). Papanikolaou empfiehlt regelmäßige Bestimmungen des Progesteronwertes in der späten Follikelphase, um so Follikeln länger die Möglichkeit zu geben zu wachsen, solange der Hormonwert im Normbereich ist. Bei einer drohenden Zunahme des Serumprogesteronwertes sollte in Erwägung gezogen werden, den Zeitpunkt der hCG-Gabe nach vorne zu ziehen (Papanikolaou et al., 2012, S. 1827). Dies wird unterstützt durch das Ergebnis von Kolibianakis, der eine spätere Gabe des hCG-Triggers mit einer Progesteronwerterhöhung und schlechteren Schwangerschaftsraten nachwies (Kolibianakis E. M. et al., 2004). Ähnliche Ergebnisse lieferte Harada et al., der den Zeitpunkt der hCG-Gabe vorverlegte, also noch vor Erreichen eines Serumprogesteronwertes von 1 ng/ml. Die Gruppe mit vorzeitiger Auslösung erzielte bessere Implantationsraten. (Harada et al., 1996).

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit im Falle einer vorliegenden Progesteronwerterhöhung liegt in der Kryokonservierung der Embryonen, um den Transfer auf einen späteren Zeitpunkt in einem nachfolgenden Zyklus zu verlegen (Papanikolaou et al., 2009; Silverberg et al., 1994). Shapiro stellte fest, dass eine Kryokonservierung von Embryonen im Vorkernstadium, welche aus Zyklen mit Progesteronwerterhöhung stammen, die Wahrscheinlichkeit auf das Eintreten einer Schwangerschaft erhöhen, sofern die Embryonen beim nachfolgenden Transfer bis zum Blastozystenstadium weiterkultiviert wurden (Shapiro et al., 2010, S. 640).

Puya und Kollegen untersuchten in ihrer 2021 veröffentlichten Studie Zyklen, in denen kryokonservierte Embryonen verwendet wurden. Verglichen wurden dabei Patientinnen, deren eingefrorene Embryonen aus einem Zyklus mit PE stammen, mit Patientinnen, deren Embryonen aus einem Zyklus ohne PE stammen. Es konnte kein Unterschied im Ergebnis des Transfers von kryokonservierten Embryonen, insbesondere der Lebendgeburtenrate, nachgewiesen werden (Pouya et al., 2021).

Auch die retrospektive Studie von Wang und Kollegen analysierte 675 IVF/ICSI-Zyklen im Rahmen einer „freeze-all“-Strategie, um zu klären, ob ein vorzeitiger Anstieg des Progesteronspiegels am Tag der hCG-Gabe den Behandlungserfolg beeinflusst. Die

Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein solcher Progesteronanstieg bei eingefrorenen Embryonen nicht nachteilig ist, sondern im Gegenteil mit besseren Behandlungsergebnissen verbunden sein kann. (Wang et al., 2024, S. 7–9)

Eine Kryokonservierung, das sogenannte „freeze-all“ Prinzip, scheint eine vielsprechende Möglichkeit zu bieten, um eine erfolgreiche Schwangerschaft im späteren Zyklus zu verzeichnen. Zusätzlich muss beachtet werden, dass dies nicht in das Leistungsspektrum der Krankenkassen fällt und somit für viele Patienten eine finanzielle Herausforderung darstellen kann.

5.8 Methodenkritik

Die Hauptschwäche dieser Studie ist ihr retrospektiver Charakter und die damit verbundene Tatsache, dass nicht für alle Variablen Daten vorhanden waren. Außerdem sind in einem Kinderwunschzentrum viele behandelnde Ärzte tätig. Da jeder Arzt aus eigenen Erfahrungswerten die Therapie individuell anpasst, führt dies zu verschiedenen subjektiven Einflussfaktoren. Darunter zählen beispielsweise die Wahl und Dosis der verwendeten Medikamente. In einer prospektiven Studie könnte man dies mit spezifischen Einschlusskriterien limitieren.

Darüber hinaus stammen die analysierten Daten aus einem einzelnen Kinderwunschzentrum und sind somit zentrumspezifisch, was ihre Übertragbarkeit auf andere Einrichtungen einschränkt. Insbesondere die Messung der Progesteronwerte kann variieren, da unterschiedliche Institute jeweils eigene Inter- und Intraassay-Variationskoeffizienten anwenden (Venetis et al., 2007, S. 347).

In unserer Studie nutzten wir die Daten eines oder mehrerer Zyklen einer Patientin. Dies könnte jedoch zu einer Überschätzung der kumulativen Schwangerschaftsraten führen. Venetis empfiehlt, nur lediglich den ersten Zyklus der Patientinnen zu untersuchen (Venetis et al., 2007).

Außerdem untersuchten wir in unserer Arbeit sowohl die Zielvariable Schwangerschaft als auch Lebendgeburtenrate. Die meisten vorliegenden Studien bezogen sich nur auf eine dieser Variablen, wodurch sich der Vergleich und die Einordnung unserer Ergebnisse erschwerte. Ebenfalls sollte die Anzahl der transferierten Embryonen standardisiert sein, um die Ergebnisse besser miteinander vergleichen zu können.

Eine mögliche Modulation zukünftiger Studien ist die strengere Auswahl an Einschlusskriterien. Im Gegensatz zu uns unterschieden einige Arbeiten nach dem angewendeten Protokoll, um so die Ergebnisse zu entzerren. Venetis und seine Kollegen zeigten, dass Zyklen, die mit GnRH-Antagonisten behandelt wurden, unabhängig vom

verwendeten Progesteron-Grenzwert, einen geringeren vorzeitigen Progesteronanstieg aufweisen als Zyklen der GnRH-Agonisten-Protokolle. Dies könnte teilweise dadurch erklärt werden, dass GnRH-Agonistenprotokolle in der allgemeinen IVF-Population zu einer höheren Reaktion der Eierstöcke führen (Venetis et al., 2013).

Andere Autoren wiederum gruppierten das Kollektiv nach dem ovariellen Ansprechen. Patientinnen mit hohem Ansprechen auf die Stimulation werden höhere Progesteronwerte und eine höhere Anzahl punktierter Eizellen zugesprochen. Die Autoren lieferten Hinweise darauf, dass für diese Patientinnen der negative Einfluss eines Progesteronanstiegs auf den Schwangerschaftserfolg nicht vorzufinden war (Griesinger et al., 2013; Requena et al., 2014; Venetis et al., 2013). Andere Autoren stellten fest, dass ein vorzeitiger Progesteronanstieg in der Follikelphase bei Patienten mit hohem Ansprechen stärker ausgeprägt ist (Andersen et al., 2006; Fleming & Jenkins, 2010).

Eine weitere Eingrenzung des Patientenkollektivs für zukünftige Untersuchungen könnte die Wahl der Stimulationsmedikamente darstellen. Andersen teilte in einer prospektiven Studie das Patientenkollektiv anhand des Stimulationsmedikamentes ein. Die insgesamt 731 teilnehmenden Patientinnen wurden entweder mit rFSH oder hMG stimuliert. Hochgereinigtes hMG besitzt sowohl FSH-Aktivität als auch hCG-gesteuerte LH-Aktivität, während rekombinantes FSH nur FSH enthält. Der Grenzwert zur Definition von PE wurde auf 1,26 ng/ml festgelegt. Diese Studie ergab, dass die Serumprogesteronkonzentrationen in der mit rekombinantem FSH behandelten Gruppe signifikant höher waren als in der mit hMG behandelten Gruppe. Patientinnen mit hohen Progesteronwerten hatten niedrigere Implantationsraten als Patientinnen mit normalen Progesteronkonzentrationen und die Schwangerschaftsrate betrug 27 % mit hMG und 22 % mit rFSH (OR: 1,25; 95 %-KI: 0,89–1,75) (Andersen et al., 2006). Diese Theorie wird auch in einer aktuellen Veröffentlichung von Bosch et al. aus dem Jahr 2024 bestätigt. In einer randomisiert kontrollierten Studie unterzogen sich 112 Teilnehmerinnen einer Eierstockstimulation mit GnRH-Antagonisten. Die Gruppe wurde gleichmäßig aufgeteilt und so erhielten 56 Frauen r-FSH und 56 Frauen hp-HMG. Die Hormonwertbestimmung erfolgte an den Stimulationstagen 1, 4, 6, 8 und am Tag des hCG-Triggers. Das Serumprogesteron betrug am Tag des Auslösers $0,46 \pm 0,27$ ng/ml in der hp-HMG-Gruppe gegenüber $0,68 \pm 0,50$ ng/ml in der r-FSH-Gruppe und erwies sich als statistisch signifikant ($p = 0,010$) (Bosch et al., 2024).

Die Literatur bietet vielversprechende Ansätze diesbezüglich weitere Untersuchungen anzustreben. Eine Herangehensweise ist beispielsweise die Relation zwischen Progesteron und Östradiol. Für einige Autoren ist ein erhöhter Progesteronwert allein nicht aussagekräftig genug. Sie verwenden daher das Verhältnis von Progesteron zu Östradiol. Auch hier schwanken die individuell festgelegten Grenzwerte und liegen je nach Studie zwischen 1,2 bis

0,48. Die Verwendung des Verhältnisses P/E2 wird damit begründet, dass dieser Wert die Reaktion der Eierstöcke berücksichtigt. Ein erhöhtes P/E2 Verhältnis soll auf isoliert hohe Progesteronwerte und eine schlechte Reaktion der Eierstöcke hinweisen. Hier wird vermutet, dass dies mit einer schlechten Eierstockreserve zusammenhängt. Isoliert hohe Progesteronwerte sind schwieriger zu erklären und könnten einen Indikator für das Therapieoutcome darstellen (Kaponis et al., 2018).

Eine weitere interessante Vorgehensweise ist die Bewertung der Korrelation des Serumprogesteronspiegels bei hCG-Trigger und anschließend bei der Eizellpunktion. Hierfür werden die Differenz und die Steigerung zwischen den zwei Zeitpunkten untersucht. In einer 2019 veröffentlichten Studie ist der eigenständige Serum-Progesteronspiegel nicht mit dem IVF-Ergebnis verbunden, weder bei hCG-Auslöser noch bei Punktion. Jedoch war das Verhältnis des Anstiegs von Progesteron signifikant mit der Anzahl entnommener Eizellen verbunden, was wiederum damit einherging, ein erfolgreiches IVF-Ergebnis zu erreichen. Es scheint daher ein indirekter Parameter für die Erfolgsvorhersage zu sein (Sangisapu & Karunakaran, 2019).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass für dieses Thema weitere Studien wünschenswert wären, insbesondere von prospektiver Natur. Die oben genannten Ansätze zur Modifizierung der Studien scheinen eine hoffnungsvolle Herangehensweise zu bieten und sollten für zukünftige Untersuchungen in Betracht gezogen werden. Auch wenn aktuell nicht alle Konsequenzen klar sind, sollte aber die Progesteronmessung, insbesondere bei Risikopatientinnen und vorherigen frustrierten Versuchen, durchgeführt werden.

6 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es herauszufinden, welchen Einfluss erhöhte Serumprogesteronwerte in der späten Follikelphase auf das Therapieoutcome einer künstlichen Befruchtung, dargestellt durch die Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten, haben.

Dabei wurden retrospektiv insgesamt 412 Zyklen analysiert. Die Daten stammen von 373 Patientinnen, die von Januar 2015 bis einschließlich September 2016 eine extrakorporale Befruchtung im Kinderwunschzentrum am Welfenhof in Wiesbaden durchführen ließen. Hierbei untersuchten wir zwei verschiedene Zeitpunkte, zu denen der Serumprogesteronwert bestimmt wurde: den Tag des hCG-Triggers und den Tag der Eizellpunktion. Die Zyklen teilen sich auf in 169 Zyklen der Messgruppe mit einem Serumprogesteronwert am Tag der Auslösung und in 243 Zyklen mit einem Serumprogesteronwert am Tag der Punktion. Es erfolgte getrennt nach dem Messzeitpunkt des Progesteronwertes eine Auswertung nach dem Zyklusausgang und nach dem von uns bestimmten Grenzwert des Progesterons. Für den Tag der hCG-Gabe wählten wir einen Grenzwert von 0,8 ng/ml und für den Punctionstag 11,7 ng/ml. Den Punctionstag unterteilen wir zusätzlich in vier gleichmäßige Quartile.

Die Inzidenz eines erhöhten Serumprogesteronwertes lag bei 24,3 % in der Gruppe, bei der der Wert am Tag des hCG-Triggers gemessen wurde, und bei 10,7 % in der Gruppe, bei der die Messung am Tag der Punktion erfolgte.

Wir konnten in beiden Gruppen eine Verminderung der Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten bei einer Progesteronwerterhöhung erkennen, jedoch war diese nicht von statistischer Signifikanz (Variable Schwangerschaft: Gruppe A: 31,3 % vs. 19,5 %, $p=0,168$; Gruppe B: 41,5 % vs. 38,5 %, $p=0,835$; Variable: Lebendgeburt: Gruppe A: 19,5 % vs. 12,2 %, $p=0,353$; Gruppe B: 24,4 % vs. 19,2 %, $p=0,636$). Allerdings ließ sich in Gruppe B ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Serumprogesteronwert und einer Lebendgeburt ausmachen ($p=0,048$). Zudem beobachteten wir in der Gruppe, deren Progesteronwert am Auslösetag bestimmt wurde, eine positive Korrelation des Serumprogesteronwertes mit der Anzahl punktierter Eizellen, der Gesamtstimulationsdosis und dem Serumöstradiolwert. Diese Korrelation konnte in Gruppe B nur in der Anzahl gewonnener Eizellen gemessen werden. In beiden Gruppen hatten das Alter und die Anzahl idealer transferierter Embryonen einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Eintreten einer Schwangerschaft. Zusätzlich war in Gruppe A die Gesamtstimulationsdosis an Gonadotropinen bei den nicht schwanger gewordenen Patientinnen signifikant erhöht. Beim Überschreiten des festgelegten Serumprogesterongrenzwertes waren in Gruppe A statistisch signifikant erhöhte Östradiolwerte, sowie ein höherer Verbrauch an Gonadotropinen mit verlängerter Stimulationsdauer feststellbar. Die Patientinnen aus Gruppe B wiesen eine erhöhte Anzahl

punktierter und fertilisierter Eizellen, sowie eine höhere Befruchtungsrate auf, sobald der festgelegte Serumprogesteronwert überschritten wurde.

Zusammenfassend lässt sich vermuten, dass erhöhte Serumprogesteronwerte einen Einfluss auf verschiedene Faktoren der extrakorporalen Befruchtung haben und kein seltenes Ereignis darstellen. Wir können einen Zusammenhang zwischen der Lebendgeburtenrate und den Serumprogesteronwerten bei Patientinnen, deren Hormonwert am Tag der Punktion gemessen wurde, feststellen. Die von uns gewählten Grenzwerte erreichten in beiden Gruppen keine ausreichende Aussagekraft auf die nachfolgenden Schwangerschaftsraten. Es bedarf weiterer Untersuchungen. Vor allem in Hinblick auf den Punktionstag zur Messwertbestimmung gibt es zu diesem Zeitpunkt nur wenige Veröffentlichungen.

7 Literaturverzeichnis

- Abuzeid, M. I. & Sasy, M. A. (1996) "Elevated progesterone levels in the late follicular phase do not predict success of in vitro fertilization-embryo transfer", *Fertility and Sterility*, Vol. 65, No. 5, S. 981–985.
- Achache, H. & Revel, A. (2006) "Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation", *Human reproduction update*, Vol. 12, No. 6, S. 731–746.
- Adebayo, F. O., Ameh, N., Adesiyun, A. G., Ekele, B. A. & Wada, I. (2022) "Correlation of female age with outcome of IVF in a low-resource setting", *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*.
- Adonakis, G., Deshpande, N., Yates, R. W. & Fleming, R. (1998) "Luteinizing hormone increases estradiol secretion but has no effect on progesterone concentrations in the late follicular phase of in vitro fertilization cycles in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist and follicle-stimulating hormone", *Fertility and Sterility*, No. 69, S. 450–453.
- Al-Azemi, M., Kyrou, D., Kolibianakis, E. M., Humaidan, P., van Vaerenbergh, I., Devroey, P. & Fatemi, H. M. (2012) "Elevated progesterone during ovarian stimulation for IVF", *Reproductive biomedicine online*, Vol. 24, No. 4, S. 381–388.
- Al-Inany, H. G. & Aboulghar, M. (2002) "GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review", *Human Reproduction*, Vol. 17, No. 4, S. 874–885.
- Alviggi, C., Conforti, A., S., D., E., S. C., Andersen, C. Y., Humaidan, P., Chiodini, P., Placido, G. de & Simoni, M. (2018) "Clinical relevance of genetic variants of gonadotrophins and their receptors in controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis", *Human reproduction update*, Vol. 24, No. 5, S. 599–614.
- Andersen, A. N., Devroey, P. & Arce, J.-C. (2006) "Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial", *Human reproduction (Oxford, England)*, Vol. 21, No. 12, S. 3217–3227.
- Andersen, C. Y., Westergaard, L. G. & van Wely, M. (2004) "FSH isoform composition of commercial gonadotrophin preparations: a neglected aspect?", *Reproductive biomedicine online*, Vol. 9, No. 2, S. 231–236 [Online]. DOI: 10.1016/S1472-6483(10)62135-9.
- Azem, F., Lessing, J. B., Malcov, M., Ben-Yosef, D., Almog, B. & Amit, A. (2009) "Does high serum progesterone level on the day of human chorionic gonadotropin administration affect pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer?", *Gynecological Endocrinology*, Vol. 25, No. 5, S. 350.
- Bahadur, G., Homburg, R., Jayaprakasan, K., Raperport, C. J., Huirne, J. A. F., Acharya, S., Racich, P., Ahmed, A., Gudi, A., Govind, A. & Jauniaux, E. (2023) "Correlation of IVF

- outcomes and number of oocytes retrieved: a UK retrospective longitudinal observational study of 172 341 non-donor cycles", *BMJ open*, No. 13.
- Baldini, D., Savoia, M. V., Sciancalepore, A. G., Malvasi, A., Vizziello, D., Beck, R. & Vizziello, G. (2018) "High progesterone levels on the day of HCG administration do not affect the embryo quality and the reproductive outcomes of frozen embryo transfers", *La Clinica terapeutica*, Vol. 169, No. 3, e91-e95.
- Bellver, J., Melo, M. A., Bosch, E., Serra, V., Remohí, J. & Pellicer, A. (2007) "Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium", *Fertility and Sterility*, Vol. 88, No. 2, S. 446–451 [Online]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.162.
- Bosch, E., Alamá, P., Romero, J. L., Marí, M., Labarta, E. & Pellicer, A. (2024) "Serum progesterone is lower in ovarian stimulation with highly purified HMG compared to recombinant FSH owing to a different regulation of follicular steroidogenesis: a randomized controlled trial", *Human reproduction (Oxford, England)*, Vol. 39, No. 2, S. 393–402.
- Bosch, E., Escudero, E., Crespo, J., Simón, C., Remohí, J. & Pellicer, A. (2005) "Serum luteinizing hormone in patients undergoing ovarian stimulation with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone and its relationship with cycle outcome", *Fertility and Sterility*, Vol. 84, No. 5, S. 1529–1532.
- Bosch, E., Labarta, E., Crespo, J., Simón, C., Remohí, J., Jenkins, J. & Pellicer, A. (2010) "Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles", *Human reproduction (Oxford, England)*, Vol. 25, No. 8, S. 2092–2100.
- Bosch, E., Valencia, I., Escudero, E., Crespo, J., Simón, C., Remohí, J. & Pellicer, A. (2003) "Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome", *Fertility and Sterility*, Vol. 80, No. 6, S. 1444–1449 [Online]. DOI: 10.1016/S0015-0282(03)02235-0.
- Bourgain, C. & Devroey, P. (2003) "The endometrium in stimulated cycles for IVF", *Human reproduction update*, Vol. 9, No. 6, S. 515–522.
- Bu, Z., Zhao, F., Wang, K., Guo, Y., Su, Y., Zhai, J. & Sun, Y. (2014) "Serum progesterone elevation adversely affects cumulative live birth rate in different ovarian responders during in vitro fertilization and embryo transfer: a large retrospective study", *PloS one*, Vol. 9, No. 6, e100011.
- Bundesministerium für Familie, Senioren & Frauen und Jugend (2018) "Ungewollt kinderlos?: Unterstützung und Begleitung für betroffene Paare".
- Cai, Q. F., Wan, F., Huang, R. & Zhang, H. W. (2011) "Factors predicting the cumulative outcome of IVF/ICSI treatment: a multivariable analysis of 2450 patients", *Human reproduction (Oxford, England)*, Vol. 26, No. 9, S. 2532–2540.

- Cao, P., Miao, B., Xu, Y., Fan, Q., Zhang, Q., Zhang, G., Zhou, C. & Xu, Y. (2020) "Role of gene polymorphisms related to progesterone elevation in women undergoing long GnRH agonist protocols", *Reproductive biomedicine online*, Vol. 40, No. 3, S. 381–392 [Online]. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.12.013.
- Check, J. H., Amui, J., Choe, J. K. & Brasile, D. (2009) "Relationship of serum progesterone (P) level the day after human chorionic gonadotropin (hCG) injection on outcome following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET)", *Clin Exp Obstet Gynecol*, S. 214–215.
- Ciray, H. N., Karagenç, L., Ulug, U., Bener, F. & Bahceci, M. (2005) "Use of both early cleavage and day 2 mononucleation to predict embryos with high implantation potential in intracytoplasmic sperm injection cycles", *Fertility and Sterility*, Vol. 84, No. 5, S. 1411–1416.
- Copperman, A. B., Horowitz, G. M., Kaplan, P., Scott, R. T., Navot, D. & Hofmann, G. E. (1995) "Relationship between circulating human chorionic gonadotropin levels and premature luteinization in cycles of controlled ovarian hyperstimulation", *Fertility and Sterility*, Vol. 63, No. 6, S. 1267–1271 [Online]. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)57609-2.
- Coughlan, C., Vitorino, R., Melado, L., Digma, S., Sibal, J., Patel, R., Lawrenz, B. & Fatemi, H. (2022) "Evolution of serum progesterone levels in the very early luteal phase of stimulated IVF/ICSI cycles post hCG trigger: a proof of concept study", *Journal of assisted reproduction and genetics*, Vol. 39, No. 5, S. 1095–1104.
- Croxatto, H. B., Fuentealba, B., Diaz, S., Pastene, L. & Tatum, H. J. (1972) "A simple nonsurgical technique to obtain unimplanted eggs from human uteri", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Vol. 112, No. 5, S. 662–668 [Online]. DOI: 10.1016/0002-9378(72)90792-2.
- Deutsches IVF-Register (D·I·R) e. V. "Jahrbuch 2017", *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*.
- Deutsches IVF-Register (D·I·R) e. V. (2021) "Jahrbuch 2020", *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*, 18. Jahrgang, No. 3.
- Deutsches IVF-Register (D·I·R) e. V. (2022) "Jahrbuch 2021", *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*.
- Deutsches IVF-Register (D·I·R) e. V. (2023) "Jahrbuch 2022", *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*.
- Deutsches IVF-Register e. V. (D·I·R)® (2020) "Jahrbuch 2019", *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*, Vol. 2019, 17 (5) [Online]. Verfügbar unter <https://www.deutsches-ivf-register.de/>.
- Diedrich, K., Ludwig, M. & Griesinger, G. (2020) *Reproduktionsmedizin*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg.

- Doldi, N., Marsiglio, E., Destefani, A., Gessi, A., Merati, G. & Ferrari, A. (1999) "Elevated serum progesterone on the day of HCG administration in IVF is associated with a higher pregnancy rate in polycystic ovary syndrome", *Human reproduction (Oxford, England)*, Vol. 14, No. 3, S. 601–605.
- Dorbritz, J., Panova, R. & Passet-Wittig, J. (2015) "Gewollt oder ungewollt? Der Forschungsstand zu Kinderlosigkeit", *BiB Working Paper*, No. 2, S. 7 [Online]. Verfügbar unter <https://>.
- Drakopoulos, P., Racca, A., Errázuriz, J., Vos, M. de, Tournaye, H., Blockeel, C., Pluchino, N. & Santos-Ribeiro, S. (2019) "The role of progesterone elevation in IVF", *Reproductive biology*, Vol. 19, No. 1, S. 1–5.
- Edelstein, M. C., Seltman, H. J., Cox, B. J., Robinson, S. M., Shaw, R. A. & Muasher, S. J. (1990) "Progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin administration in cycles with gonadotropin-releasing hormone agonist suppression are not predictive of pregnancy outcome", *Fertility and Sterility*, Vol. 54, No. 5, S. 853–857 [Online]. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)53945-4.
- Eldar-Geva, T., Margalioth, E. J., Brooks, B., Algur, N., Zylber-Haran, E. & Diamant, Y. Z. (1998) "The origin of serum progesterone during the follicular phase of menotropin-stimulated cycles", *Human reproduction (Oxford, England)*, Vol. 13, No. 1, S. 9–14.
- ESHRE Capri Workshop Group (2005) "Fertility and ageing", *Human reproduction update*, Vol. 11, No. 3, S. 261–276.
- Fanchin, R., Righini, C., Olivennes, F., Lima Ferreira, A., Ziegler, D. de & Frydman, R. (1997) "Consequences of premature progesterone elevation on the outcome of in vitro fertilization: insights into a controversy", *Fertility and Sterility*, Vol. 68, No. 5, S. 799–805.
- Fanchin, R., Righini, C., Olivennes, F., Ziegler, D. de, Selva, J. & Frydman, R. (1996) "Premature progesterone elevation does not alter oocyte quality in in vitro fertilization", *Fertility and Sterility*, Vol. 65, No. 6, S. 1178–1183.
- Filicori, M., Cognigni, G. E., Pocognoli, P., Tabarelli, C., Spettoli, D., Taraborrelli, S. & Ciampaglia, W. (2002) "Modulation of folliculogenesis and steroidogenesis in women by graded menotrophin administration", *Human Reproduction*, Vol. 17, No. 8, S. 2009–2015.
- Fischl, F. (2013) "GnRH-Antagonisten- versus GnRH-Agonistenprotokolle: Datenlage und neue Erkenntnisse", *Journal für Gynäkologische Endokrinologie*, No. 7.
- Fleming, R. & Jenkins, J. (2010) "The source and implications of progesterone rise during the follicular phase of assisted reproduction cycles", *Reproductive biomedicine online*, Vol. 21, No. 4, S. 446–449 [Online]. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.05.018.
- Frommel, M. & Thaler, C. J. (2015) "10 Jahre deutscher Mittelweg: Eine patientenfreundliche Auslegung des Embryonenschutzgesetzes", *Frauenarzt*, No. 1, S. 14–16.

- Gardner, D. K., Lane, M., Calderon, I. & Leeton, J. (1996) "Environment of the preimplantation human embryo in vivo: metabolite analysis of oviduct and uterine fluids and metabolism of cumulus cells**Supported by IVF America Inc., Greenwich, Connecticut and Monash IVF Pty. Ltd., Melbourne, Victoria, Australia", *Fertility and Sterility*, Vol. 65, No. 2, S. 349–353 [Online]. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)58097-2.
- Gardner, D. K., Vella, P., Lane, M., Wagley, L., Schlenker, T. & Schoolcraft, W. B. (1998) "Culture and transfer of human blastocysts increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfers", *Fertility and Sterility*, Vol. 69, No. 1, S. 84–88 [Online]. DOI: 10.1016/S0015-0282(97)00438-X.
- Garg, P. (2022) "The Association of Serum Progesterone Levels on Day of Oocyte Retrieval with Pregnancy Outcome", *Reproductive Health*.
- Geyter, C. de, Calhaz-Jorge, C., Kupka, M. S., Wyns, C., Mocanu, E., Motrenko, T., Scaravelli, G., Smeenk, J., Vidakovic, S., Goossens, V. & The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (2018) "ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE†: The European IVF-monitoring Consortium (EIM)‡ for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)", *Human Reproduction*, Vol. 33, No. 9, S. 1586–1601.
- Geyter, C. de, Geyter, M. de, Huber, P. R., Nieschlag, E. & Holzgreve, W. (2002) "Progesterone serum levels during the follicular phase of the menstrual cycle originate from the crosstalk between the ovaries and the adrenal cortex", *Human Reproduction*, Vol. 17, No. 4, S. 933–939.
- Givens, C. R., Schriock, E. D., Dandekar, P. V. & Martin, M. C. (1994) "Elevated serum progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin administration do not predict outcome in assisted reproduction cycles", *Fertility and Sterility*, Vol. 62, No. 5, S. 1011–1017 [Online]. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)57066-6.
- Glujovsky, D., Farquhar, C., Quinteiro Retamar, A., Alvarez Sedo, C. & Blake, D. (2016) "Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology", *The Cochrane database of systematic reviews*, No. 6, CD002118.
- Gottardo, F. & Kliesch, S. (2011) "Ejakulatdiagnostik : Spermogramm nach WHO-Kriterien 2010", *Der Urologe. Ausg. A*, Vol. 50, No. 1, S. 101–108.
- Griesinger, G., Mannaerts, B., Andersen, C. Y., Witjes, H., Kolibianakis, E. M. & Gordon, K. (2013) "Progesterone elevation does not compromise pregnancy rates in high responders: a pooled analysis of in vitro fertilization patients treated with recombinant follicle-stimulating hormone/gonadotropin-releasing hormone antagonist in six trials", *Fertility and Sterility*, Vol. 100, No. 6, 1622-8.e1-3.
- Grøndahl, M. L., Christiansen, S. L., Kesmodel, U. S., Agerholm, I. E., Lemmen, J. G., Lundstrøm, P., Bogstad, J., Raaschou-Jensen, M. & Ladelund, S. (2017) "Effect of

- women's age on embryo morphology, cleavage rate and competence-A multicenter cohort study", *PloS one*, Vol. 12, No. 4, e0172456.
- Hancke, K. & Kupka, M. (2017) "Reproduktionsmedizin", in *Facharztwissen Gynäkologie*, Elsevier, S. 55–90.
- Harada, T., Katagiri, C., Takao, N., Toda, T., Mio, Y. & Terakawa, N. (1996) "Altering the timing of human chorionic gonadotropin injection according to serum progesterone (P) concentrations improves embryo quality in cycles with subtle P rise", *Fertility and Sterility*, Vol. 65, No. 3, S. 594–597 [Online]. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)58160-6.
- He, S., Bao, H., Lai, S., Li, J., Dai, H., Wang, X. & Lv, N. (2024) "Clinical outcomes of frozen-thawed embryo transfer in natural cycles with luteinized unruptured follicles", *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Vol. 296, S. 366–370.
- Hill, M. J., Royster, G. D., Healy, M. W., Richter, K. S., Levy, G., DeCherney, A. H., Levens, E. D., Suthar, G., Widra, E. & Levy, M. J. (2015) "Are good patient and embryo characteristics protective against the negative effect of elevated progesterone level on the day of oocyte maturation?", *Fertility and Sterility*, Vol. 103, No. 6, 1477-1484.e5 [Online]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.038.
- Hofmann, G. E., Khoury, J., Johnson, C. A., Thie, J. & Scott, R. T. (1996) "Premature luteinization during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization-embryo transfer has no impact on pregnancy outcome", *Fertility and Sterility*, Vol. 66, No. 6, S. 980–986.
- Huang, B., Ren, X., Wu, L., Zhu, L., Xu, B., Li, Y., Ai, J. & Jin, L. (2016) "Elevated Progesterone Levels on the Day of Oocyte Maturation May Affect Top Quality Embryo IVF Cycles", *PloS one*, Vol. 11, No. 1, e0145895.
- Huang, R., Fang, C., Xu, S., Yi, Y. & Liang, X. (2012) "Premature progesterone rise negatively correlated with live birth rate in IVF cycles with GnRH agonist: an analysis of 2,566 cycles", *Fertility and Sterility*, Vol. 98, No. 3, 664-670.e2.
- Huang, W., Li, X., Yang, H. & Huang, H. (2024) "The impact of maternal age on aneuploidy in oocytes: Reproductive consequences, molecular mechanisms, and future directions", *Ageing Research Reviews*, Vol. 97, S. 102292 [Online]. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102292.
- Hugues, J., Massé-Laroche, E., Reboul-Marty, J., Boïko, O., Meynant, C. & Cédric-Durnerin, I. (2011) "Impact of endogenous luteinizing hormone serum levels on progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotropin administration", *Fertility and Sterility*, Vol. 96, No. 3, S. 600–604 [Online]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.061.
- Hugues, J. N. (2012) "Impact of 'LH activity' supplementation on serum progesterone levels during controlled ovarian stimulation: a systematic review", *Human reproduction (Oxford, England)*, Vol. 27, No. 1, S. 232–243.

- Humm, K. C., Ibrahim, Y., Dodge, L. E., Hacker, M. R., Thornton, K. L., Penzias, A. S. & Sakkas, D. (2016) "Does elevated serum progesterone on the day of human chorionic gonadotropin administration decrease live birth rates?", *Journal of Reproductive Health and Medicine*, Vol. 2, S15-S18.
- Jamil, M., Debbarh, H., Kabit, A., Ennaji, M., Zarqaoui, M., Senhaji, W. R., Hissane, M., Saadani, B., Louanjli, N. & Cadi, R. (2023) "Impact of the number of retrieved oocytes on IVF outcomes: oocyte maturation, fertilization, embryo quality and implantation rate", *Zygote*, Vol. 31, No. 1, S. 91–96 [Online]. DOI: 10.1017/S096719942200065X.
- Johnson, M. H. (2019) "A short history of in vitro fertilization (IVF)", *The International Journal of Developmental Biology*, Vol. 63, 3-4-5, S. 83–92.
- Judd, S., Terry, A., Petrucco, M. & White, G. (1992) "The source of pulsatile secretion of progesterone during the human follicular phase", *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, Vol. 74, No. 2, S. 299–305.
- Kaponis, A., Chronopoulou, E. & Decavalas, G. (2018) "The curious case of premature luteinization", *Journal of assisted reproduction and genetics*, Vol. 35, No. 10, S. 1723–1740.
- Kaufmann, M., Costa, S. D. & Scharl, A. (2013) *Die Gynäkologie*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg.
- Khalil, M. R., Rasmussen, P. E., Erb, K., Laursen, S. B., Rex, S. & Westergaard, L. G. (2001) "Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles", *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, Vol. 80, No. 1, S. 74–81.
- Kiliçdag, E. B., Haydardedeoglu, B., Cok, T., Hacivelioglu, S. O. & Bagis, T. (2010) "Premature progesterone elevation impairs implantation and live birth rates in GnRH-agonist IVF/ICSI cycles", *Archives of gynecology and obstetrics*, Vol. 281, No. 4, S. 747–752.
- Kleine, B. & Rossmanith, W. (2021) *Hormone und Hormonsystem - Lehrbuch der Endokrinologie*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg.
- Kluge, H. H. P. (2022) "WHO European regional obesity report 2022".
- Kolibianakis, E. M., Venetis, C. A., Bontis, J. & Tarlatzis, B. C. (2012) "Significantly lower pregnancy rates in the presence of progesterone elevation in patients treated with GnRH antagonists and gonadotrophins: a systematic review and meta-analysis", *Current pharmaceutical biotechnology*, Vol. 13, No. 3, S. 464–470.
- Kolibianakis E. M., Albano, C., Camus, M., Tournaye, H., Van Steirteghem, AC & Devroey, P. (2004) "Prolongation of the follicular phase in in vitro fertilization results in a lower ongoing pregnancy rate in cycles stimulated with recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin-releasing hormone antagonists", *Fertility and Sterility*, No. 82, S. 102–107.
- Kupka, M. & Nawroth, F. "Reproduktionsmedizin".

- Kyrou, D., Al-Azemi, M., Papanikolaou, E. G., Donoso, P., Tziomalos, K., Devroey, P. & Fatemi, H. M. (2012) "The relationship of premature progesterone rise with serum estradiol levels and number of follicles in GnRH antagonist/recombinant FSH-stimulated cycles", *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Vol. 162, No. 2, S. 165–168 [Online]. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.02.025.
- Labarta, E., Martínez-Conejero, J. A., Alamá, P., Horcajadas, J. A., Pellicer, A., Simón, C. & Bosch, E. (2011) "Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis", *Human reproduction (Oxford, England)*, Vol. 26, No. 7, S. 1813–1825.
- Lahoud, R., Kwik, M., Ryan, J., Al-Jefout, M., Foley, J. & Illingworth, P. (2012) "Elevated progesterone in GnRH agonist down regulated in vitro fertilisation (IVF/ICSI) cycles reduces live birth rates but not embryo quality", *Archives of gynecology and obstetrics*, Vol. 285, No. 2, S. 535–540.
- Lambalk, C. B., Banga, F. R., Huirne, J. A., Toftager, M., Pinborg, A., Homburg, R., van der Veen, F. & van Wely, M. (2017) "GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type", *Human reproduction update*, Vol. 23, No. 5, S. 560–579.
- Lasch, L. & Fillenberg, S. (2017) *Basiswissen Gynäkologie und Geburtshilfe*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg.
- Laverge, H., Sutter, P. de, van der Elst, J. & Dhont, M. (2001) "A prospective, randomized study comparing day 2 and day 3 embryo transfer in human IVF", *Human Reproduction*, Vol. 16, No. 3, S. 476–480.
- Legro, R. S., Ary, B. A., Paulson, R. J., Stanczyk, F. Z. & Sauer, M. V. (1993) "Premature luteinization as detected by elevated serum progesterone is associated with a higher pregnancy rate in donor oocyte in-vitro fertilization", *Human Reproduction*, No. 8, S. 1506–1511.
- Leidenberger, FA, Strowitzki, T & Ortmann, O (Hg.) (2014) *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg.
- Lepage, J., Keromnes, G., Epelboin, S., Luton, D. & Yazbeck, C. (2019) "Premature progesterone rise on day of hCG negatively correlated with live birth rate in IVF cycles: An analysis of 1022 cycles", *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, Vol. 48, No. 1, S. 51–54.
- Levitas, E., Lunenfeld, E., Har-Vardi, I., Albotiano, S., Sonin, Y., Hackmon-Ram, R. & Potashnik, G. (2004) "Blastocyst-stage embryo transfer in patients who failed to conceive in three or more day 2–3 embryo transfer cycles: a prospective, randomized study", *Fertility and Sterility*, Vol. 81, No. 3, S. 567–571 [Online]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.08.031.

- Li, R., Qiao, J., Wang, L., Zhen, X. & Lu, Y. (2008) "Serum progesterone concentration on day of HCG administration and IVF outcome", *Reproductive biomedicine online*, Vol. 16, No. 5, S. 627–631 [Online]. DOI: 10.1016/S1472-6483(10)60475-0.
- Li, S., Liu, L., Meng, T., Miao, B., Sun, M., Zhou, C. & Xu, Y. (2021) "Impact of Luteinized Unruptured Follicles on Clinical Outcomes of Natural Cycles for Frozen/Thawed Blastocyst Transfer", *Frontiers in Endocrinology*, Vol. 12, S. 738005.
- Liang, Z., Huang, Q., Huang, J., Wu, J., Zeng, D. & Huang, P. (2024) "High progesterone levels on the day after HCG injection has no effect on clinical pregnancy outcomes in in vitro fertilization-embryo transfer", *Frontiers in Endocrinology*, Vol. 15, S. 1372753.
- Lispi, M., Humaidan, P., Bousfield, G. R., D'Hooghe, T. & Ulloa-Aguirre, A. (2023) "Follicle-Stimulating Hormone Biological Products: Does Potency Predict Clinical Efficacy?", *International journal of molecular sciences*, Vol. 24, No. 10.
- Loveland, J. B., McClamrock, H. D., Malinow, A. M. & Sharara, F. I. (2001) "Increased body mass index has a deleterious effect on in vitro fertilization outcome", *Journal of assisted reproduction and genetics*, Vol. 18, No. 7, S. 382–386.
- Ludwig, M., Nawroth, F. & Keck, C. (2015) *Kinderwunschsprechstunde*, 3. Aufl., Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg.
- Ludwig, M. & Sonntag, B. (2010) "LUF-Syndrom", *Gynäkologische Endokrinologie*, Vol. 8, No. 2, S. 112–116.
- Ludwig, M. & Strowitzki, T. (2014) "Regulation der Ovarfunktion, Gametentransport", in Leidenberger, F. A., Strowitzki, T. & Ortmann, O. (Hg.) *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, S. 175–205.
- Lundin, K. & Ahlström, A. (2015) "Quality control and standardization of embryo morphology scoring and viability markers", *Reproductive biomedicine online*, Vol. 31, No. 4, S. 459–471.
- Magli, M. C., Gianaroli, L., Munné, S. & Ferraretti, A. P. (1998) "Incidence of chromosomal abnormalities from a morphologically normal cohort of embryos in poor-prognosis patients", *Journal of assisted reproduction and genetics*, Vol. 15, No. 5, S. 297–301.
- Malizia, B. A., Hacker, M. R. & Penzias, A. S. (2009) "Cumulative Live-Birth Rates after In Vitro Fertilization", *New England Journal of Medicine*, Vol. 360, No. 3, S. 236–243.
- Marek, D., Langley, M., Gardner, D. K., Confer, N., Doody, K. M. & Doody, K. J. (1999) "Introduction of blastocyst culture and transfer for all patients in an in vitro fertilization program", *Fertility and Sterility*, Vol. 72, No. 6, S. 1035–1040 [Online]. DOI: 10.1016/S0015-0282(99)00409-4.
- Marston, J. H., Penn, R. & Sivelle, P. C. (1977) "Successful autotransfer of tubal eggs in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*)", *Reproduction*, Vol. 49, No. 1, S. 175–176 [Online]. DOI: 10.1530/jrf.0.0490175.

- Martín, J., Domínguez, F., Ávila, S., Castrillo, J. L., Remohí, J., Pellicer, A. & Simón, C. (2002) "Human endometrial receptivity: gene regulation", *Journal of Reproductive Immunology*, Vol. 55, No. 1, S. 131–139 [Online]. DOI: 10.1016/S0165-0378(01)00140-1.
- Martínez, F., Coroleu, B., Clua, E., Tur, R., Buxaderas, R., Parera, N., Barri, P. N. & Balasch, J. (2004) "Serum progesterone concentrations on the day of HCG administration cannot predict pregnancy in assisted reproduction cycles", *Reproductive biomedicine online*, Vol. 8, No. 2, S. 183–190 [Online]. DOI: 10.1016/S1472-6483(10)60514-7.
- Melo, M. A. B., Meseguer, M., Garrido, N., Bosch, E., Pellicer, A. & Remohí, J. (2006) "The significance of premature luteinization in an oocyte-donation programme", *Human reproduction (Oxford, England)*, Vol. 21, No. 6, S. 1503–1507.
- Nawroth, F. & Römer, T. (2015) *Diagnostik und Therapie der weiblichen Sterilität*, Berlin, De Gruyter.
- Nayak, S., Ochalski, M. E., Fu, B., Wakim, K.-M., Chu, T. J., Dong, X. & Wakim, A. N. (2014) "Progesterone level at oocyte retrieval predicts in vitro fertilization success in a short-antagonist protocol: a prospective cohort study", *Fertility and Sterility*, Vol. 101, No. 3, 676-682.e1 [Online]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.022.
- Neves, A. R., Vuong, N. L., Blockeel, C., Garcia, S., Alviggi, C., Spits, C., Ma, P. Q. M., Ho, M. T., Tournaye, H. & Polyzos, N. P. (2022) "The effect of polymorphisms in FSHR gene on late follicular phase progesterone and estradiol serum levels in predicted normoresponders", *Human Reproduction*, Vol. 37, No. 11, S. 2646–2654.
- Niu, Z., Feng, Y., Zhang, A., Sun, Y. & Zhang, H. (2008) "Progesterone levels on oocyte retrieval day can predict the quantity of viable embryos but not pregnancy outcome of intracytoplasmic sperm injection", *Gynecological Endocrinology*, Vol. 24, No. 8, S. 452–458.
- Ochsenkühn, R., Arzberger, A., Schönfeldt, V. von, Gallwas, J., Rogenhofer, N., Crispin, A., Thaler, C. J. & Noss, U. (2012) "Subtle progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration is associated with lower live birth rates in women undergoing assisted reproductive technology: a retrospective study with 2,555 fresh embryo transfers", *Fertility and Sterility*, Vol. 98, No. 2, S. 347–354.
- Papanikolaou, E. G., Kolibianakis, E. M., Pozzobon, C., Tank, P., Tournaye, H., Bourgain, C., van Steirteghem, A. & Devroey, P. (2009) "Progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration impairs pregnancy outcome in day 3 single-embryo transfer, while has no effect on day 5 single blastocyst transfer", *Fertility and Sterility*, Vol. 91, No. 3, S. 949–952.
- Papanikolaou, E. G., Pados, G., Grimbizis, G., Bili, E., Kyriazi, L., Polyzos, N. P., Humaidan, P., Tournaye, H. & Tarlatzis, B. C. (2012) "GnRH-agonist versus GnRH-antagonist IVF cycles: is the reproductive outcome affected by the incidence of progesterone elevation on

- the day of HCG triggering? A randomized prospective study", *Human reproduction (Oxford, England)*, Vol. 27, No. 6, S. 1822–1828.
- Park, J. H., Jee, B. C. & Kim, S. H. (2015) "Factors influencing serum progesterone level on triggering day in stimulated in vitro fertilization cycles", *Clinical and experimental reproductive medicine*, Vol. 42, No. 2, S. 67–71.
- Patton, P. E., Lim, J. Y., Hickok, L. R., Kettel, L. M., Larson, J. M. & Pau, K. Y. F. (2014) "Precision of progesterone measurements with the use of automated immunoassay analyzers and the impact on clinical decisions for in vitro fertilization", *Fertility and Sterility*, Vol. 101, No. 6, S. 1629–1636.
- Placido, G. de, Wilding, M., Strina, I., Alviggi, E., Alviggi, C., Mollo, A., Varicchio, M. T., Tolino, A., Schiattarella, C. & Dale, B. (2002) "High outcome predictability after IVF using a combined score for zygote and embryo morphology and growth rate", *Human Reproduction*, Vol. 17, No. 9, S. 2402–2409.
- Pouya, K., Şükür, Y. E., İsrailova, G., Özmen, B., Sönmezer, M., Berker, B., Atabekoğlu, C. S. & Aytaç, R. (2021) "hCG day progesterone level has no impact on the frozen thawed embryo transfer cycle outcome", *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, Vol. 50, No. 6, S. 102120 [Online]. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102120.
- Racca, A., Santos-Ribeiro, S., Munck, N. de, Mackens, S., Drakopoulos, P., Camus, M., Verheyen, G., Tournaye, H. & Blockeel, C. (2018) "Impact of late-follicular phase elevated serum progesterone on cumulative live birth rates: is there a deleterious effect on embryo quality?", *Human reproduction (Oxford, England)*, Vol. 33, No. 5, S. 860–868.
- Requena, A., Cruz, M., Bosch, E., Meseguer, M. & García-Velasco, J. A. (2014) "High progesterone levels in women with high ovarian response do not affect clinical outcomes: a retrospective cohort study", *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, Vol. 12, S. 69.
- Roque Fernandez, M. A., Alvarez Lleo, C., Gonzalez Mirasol, E., Resta Serra, M., Garcia Garrido, C., Sanchez Toledo, M. & Amezcua Recover, A. (2022) "Progesterone elevation on the day of oocyte retrieval and live birth rate after in vitro fertilisation treatment", *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, Vol. 42, No. 5, S. 1396–1400.
- Rosario, G., Sachdeva, G., Okulicz, W. C., Ace, C. I., Katkam, R. R. & Puri, C. P. (2003) "ROLE OF PROGESTERONE IN STRUCTURAL AND BIOCHEMICAL REMODELING OF ENDOMETRIUM", *Frontiers in Bioscience*, Vol. 2003, No. 8, S. 924–935.
- Sadeghi, M. R. (2018) "The 40th Anniversary of IVF: Has ART's Success Reached Its Peak?", *Journal of reproduction & infertility*, Vol. 19, No. 2, S. 67–68 [Online]. Verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30009139>.

- Saleh, H. A., Omran, M. S. E.-A. & Draz, M. (2009) "Does subtle progesterone rise on the day of HCG affect pregnancy rate in long agonist ICSI cycles?", *Journal of assisted reproduction and genetics*, Vol. 26, No. 5, S. 239–242.
- Sangisapu, S. & Karunakaran, S. (2019) "Comparative Study of Serum Progesterone Levels at the Time of Human Chorionic Gonadotropin Trigger and Ovum PickUp in Predicting Outcome in Fresh in vitro Fertilization Cycles", *Journal of human reproductive sciences*, Vol. 12, No. 3, S. 234–239.
- Santos-Ribeiro, S., Polyzos, N. P., Haentjens, P., Smitz, J., Camus, M., Tournaye, H. & Blockeel, C. (2014) "Live birth rates after IVF are reduced by both low and high progesterone levels on the day of human chorionic gonadotrophin administration", *Human reproduction (Oxford, England)*, Vol. 29, No. 8, S. 1698–1705.
- Schoolcraft, W., Sinton, E., Schlenker, T., Huynh, D., Hamilton, F. & Meldrum, D. R. (1991) "Lower pregnancy rate with premature luteinization during pituitary suppression with leuprolide acetate", *Fertility and Sterility*, Vol. 55, No. 3, S. 563–566.
- Schorsch, M., Gomez, R., Hahn, T., Hoelscher-Obermaier, J., Seufert, R. & Skala, C. (2013) "Success Rate of Inseminations Dependent on Maternal Age? An Analysis of 4246 Insemination Cycles", *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, Vol. 73, No. 8, S. 808–811.
- Sermondade, N., Huberlant, S., Bourhis-Lefebvre, V., Arbo, E., Gallot, V., Colombani, M. & Fréour, T. (2019) "Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis", *Human reproduction update*, Vol. 25, No. 4, S. 439–451.
- Shankara-Narayana, N., Zawada, S., Walters, K. A., Desai, R., Marren, A. & Handelsman, D. J. (2016) "Accuracy of a Direct Progesterone Immunoassay", *The journal of applied laboratory medicine*, Vol. 1, No. 3, S. 294–299.
- Shapiro, B. S., Daneshmand, S. T., Garner, F. C., Aguirre, M., Hudson, C. & Thomas, S. (2010) "Embryo cryopreservation rescues cycles with premature luteinization", *Fertility and Sterility*, Vol. 93, No. 2, S. 636–641 [Online]. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.134.
- Silverberg, K. M., Burns, W. N., Olive, D. L., Riehl, R. M. & Schenken, R. S. (1991) "Serum Progesterone Levels Predict Success of in Vitro Fertilization/Embryo Transfer in Patients Stimulated with Leuprolide Acetate and Human Menopausal Gonadotropins**", *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 1991, No. 73, S. 797–803.
- Silverberg, K. M., Martin, M., Olive, D. L., Burns, W. N. & Schenken, R. S. (1994) "Elevated serum progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin administration in in vitro fertilization cycles do not adversely affect embryo quality**Presented at the 48th Annual Meeting of The American Fertility Society, New Orleans, Louisiana, October 31 to November 5, 1992", *Fertility and Sterility*, Vol. 61, No. 3, S. 508–513 [Online]. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)56584-4.

- Sonigo, C., Dray, G., R., C., Cédrin-Durnerin, I. & Hugues, J.-N. (2014) "Impact of high serum progesterone during the late follicular phase on IVF outcome", *Reproductive biomedicine online*, Vol. 29, No. 2, S. 177–186.
- Tan, T. Y., Lau, S. K., Loh, S. F. & Tan, H. H. (2014) "Female ageing and reproductive outcome in assisted reproduction cycles", *Singapore medical journal*, Vol. 55, No. 6, S. 305–309.
- Thuesen, L. L., Smitz, J., Loft, A. & Nyboe Andersen, A. (2013) "Endocrine effects of hCG supplementation to recombinant FSH throughout controlled ovarian stimulation for IVF: a dose–response study", *Clinical Endocrinology*, Vol. 79, No. 5, S. 708–715.
- Tsirigotis, M. (1998) "Blastocyst stage transfer: pitfalls and benefits. Too soon to abandon current practice?", *Human Reproduction*, Vol. 13, No. 12, S. 3285–3289.
- Tulic, L., Tulic, I., Bila, J., Nikolic, L., Dotlic, J., Lazarevic-Suntov, M. & Kalezic, I. (2020) "Correlation of progesterone levels on the day of oocyte retrieval with basal hormonal status and the outcome of ART", *Scientific reports*, Vol. 10, No. 1, S. 22291.
- Ubaldi, F., Albano, C., Peukert, M., Riethmüller-Winzen, H., Camus, M., Smitz, J., van Steirteghem, A. & Devroey, P. (1996) "Subtle progesterone rise after the administration of the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix in intracytoplasmic sperm injection cycles", *Human Reproduction*, Vol. 1996, No. 11, S. 1405–1407.
- Ubaldi, F., Smitz, J., Wisanto, A., Joris, H., Schiettecatte, J., Derde, M. P., Borkham E., van Steirteghem, A. & Devroey, P. (1995) "Oocyte and embryo quality as well as pregnancy rate in intracytoplasmic sperm injection are not affected by high follicular phase serum progesterone", *Human Reproduction*, No. 10, S. 3091–3096.
- Urman, B., Alatas, C., Aksoy, S., Mercan, R., Isiklar, A. & Balaban, B. (1999) "Elevated serum progesterone level on the day of human chorionic gonadotropin administration does not adversely affect implantation rates after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer", *Fertility and Sterility*, Vol. 72, No. 6, S. 975–979 [Online]. DOI: 10.1016/S0015-0282(99)00421-5.
- van de Loo, I. & Harbeck, B. (2020) *Facharztwissen Endokrinologie und Diabetologie*, Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg.
- van der Steeg, J. W., Steures, P., Eijkemans, M. J., Habbema, J. D. F., Hompes, P. G., Burggraaff, J. M., Oosterhuis, G. J. E., Bossuyt, P. M., van der Veen, F. & Mol, B. W. (2007) "Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women", *Human Reproduction*, Vol. 23, No. 2, S. 324–328.
- van Steirteghem, A. (2001) "Twintig jaar in-vitro fertilisatie: verwezenlijkingen en vragen voor de toekomst", *Verhandelingen - Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België*, Vol. 63, No. 3, 193-240; discussion 240-1.
- van Vaerenbergh, I., Fatemi, H. M., Blockeel, C., van Lommel, L., In't Veld, P., Schuit, F., Kolibianakis, E. M., Devroey, P. & Bourgain, C. (2011) "Progesterone rise on HCG day in

- GnRH antagonist/rFSH stimulated cycles affects endometrial gene expression", *Reproductive biomedicine online*, Vol. 22, No. 3, S. 263–271 [Online]. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.11.002.
- Vander Borgh, M. & Wyns, C. (2018) "Fertility and infertility: Definition and epidemiology", *Clinical Biochemistry*, Vol. 62, No. 62, S. 2–10 [Online]. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
- Vanni, V. S., Somigliana, E., Reschini, M., Pagliardini, L., Marotta, E., Faulisi, S., Paffoni, A., Vignani, P., Vegetti, W., Candiani, M. & Papaleo, E. (2017) "Top quality blastocyst formation rates in relation to progesterone levels on the day of oocyte maturation in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles", *PloS one*, Vol. 12, No. 5, e0176482.
- Venetis, C. A., Kolibianakis, E. M., Bosdou, J. K., Lainas, G. T., Sfontouris, I. A., Tarlatzis, B. C. & Lainas, T. G. (2016) "Basal serum progesterone and history of elevated progesterone on the day of hCG administration are significant predictors of late follicular progesterone elevation in GnRH antagonist IVF cycles", *Human reproduction (Oxford, England)*, Vol. 31, No. 8, S. 1859–1865.
- Venetis, C. A., Kolibianakis, E. M., Bosdou, J. K. & Tarlatzis, B. C. (2013) "Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles", *Human reproduction update*, Vol. 19, No. 5, S. 433–457.
- Venetis, C. A., Kolibianakis, E. M., Papanikolaou, E. G., Bontis, J., Devroey, P. & Tarlatzis, B. C. (2007) "Is progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotrophin administration associated with the probability of pregnancy in in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis", *Human reproduction update*, Vol. 13, No. 4, S. 343–355.
- Viera-Molina, M. & Guerra-Martín, M. D. (2018) "Análisis de la eficacia de las técnicas de reproducción asistida", *Anales del sistema sanitario de Navarra*, Vol. 41, No. 1, S. 107–116.
- Wang, Y., Chen, M.-J., Guu, H.-F., Chen, Y.-F., Kung, H.-F., Chang, J.-C., Chen, L.-Y., Chuan, S.-T. & Yi, Y.-C. (2024) "Premature Progesterone Rise Is Associated with Higher Cumulative Live Birth Rate with Freeze-All Strategy", *Journal of Clinical Medicine*, Vol. 13, No. 12 [Online]. DOI: 10.3390/jcm13123439.
- Wikland, M. & Hamberger, L. (1984) "Ultrasound as a diagnostic and operative tool for in vitro fertilization and embryo replacement (IVF/ER) programs", *Journal of in Vitro Fertilization and Embryo Transfer*.
- Wippermann, C. (2021) "Ungewollte Kinderlosigkeit 2020".
- World Health Organization (2010) *A healthy lifestyle - WHO recommendations* [Online]. Verfügbar unter <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations> (Abgerufen am 30 Juni 2025).

- World Health Organization (2024) *Infertility* [Online]. Verfügbar unter <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility> (Abgerufen am 30 Juni 2025).
- Wu, Z., Li, R., Ma, Y., Deng, B., Zhang, X., Meng, Y., Chen, X., Liu, P. & Qiao, J. (2012) "Effect of HCG-day serum progesterone and oestradiol concentrations on pregnancy outcomes in GnRH agonist cycles", *Reproductive biomedicine online*, Vol. 24, No. 5, S. 511–520.
- Xu, B., Li, Z., Zhang, H., Jin, L., Li, Y., Ai, J. & Zhu, G. (2012) "Serum progesterone level effects on the outcome of in vitro fertilization in patients with different ovarian response: an analysis of more than 10,000 cycles", *Fertility and Sterility*, Vol. 97, No. 6, 1321-7.e1-4.
- Xu, W., Yang, J., Jiang, L. & Hu, J. (2011) "Impact of luteinized unruptured follicles on endometrial receptivity", *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao. Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao. Yixue Yingdewen ban*, Vol. 31, No. 2, S. 181.
- Xue, T. & Zhu, T. (2018) "Association between fertility rate reduction and pre-gestational exposure to ambient fine particles in the United States, 2003-2011", *Environment international*, Vol. 121, Pt 1, S. 955–962.
- Yanushpolsky, E. H. (2015) "Luteal phase support in in vitro fertilization", *Seminars in reproductive medicine*, Vol. 33, No. 2, S. 118–127.
- Ziegler, D. de, Brioschi, P., Fanchin, R. & Bulletti, C. (2003) *Confronting the hidden face of progesterone during the follicular phase*.
- Zippl, A. L., Wachter, A., Rockenschaub, P., Toth, B. & Seeber, B. (2022) "Predicting success of intrauterine insemination using a clinically based scoring system", *Archives of gynecology and obstetrics*, Vol. 306, No. 5, S. 1777–1786.

8 Anhang

8.1 Statistische Auswertung der Messgruppen als Gesamtkollektiv

Zyklen	Tag der hCG Gabe	Korrelation	Tag der Punktion	Korrelation
	n= 169		n= 243	
	Median (Range) MW ± SD		Median (Range) MW ± SD	
Alter	37		33	
	(22 - 45)		(22 - 45)	
	36,31 ± 4,26		32,85 ± 4,16	
BMI (kg/m²)	22,5		23,4	
	(17,2 - 42,4)		(17,5 - 44,9)	
	23,6 ± 4,31		24,64 ± 5,28	
Kulturtag	5		5	
	(2 - 6)		(2 - 6)	
	4,44 ± 1,07		4,44 ± 0,99	
Transfertag	17 (10,1%)		20 (8,2%)	
Tag 2	21(12,4%)		27 (11,1%)	
Tag 3	4 (2,4%)		25 (10,3%)	
Tag 4	124 (73,4%)		169 (69,5%)	
Tag 5	3 (1,8%)		2 (0,8%)	
Tag 6				
Anzahl punktierter Eizellen	9	Prog	16	Prog
	(1 - 30)	koeff= 0,284	(2 - 40)	koeff= 0,410
	10,50 ± 6,09	p < 0,001	15,69 ± 6,197	p < 0,001
Anzahl fertilisierter Eizellen	6		10	
	(1 - 25)		(1 - 23)	
	7,27 ± 4,45		10,16 ± 4,54	
Befruchtungsrate	0,71		0,67	
	(0,17 - 1,0)		(0,03 - 1,0)	
	0,72 ± 0,18		0,66 ± 0,17	
Anzahl transferierter Embryonen	2		2	
	(1 - 3)		(1 - 3)	
	1,91 ± 0,56		1,99 ± 0,43	
1 Embryo [n (%)]	35 (20,7%)		24 (9,9%)	
2 Embryonen [n (%)]	115 (68%)		198 (81,5%)	
3 Embryonen [n (%)]	19 (11,2%)		21 (8,6%)	
ideale Embryonen	2		2	
	(0-3)		(0-3)	
	1,34 ± 0,06		1,65 ± 0,7	
0 ideale Embryos	30 (17,8%)		23 (9,5%)	

Zyklen	Tag der hCG Gabe	Korrelation	Tag der Punktion	Korrelation
	n= 169		n= 243	
	Median (Range) MW ± SD		Median (Range) MW + SD	
1 idealer Embryo	54 (32%)		48 (19,8%)	
2 ideale Embryos	83 (49,1%)		164 (67,5%)	
3 ideale Embryos	2 (1,2%)		8 (3,3%)	
Gesamtstimulationsdosis in IU	1950	Prog	1575	Prog
	(800 - 4675)	koeff= 0,237	(562,5 - 6075)	koeff= 0,018
	2231,79 ± 7940,59	p= 0,002	1769,62 ± 834,45	p= 0,778
Stimulationsdauer	9		9	
	(6-18)		(6-22)	
	9,16 ± 1,79		9,79 ± 2,14	
Progesteron (ng/ml)	0,53		6,61	
	(<0,1 - 2,5)		(0,365 - 32,45)	
	0,6 ± 0,38		7,37 ± 4,31	
	n=167		n=70	
Östrogen (pg/ml)	1317	Prog	1897	Prog
	(40 - 4828)	koeff= 0,524	(242-5000)	koeff= 0,202
	1488,08 ± 884,67	p < 0,001	2018,48 ± 1042,02	p= 0,094
Behandlung [n (%)]				
IVF	18 (10,7%)		33 (13,6%)	
ICSI	149 (88,2%)		198 (81,5%)	
IVF/ICSI	2 (1,2%)		12 (4,9%)	
Protokoll				
Antagonist	161 (95,3%)		240 (98,8%)	
Agonist long	7 (4,1%)		1 (0,4%)	
Agonist short	1 (0,6%)		2 (0,8%)	
Indikation [n (%)]				
weiblich	24 (14,2%)		51 (21,0%)	
männlich	104 (61,5%)		97 (39,9%)	
beide	24 (14,2%)		82 (33,7%)	
idiopathisch	17 (10,1%)		13 (5,3%)	
Schwangerschaft [n (%)]	48 (28,4%)		100 (41,2%)	
Lebendgeburt [n (LGR/Transfer %)]	30 (17,8% / 75%)		58 (23,9% / 58%)	
unbekannter Schwangerschaftsausgang	5		8	

8.2 Statistische Auswertung der Messgruppen aufgeteilt nach dem Eintreten einer Schwangerschaft

Zyklen	Tag der hCG Gabe		p-Wert	Tag der Punktion		p-Wert
	schwanger n= 48	nicht schwanger n= 121		schwanger n= 100	nicht schwanger n= 143	
	Median (Range)	Median (Range)		Median (Range)	Median (Range)	
	MW ± SD	MW + SD		MW ± SD	MW + SD	
Alter	36 (22 - 43)	37 (26 - 45)	0,021 r=0,178	32 (22 - 42)	34 (25 - 45)	0,005 r=0,178
	35,1 ± 4,085	36,79 ± 4,248		31,87 ± 3,868	33,54 ± 4,28	geringer Effekt
BMI (kg/m²)	22,7 (17,8 - 42,4)	22,5 (17,2 - 37,9)	0,834	23,8 (17,7 - 43,8)	23,2 (17,5 - 44,9)	0,269
	23,9 ± 4,75	23,53 ± 4,13		24,83 ± 5,04	24,5 ± 5,46	
Kulturtag	5 (2 - 5)	5 (2 - 6)	0,265	5 (2 - 5)	5 (2 - 5)	0,621
	4,58 ± 0,964	4,39 ± 1,106		4,38 ± 1,042	4,48 ± 0,956	
Transfertag						
Tag 2	4 (8,3%)	13 (10,7%)		10 (10%)	10 (7%)	
Tag 3	4 (8,3%)	17 (14%)		12 (12%)	15 (10,5%)	
Tag 4	0	4 (3,3%)		8 (8%)	17 (11,9%)	
Tag 5	40 (83,4%)	84(69,4%)		70 (70%)	99 (69,2%)	
Tag 6	0	3 (2,5%)		0	0	
Anzahl punktierter Eizellen	10 (2-27)	9 (1-30)	0,100	16 (4-30)	16 (2-40)	0,832
	11,63 ± 1,924	10,05 ± 6,103		15,64 ± 5,55	15,73 ± 6,63	
Anzahl fertilisierter Eizellen	6 (1-17)	6 (1-25)	0,303	10 (3-20)	9 (1-23)	0,687
	7,69 ± 4,273	7,1 ± 4,517		10,31 ± 4,20	10,06 ± 4,77	
Befruchtungsrate	0,71 (0,17 - 1,0)	0,71 (0,33 - 1,0)	0,232	0,67 (0,25 - 1,0)	0,67 (0,03 - 1,0)	0,565
	0,69 ± 0,19	0,73 ± 0,18		0,67 ± 0,16	0,65 ± 0,18	
Anzahl transferierter Eizellen	2 (1-3)	2 (1-3)	0,753	2 (1-3)	2 (1-3)	0,317
	1,88 ± 0,393	1,92 ± 0,614		2,02 ± 0,25	1,97 ± 0,52	
1 Embryo [n (%)]	7 (14,6%)	28 (23,1%)		2 (2%)	22 (15,4%)	
2 Embryonen [n (%)]	40 (83,3%)	75(63,0%)		94 (94%)	104 (72,7%)	
3 Embryonen [n (%)]	1 (2,1%)	18 (14,9%)		4 (4%)	17 (11,9%)	
Anzahl idealer transferierter Embryonen	2	1	<0,001	2	2	<0,001

Zyklen	Tag der hCG Gabe			Tag der Punktion		
	schwanger	nicht schwanger		schwanger	nicht schwanger	
	n= 48	n= 121		n= 100	n= 143	
	Median	Median		Median	Median	
	(Range)	(Range)		(Range)	(Range)	
MW ± SD	MW + SD	p-Wert r=0,307 mittlerer Effekt	MW ± SD	MW + SD	p-Wert r=0,282 mittlerer Effekt	
	(1-3)	(0-3)		(0-3)	(0-3)	
	1,73 ± 0,49	1,18 ± 0,82		1,88 ± 0,46	1,48 ± 0,79	
0 ideale Embryos	0	30 (24,8%)		2 (2%)	21 (14,7%)	
1 idealer Embryo	14 (29,2%)	40 (33,1%)		11 (11%)	37 (25,9%)	
2 ideale Embryos	33 (68,8%)	50 (41,3%)		84 (84%)	80 (55,9%)	
3 ideale Embryos	1 (2,1%)	1 (0,8%)		3 (3%)	5 (3,5%)	
Gesamtstimulationsdosis (IU)	1743,75	2100	0,019	1500	1612,5	0,098
	(800 - 3600)	(900 - 4675)		(800 - 4387,5)	(562,5 - 6075)	
	1914,27 ± 766,38	2357,74 ± 975,82		1661,08 ± 733,99	1845,52 ± 892,72	
Stimulationsdauer	9	9	0,846	9	9	0,185
	(6-18)	(6-17)		(7-21)	(6-22)	
	9,21 ± 1,92	9,14 ± 1,74		9,73 ± 2,3	9,84 ± 2,03	
Progesteron (ng/ml)	0,582	0,536	0,652	6,18	6,74	0,258
	(0,14 - 1,289)	(0,1 - 2,505)		(0,37 - 23,81)	(0,62 - 32,45)	
	0,568 ± 0,282	0,629 ± 0,407		7,08 ± 4,03	7,57 ± 4,5	
Östrogen (pg/ml)	n=120	n=47	0,513	n=33	n=37	0,930
	1456	1286		1990	1853	
	(283 - 4838,33)	(40 - 4828)		(242 - 4158)	(509 - 5000)	
	1539,85 ± 846,6	1428,6 ± 901,79		1957,73 ± 948,65	2072,65 ± 1123,06	
Behandlung [n (%)]						
IVF	7 (14,6%)	11 (9,1%)		14 (14%)	19 (13,3%)	
ICSI	40 (83,3%)	109 (90,1%)		82 (82%)	116 (81,1%)	
IVF/ICSI	1 (2,1%)	1 (0,8%)		4 (4%)	8 (5,6%)	
Indikation [n (%)]						
weiblich	6 (12,5%)	18 (14,9%)	0,114	18 (18%)	33 (23,1%)	0,482
männlich	26 (54,1%)	78 (64,5%)		39 (39%)	58 (40,6%)	
beide	8 (16,7%)	16 (13,2%)		37 (37%)	45 (31,5%)	
idiopathisch	8 (16,7%)	9 (7,4%)		6 (6%)	7 (4,9%)	
Schwangerschaft [n (%)]	48 (28%)		Prog Z= -0,452 p= 0,652	100 (41,2%)		Prog Z= -1,132 p= 0,258
Lebendgeburt [n (LGR/Transfer %)]	30 (17,8%)		Prog Z= -0,953 p= 0,341	58 (23,9%)		Prog Z= -1,980 p= 0,048
unbekannter Schwangerschaftsausgang	5			8		

8.3 Statistische Auswertung der Messgruppen aufgeteilt nach dem Grenzwert

Zyklen	Gruppe A		p-Wert	Gruppe B		p-Wert
	< 0,8 n= 128	>= 0,8 n= 41 (24,3%)		< 11,7 217	>= 11,7 26 (10,7%)	
	Median (Range) MW + SD	Median (Range) MW + SD		Median (Range) MW + SD	Median (Range) MW + SD	
Alter	36 (22 - 45) 36,21 ± 4,45	37 (28 - 43) 36,63 ± 4,495	0.617	33 (22 - 45) 32,99 ± 4,164	32,5 (25 - 42) 31,69 ± 4,306	0.168
BMI (kg/m²)	22,7 (17,8 - 42,4) 23,64 ± 4,26	22,3 (17,2 - 37,9) 23,61 ± 4,495	0.830	23,9 (17,5 - 44,9) 24,75 ± 5,29	22,4 (18 - 41) 23,73 ± 5,24	0.193
Kulturtag	5 (2 - 6) 4,36 ± 1,135	5 (2 - 5) 4,71 ± 0,781	0.122	5 (2 - 6) 4,4 ± 1,009	5 (2 - 6) 4,73 ± 0,778	0.114
Transfertag						
Tag 2	15 (11,7%)	2 (4,9%)		19 (8,8%)	1 (3,8%)	
Tag 3	19 (14,8%)	2 (4,9%)		26 (12%)	1 (3,8%)	
Tag 4	2 (1,6%)	2 (4,9%)		22 (10,1%)	3 (11,5%)	
Tag 5	89 (69,5%)	35(85,4%)		149 (68,7%)	20(76,9%)	
Tag 6	3 (2,3%)	0		1 (0,5%)	1 (3,8%)	
Anzahl punktierter Eizellen	9 (1 -27) 10,06 ± 6,00	10 (2 -30) 11,85 ± 6,27	0.099	9 (2 -40) 15,19 ± 6,023	21 (7 -30) 19,88 ± 6,154	<0,00 1
Anzahl fertilisierter Eizellen	6 (1 -21) 6,99 ± 4,43	6 (2 -25) 8,12 ± 4,45	0.065	9 (1 -23) 9,68 ± 4,284	15 (7 -21) 14,15 ± 4,73	<0,00 1
Befruchtungsrate	0,71 (0,17 - 1,0) 0,71 ± 0,18	0,71 (0,33 - 1,00) 0,72 ± 0,18	0,952	0,67 (0,03 - 1,00) 0,65 ± 0,17	0,74 (0,4 - 1,00) 0,73 ± 0,16	0,034
Anzahl transferierter Eizellen	2 (1 -3) 1,91 ± 0,524	2 (1 -3) 1,90 ± 0,664	0.901	2 (1 -3) 1,99 ± 0,43	2 (1 -3) 1,96 ± 0,45	0.743
1 Embryo [n (%)]	24 (18,8%)	11 (26,8%)		21 (9,7%)	3 (11,5%)	
2 Embryonen [n (%)]	92 (71,9%)	23(56,10%)		177 (81,6%)	21(80,8%)	
3 Embryonen [n (%)]	12 (9,4%)	7(17,1%)		19 (8,8%)	2(7,7%)	
Anzahl idealer transferierter Embryonen	2 (1-3) 1,73 ± 0,49	1 (1-2) 1,18 ± 0,82	0.056	2 (0-3) 1,66 ± 0,69	2 (0-2) 1,5 ± 0,76	0.323

Zyklen	Gruppe A		Gruppe B			
	< 0,8	>= 0,8		< 11,7	>= 11,7	
	n= 128	n= 41 (24,3%)		217	26 (10,7%)	
	Median (Range) MW + SD	Median (Range) MW + SD	p- Wert	Median (Range) MW + SD	Median (Range) MW + SD	p- Wert
0 ideale Embryos	21 (16,4%)	9 (22%)		19 (8,8%)	4 (15,4%)	
1 idealer Embryo	37 (28,9%)	17 (41,5%)		43 (19,8%)	5 (19,2%)	
2 ideale Embryos	68 (53,1%)	15 (36,6%)		147 (67,7%)	17 (65,4%)	
3 ideale Embryos	2 (1,6%)	0		8 (3,7%)	0	
Gesamtstimulationsdosis (IU)	1800	2325	0,015	1575	1443,75	0,553
	(800 - 4050)	(900 - 3975)		(562,5 - 6075)	(750 - 3300)	
	1998,81 ± 758,77	2362,20 ± 852,85		1782,28 ± 850,33	1663,94 ± 692,81	
Stimulationsdauer	9	10	0,010	9	10	0,663
	(6-18)	(7-17)		(6-22)	(8-19)	
	8,98 ± 1,72	9,73 ± 1,88		9,79 ± 2,16	9,81 ± 2,04	
Östrogen (pg/ml)	n=126	n=41		n=62	n=8	
	1121	1817	<0,00 1	1897	1855,5	0,258
	(40 - 4828)	(269 - 3833)		(242 - 4606)	(1308 - 5000)	
	1535,99 ± 843,295	1955,46 ± 853,72		1992,42 ± 1033,42	2220,38 ± 1159,26	
Behandlung [n (%)]						
IVF	14 (10,9%)	4 (9,8%)		30 (13,8%)	3 (11,5%)	
ICSI	110 (87,5%)	37 (90,2%)		177 (81,6%)	21 (80,8%)	
IVF/ICSI	2 (1,6%)	0		10 (4,6%)	2 (7,7%)	
Indikation [n (%)]						
weiblich	20 (15,6%)	4 (9,8%)		46 (21,1%)	5 (19,2%)	
männlich	72 (56,3%)	32 (78%)		88 (40,6%)	9 (34,6%)	
beide	21 (16,4%)	3 (7,3%)		70 (32,3%)	12 (46,2%)	
idiopathisch	15 (11,7%)	2 (4,9%)		13 (6,0%)	0	
Fallzahl	128	41		217	26	
Schwangerschaft [n (%)]	40 (31,3%)	8 (19,5%)	0,168	90 (41,5%)	10 (38,5%)	0,835
Lebendgeburt [n (LGR/Transfer %)/n (LGR/Schwangerschaft %)]	25 (19,5% / 62,5%)	5 (12,2% / 62,5%)	0,353	53 (24,4% / 58,9%)	5 (19,2% / 50%)	0,636
unbekannter Schwangerschaftsausgang	5 (3,9%)	0		5 (2,3%)	3 (11,5%)	

8.4 Statistische Auswertung der Intervallgruppen am Tag der Punktion

Intervallgruppen Progesteronwerte am Tag der Punktion					
Wertebereich Serumprogesteron	<= 4,5	4,51 - 6,62	6,63 - 8,87	> 8,87	
Zyklen (n)	60	61	61	61	
	Median	Median	Median	Median	
	(Range)	(Range)	(Range)	(Range)	
	MW ± SD	MW ± SD	MW + SD	MW ± SD	p-Wert
Alter	32	33	34	33	
	(26-45)	(22-40)	(25-43)	(25-42)	
	32,83 ± 4,7	32,5 ± 3,8	33,4 ± 4,2	32,7 ± 4,0	0.665
BMI (kg/m²)	24.35	24.20	22.80	22.80	
	(17,7-44,9)	(18,1-38,7)	(17,5-43,8)	(18-41)	
	25,9 ± 6,0	24,7 ± 5,3	24,5 ± 5,3	23,5 ± 4,2	0.091
Kulturtag	5	5	5	5	
	(2-6)	(2-5)	(2-5)	(2-6)	
	4,4 ± 1,1	4,5 ± 0,9	4,4 ± 1,0	4,5 ± 1,0	0.889
Anzahl gewonnener Eizellen	12	15	16	19	
	(2-27)	(3-40)	(5-33)	(4-30)	
	12,43 ± 4,8	15,1 ± 6,7	16,5 ± 5,6	18,7 ± 6,0	<0,001
Anzahl fertilisierter Eizellen	7	9	10	13	
	(1-18)	(1-23)	(1-21)	(3-21)	
	8 ± 3,8	9,5 ± 4,4	10,5 ± 4,1	12,6 ± 4,7	<0,001
Anzahl transferierter Embryonen	2	2	2	2	
	(1-3)	(1-3)	(1-3)	(1-3)	
	1,97 ± 0,4	1,97 ± 0,4	2,0 ± 0,5	1,98 ± 0,5	0.814
1 Embryo [n (%)]	6 (10%)	6 (9,8%)	5 (8,2%)	7 (11,5%)	
2 Embryonen [n (%)]	50 (83,1%)	51 (83,6%)	49 (80,3%)	48 (78,7%)	
3 Embryonen [n (%)]	4 (6,7%)	4 (6,6%)	7 (11,5%)	6 (9,8%)	
Anzahl idealer Embryonen/ET	2	2	2	2	
	(0-3)	(0-3)	(0-3)	(0-3)	
	1,62 ± 0,8	1,66 ± 0,7	1,66 ± 0,7	1,66 ± 0,7	0.987
0 ideale Embryos	8 (13,3%)	4 (6,6%)	6 (9,8%)	5 (8,2%)	
1 idealer Embryo	10 (16,7%)	15 (24,6%)	10 (16,4%)	13 (21,3%)	
2 ideale Embryos	39 (65%)	40 (65,6%)	44 (72,1%)	41 (67,2%)	
3 ideale Embryos	3 (5%)	2 (3,3%)	1 (1,6%)	2 (3,3%)	
Gesamtstimulationsdosis (IU)	1650	1575	1550	1462,5	0,866
	(562,5 - 3900)	(750 - 4125)	(600 - 4950)	(750 - 6075)	
	1704,67 ± 655,4	1770,84 ± 829,5	1767,03 ± 861,4	1834,86 ± 973,4	
Stimulationsdauer	9	9	9	10	
	(6-22)	(6-21)	(7-15)	(7-19)	

Intervallgruppen Progesteronwerte am Tag der Punktion					
Wertebereich Serumprogesteron	<= 4,5	4,51 - 6,62	6,63 - 8,87	> 8,87	
Zyklen (n)	60	61	61	61	
	Median	Median	Median	Median	
	(Range)	(Range)	(Range)	(Range)	
	MW ± SD	MW ± SD	MW + SD	MW ± SD	p-Wert
	9,76 ± 2,5	9,87 ± 2,5	9,48 ± 1,3	9,98 ± 2,0	0.468
Östrogen (pg/ml)	n=22	n=16	n=17	n=15	
	1490,5	1878,8	2038	2014	
	(242-3877)	(554 - 4158)	(585 - 4606)	(1284 - 5000)	
	1742,6 ± 1040,3	2097,6 ± 1106,5	2003,8 ± 971,0	2355,3 ± 1044,2	0.367
Indikation [n (%)]					
weiblich	12 (16,4%)	6 (12,8%)	4 (18,2%)	0	
männlich	38 (52,1%)	30 (63,8%)	15 (68,2%)	15 (93,8%)	
beide	12 (16,4%)	8 (17,0%)	2 (9,1%)	0	
idiopathisch	11 (15,1%)	3 (6,4%)	1 (4,5%)	1 (6,3%)	
Schwangerschaft [n (%)]	29 (48,3%)	25 (41%)	23 (37,7%)	23 (37,7%)	
Lebendgeburt [n (LGR/Transfer %)]	20 (33,9% / 68,97%)	13 (21,3%/52,0%)	14 (23,3%/60,87%)	11 (17,5% / 47,83%)	
unbekannter Schwangerschaftsausgang	0	3	0	5	

8.5 Statistische Auswertung des Intervallgruppenvergleichs

Intervallgruppenvergleich	<4,5 vs. 4,5 - 6,62		4,5 - 6,62 vs. 6,63 - 8,87		6,63 - 8,87 vs >8,88	
	MW-Differenz	p-Wert (Bonferroni)	MW-Differenz	p-Wert (Bonferroni)	MW-Differenz	p-Wert (Bonferroni)
Variable						
Anzahl gewonnener Eizellen	-2.68	0.07	-1.38	1.00	-2.18	0.23
Anzahl fertilisierter Eizellen	-1.51	0.31	-1.00	1.00	-2.08	0.04
Intervallgruppenvergleich	<4,5 vs. 6,63 - 8,87		<4,5 vs. >8,88		4,5 - 6,62 vs. >8,88	
	MW-Differenz	p-Wert (Bonferroni)	MW-Differenz	p-Wert (Bonferroni)	MW-Differenz	p-Wert (Bonferroni)
Variable						
Anzahl gewonnener Eizellen	-4.06	0.001	-6.24	>0,001	-3.56	0.005
Anzahl fertilisierter Eizellen	-2.51	0.008	-4.59	>0,001	-3.08	>0,001

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen tiefsten Dank an all diejenigen aussprechen, die mich während meiner Promotion unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Rudolf Seufert, für die Überlassung des Themas, die engagierte Betreuung und die wertvolle wissenschaftliche Begleitung. Ihre fachliche Unterstützung und Ihre fundierten Anregungen haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Des Weiteren danke ich PD Dr. med. habil. Anne-Sophie Heimes für die engagierte Unterstützung in der Rolle der Zweitgutachterin sowie als Prüfungsvorsitzende.

Ebenso danke ich meinem Betreuer Dr. Michael Amrani herzlich für die ständige Unterstützung und die konstruktiven Rückmeldungen, die mir geholfen haben, meine Arbeit zu verwirklichen. Ihre Expertise und inspirierenden Ideen haben mir entscheidend geholfen.

Für die biometrische Beratung und das sorgfältige Korrekturlesen danke ich ██████████ ████████████████████ vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik in Mainz.

Zudem gilt mein herzlicher Dank meiner Schwester Lara. Deine bedingungslose Unterstützung und dein großes Verständnis in den herausfordernden Phasen dieser Reise waren für mich von unschätzbarem Wert. Danke, dass du immer an meiner Seite warst und ich mich auf dich verlassen konnte.

Einen besonderen Dank richte ich an meine Freundinnen, insbesondere Amelie und Sinah. Eure aufmunternden Worte, euer offenes Ohr und euer Zuspruch haben mir in stressigen Zeiten Kraft gegeben und mir geholfen und mich zum Durchhalten motiviert. Euer Glaube an mich war eine große Quelle der Stärke.

Nicht zuletzt danke ich meinem Freund für sein Verständnis und seine Geduld während all meiner emotionalen Höhen und Tiefen.

Allen, die mich auf diesem Weg begleitet haben, danke ich von ganzem Herzen.

