

Aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und
Reproduktionsmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Zusammenhang zwischen Serum-Estradiolspiegel und sonographischer
Follikelanzahl und der Anzahl gewonnener Eizellen sowie ihr Einfluss auf die
Ergebnisse im Rahmen einer IVF/ICSI-Behandlung**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2023

vorgelegt von: Chiara Hipp

geboren am: 24. Dezember 1998 in Tuttlingen

Tag der Promotion: 21.09.2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Erich Solomayer
PD Dr. med. Sebastian Findekle

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	1
1.1	Zusammenfassung.....	1
1.2	Summary.....	3
2	Einleitung	5
2.1	Einführung.....	5
2.2	Ätiologie weiblicher Unfruchtbarkeit.....	5
2.3	Makroskopische Anatomie und Funktion weiblicher Geschlechtsorgane	7
2.4	Mikroskopische Anatomie weiblicher Geschlechtsorgane.....	8
2.4.1	Aufbau Ovarialfollikel.....	9
2.4.2	Natürliche Follikelentwicklung	10
2.4.3	Aufbau Eizelle	11
2.5	Der Menstruationszyklus	12
2.6	Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse.....	13
2.6.1	Hormonelle Regulation.....	13
2.6.2	Relevante Hormone	14
2.7	Diagnostik bei unerfülltem Kinderwunsch	17
2.8	Assistierte Reproduktionstechnik.....	18
2.8.1	Historie der Reproduktionsmedizin	18
2.8.2	Stimulationsprotokolle	18
2.8.3	Embryotransfer.....	20
2.9	Relevanz des Themas.....	20
2.10	Eigene Fragestellung und Zielsetzung.....	21
3	Material & Methodik.....	22
3.1	Studiendesign	22
3.2	Patientenkollektiv	22
3.3	Material	23
3.3.1	Erstvorstellung und Voruntersuchungen	23
3.3.2	Zyklusmonitoring	24
3.3.3	ART-Behandlung.....	25
3.4	Methodik	28
3.4.1	Datenerhebung und Auswertung	28
3.4.2	Statistische Analyse	30
3.4.3	Subgruppenbildung	33
4	Ergebnisse	36
4.1	Deskriptive Analyse	36

4.1.1	Patientencharakteristika	36
4.1.2	Behandlungscharakteristika	37
4.1.3	Messparameter	37
4.2	Explorative Analyse – Hauptfragen.....	39
4.2.1	Korrelationen der Messparameter	39
4.2.1.1	Serum-E2, sonographische Follikelanzahl und gewonnene Eizellen	39
4.2.1.2	sonographische Follikelanzahl, punktierte Follikel und gewonnene Eizellen 39	
4.2.2	Vergleich sonographischer Follikelanzahl, punktierter Follikel und gewonnener Eizellen 40	
4.3	Explorative Analyse – Nebenfragen.....	41
4.3.1	Einfluss der Messparameter auf das Outcome	41
4.3.2	Einfluss der Messparameter auf die Endometriumdicke	41
4.4	Explorative Analyse –Einflussfaktoren	41
4.4.1	Messtage	41
4.4.2	Alter und BMI	45
4.4.3	Nikotinkonsum.....	46
4.4.4	Stimulationsprotokoll	47
4.4.5	Abschlussfrage - Vergleich diagnostischer Differenzen zwischen sonographischer Follikelanzahl, Anzahl punktierter Follikel und gewonnener Eizellen...	50
5	Diskussion.....	52
5.1	Zyklusmonitoring	52
5.2	Korrelationen Zyklusparameter.....	54
5.3	Behandlungsergebnis.....	61
5.4	Endometriumdicke.....	65
5.5	Einflussfaktoren.....	67
5.6	Limitationen der Studie.....	73
5.7	Schlussfolgerung.....	74
	Literaturverzeichnis.....	77
	Abbildungsverzeichnis.....	86
	Tabellenverzeichnis	87
	Danksagung	88
	Lebenslauf.....	89

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AMH	Anti-Müller-Hormon
ART	Assistierte Reproduktionstechnik
BMI	Body-Mass-Index
cm	Zentimeter
DHEA	Dehydroepiandrosteronsulfat
ELICA	Elektrochemilumineszenz-Immuno-Assay
EUG	Extrauterin gravidität
E2	Estradiol
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GH	Growth Hormone
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormon
hCG	Humanes Choriongonadotropin
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IE	Internationalen Einheiten
IVF	In-vitro-Fertilisation
Kg	Kilogramm
LH	Luteinisierendes Hormon
Lig.	Ligamentum
Max.	Maximum
MESA	Mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration
Min.	Minimum
ml	Milliliter
mm	Millimeter
n	Anzahl
OHSS	Ovariell Hyperstimulationssyndrom
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
pg	Pikogramm
r	Korrelationskoeffizient Rho
SD	Standardabweichung
SS	Schwangerschaft
TESE	Testikuläre Spermienextraktion

T4	Thyroxin
T3	Trijodthyronin
TSH	Thyreoeastimulierendes Hormon
WHO	World Health Organization

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Einleitung

Der Anteil ungewollt kinderloser Paare in Deutschland nimmt stetig zu, was sich in zunehmender Inanspruchnahme der Assistierten Reproduktionstechnik widerspiegelt [1]. Die medikamentösen Variationen der hormonellen Stimulation sowie die technischen Möglichkeiten des Zyklusmonitorings befinden sich in ständiger Weiterentwicklung und Optimierung mit steigenden Erfolgsraten.

Ziel der Studie

Ziel der Arbeit ist es, Einflussfaktoren der Follikelentwicklung, der Eizellgewinnung und des Outcomes zu identifizieren sowie die Praktikabilität der Monitoringparameter im klinischen Alltag zu beurteilen. Es wird untersucht ob ein Zusammenhang zwischen Serum-Estradiolspiegel, sonographischer Follikelanzahl und Anzahl gewonnener Eizellen vorliegt, wie sich das Zyklusmonitoring in Bezug auf die diagnostische Erfolgsabschätzung präsentiert und ob es prädiktive Parameter für den Behandlungserfolg gibt. Überdies soll die Frage nach modifizierbaren Parametern zur Optimierung der IVF/ICSI-Behandlungen beantwortet werden.

Material und Methodik

Durchgeführt wurde die Studie in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes und schließt Patientinnen ein, welche eine IVF/ICSI durchliefen. Für die Auswertung der Studie untersuchte man 235 Patientinnen, welche insgesamt 411 IVF/ICSI-Zyklen aufgrund unterschiedlicher Pathologien durchliefen. Durch die Auswertung der Patientenakten in der IVF-Ambulanz in Homburg konnten neben den Patientenstammdaten (Alter, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index), Anzahl Schwangerschaften, Raucherstatus) die Parameter des Zyklusmonitorings (Follikelanzahl, Hormonspiegel, Endometriumdicke) sowie die Anzahl punktierter Ovarialfollikel und gewonnener Eizellen sowie der Behandlungsausgang erfasst werden.

Ergebnisse

Es zeigten sich signifikant positive Korrelationen zwischen Estradiol-Serumspiegel, sonographischer Follikelanzahl und Anzahl gewonnener Eizellen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den sonographischen und punktierten Follikelanzahlen, jedoch Mittelwertdifferenzen von 3,28/3,63 Stück zwischen

sonographischen und punktierten Follikelanzahlen zu der Anzahl gewonnener Eizellen. Ein signifikanter Zusammenhang lag zwischen dem Messtag und dem gemessenen Serum-Estradiolspiegel vor, hingegen nicht mit der sonographischen Follikelanzahl.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Endometriumdicke und Serum-Estradiolspiegel sowie Anzahl gewonnener Eizellen aber nicht für die sonographische Follikelanzahl. Außerdem wurde eine negative Korrelation zwischen dem Alter und dem Serum-E2, sonographischer Follikelanzahl und gewonnener Eizellanzahl identifiziert. Für den BMI, Nikotinkonsum sowie verschiedene Stimulationsprotokolle zeigten sich keine direkten Zusammenhänge mit den untersuchten Parametern. Bezüglich des Outcomes konnten wir keinen signifikanten Einfluss des Serum-Estradiol, der Anzahl sonographisch sichtbarer Follikel und der Anzahl gewonnener Eizellen darauf identifizieren.

Schlussfolgerung

Die Studie zeigt einen starken Einfluss der Korrelationen zwischen Serum-Estradiol, sonographischer Follikelanzahl und gewonnener Eizellzahlen aufeinander auf. Sie zeigt die Möglichkeit der prädiktiven Abschätzung der erwartbaren Eizellzahlen anhand der Mittelwertdifferenzen zu den Follikelanzahlen. Überdies verdeutlicht die Studie die Wichtigkeit eines sorgfältig durchgeführten Zyklusmonitorings in Bezug auf die prädiktive Abschätzung des IVF/ICSI-Verlaufes und stellt die hohe Komplexität und gleichzeitig hohe erreichbare Erfolgsaussichten der modernen Kinderwunschbehandlungen dar. Interessanterweise identifiziert sie als einziges beeinflussbares Patientinnencharakteristikum welches Einfluss auf die untersuchten Zyklusparameter nimmt, das Alter bei Follikelpunktion auf.

Es besteht die Notwendigkeit zukünftig Referenzpunkte sowie allgemeingültige Leitlinien und Vorgehensweisen zur optimalen Durchführung der IVF/ICSI vereinheitlichend festzulegen.

1.2 Summary

Introduction

The proportion of involuntary childless couples in Germany is steadily increasing, which is reflected in the growing use of assisted reproductive technology [1]. The medicinal variations of hormonal stimulation for multifollicular growth as well as the technical possibilities for the monitoring of stimulated cycles are in constant development and optimisation with increasing success rates.

Aim of the study

The aim of the study is to identify factors influencing follicular development, oocyte retrieval and the outcome and to assess the practicability of monitoring parameters in clinical practice. It will be investigated whether there is a correlation between serum estradiol levels, sonographic follicle count and number of oocytes retrieved, how the monitoring of the stimulated cycle presents itself in relation to the diagnostic assessment of success and whether there are predictive parameters for treatment success. In addition, the question of modifiable parameters for optimising IVF/ICSI treatments will be answered.

Material and methodology

The study was conducted in the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine at Saarland University Hospital and included patients who underwent IVF/ICSI. For the evaluation of the study, 235 patients were examined who underwent a total of 411 IVF/ICSI cycles due to different pathologies. By analysing the patient files in the IVF outpatient clinic in Homburg, the parameters of cycle monitoring (number of follicles, hormone levels, endometrial thickness) as well as the number of punctured ovarian follicles and retrieved oocytes and the outcome of the treatment could be recorded in addition to the patient characteristics (age, height, weight, body mass index), number of pregnancies, smoking status).

Results

There were significant positive correlations between serum estradiol levels, sonographic follicle count and number of oocytes retrieved. There was no significant difference between sonographic and punctate follicle counts, but mean differences of 3.28/3.63 pieces between sonographic and punctate follicle counts on the number of oocytes retrieved. There was a significant correlation between the measurement day and the measured serum estradiol level, but not with the sonographic follicle count.

It was shown a significant correlation between endometrial thickness and serum estradiol level and number of oocytes retrieved, but not for sonographic follicle count. In addition, a negative

correlation was identified between age and serum estradiol level, sonographic follicle count and number of oocytes retrieved. No direct correlations were found for BMI, nicotine consumption and various stimulation protocols with the parameters studied. With regard to the outcome, we could not identify any significant influences of serum estradiol levels, the number of sonographically visible follicles and the number of oocytes retrieved on the outcome.

Conclusion

The study demonstrates a strong influence of the correlations between serum estradiol levels, sonographic follicle count and retrieved oocyte numbers on each other. It demonstrates the possibility of predictive estimation of expected oocyte numbers based on mean differences from follicle counts. In addition, the study highlights the importance of careful monitoring of the stimulated cycle in predicting IVF/ICSI outcomes and the high complexity and achievable success rates of modern infertility treatments. Interestingly, it identifies age at follicular puncture as the only patient characteristic that can influence the cycle parameters studied and that can be modified.

In the future, it will be necessary to standardise reference points as well as generally applicable guidelines and procedures for the optimal performance of IVF/ICSI.

2 Einleitung

2.1 Einführung

Der Anteil ungewollt kinderloser Paare in Deutschland stieg in den letzten Jahren von 25 % auf 32 % an [1]. Betroffen ist im Schnitt jede zehnte Person im Alter von 20-50 Jahre und somit ein beträchtlicher Teil unserer Gesellschaft [1]. Ungewollte Kinderlosigkeit stellt eine existentiell wichtige Problematik nicht nur innerhalb vieler Partnerschaften, sondern auch politischer und gesellschaftlicher Relevanz im Rahmen der Gesellschaftsentwicklung dar. Dies spiegelt sich auch im wachsenden Interesse und der zunehmenden Inanspruchnahme der Assistierten Reproduktionstechnik (ART) wider. Diese nimmt einen immer größer werdenden Stellenwert in der Medizin ein und erhält deutlich mehr Zuspruch als noch vor einigen Jahren. In Deutschland wird heutzutage in über 140 Zentren ART angeboten. So wurden Stand 2021 über 363 940 Kinder allein in Deutschland nach In-vitro-Fertilisationszyklen geboren [2]. 2020 wurden in Deutschland 66 447 Frischzyklen durchgeführt [2]. Die Schwangerschaftsrate betrug in deutschen Zentren im Jahr 2021 pro mit Embryotransfer vollendetem Frischzyklus durchschnittlich 31,8 % bei einer Geburtenrate von 23,5 % [2]. Bei Betrachtung eines Jahres mit zwölf Zyklen errechnet sich eine kumulative Wahrscheinlichkeit für das natürliche Erreichen einer Schwangerschaft von 92 % [3]. Auch die kumulativen Raten unter ART sind hierzu konkordant und bieten entsprechend hohe Erfolgsaussichten [4]. Aufgrund steigender Nachfrage und den erfolgreichen Ergebnissen [2], welche erzielt werden können, stellt die Reproduktionsmedizin einen immer wichtiger werdenden Teilbereich der Humanmedizin dar, welchem besonderes Augenmerk in Bezug auf Weiterentwicklung und Erlangung neuer Erkenntnisse zugesprochen werden sollte.

2.2 Ätiologie weiblicher Unfruchtbarkeit

„Sterilität“ beschreibt das Nicht-Eintreten einer Schwangerschaft (SS) innerhalb eines Jahres, trotz regelmäßigem Geschlechtsverkehr [5]. Es wird die primäre Sterilität, unter der Bedingung, dass noch nie eine SS erzielt wurde, von der sekundären Sterilität differenziert [5]. Diese umfasst jene Fälle, in welchen zu einem früheren Zeitpunkt bereits eine SS eingetreten war, nun aber keine weitere zustande kommt [5]. Infertilität hingegen meint die Unfähigkeit trotz eintretender SS ein lebendes Kind zu gebären [5]. Es handelt sich nur in den seltensten Fällen um eine absolute Sterilität oder Infertilität, beispielsweise prä- oder postmenopausal oder nach Ovar- oder Hysterektomie [5]. Subfertilität hingegen beschreibt jede Form der partiell eingeschränkten Fertilität [5]. In 40 % der Fälle ist die Ursache für einen unerfüllten Kinderwunsch multifaktoriell bedingt [6]. Bei 30 % der Paare findet sich eine Pathologie

aufseiten des männlichen Partners, teils auch gleichermaßen bei beiden Partnern [6]. In 5-10 % der Fälle lässt sich auch nach abgeschlossener Diagnostik keine konkrete Ursache eruieren [6]

Ursachen weiblicher Fertilitätsstörungen

Die gestörte Eizellreifung, bedingt durch eine Ovarialinsuffizienz, ist ätiologisch wichtiger Faktor zum Verständnis weiblicher Sterilität [5]. Die primäre Form macht 5-10 % der Ovarialinsuffizienzen aus und ist charakterisiert durch eine Störung der ovariellen Funktion [7]. Diese zeigt sich in Form von Follikelreifungsstörungen mit verminderter Östrogenproduktion bei gleichzeitig erhöhten Gonadotropinkonzentrationen [7]. Wie allgemein bekannt, kann sie sich einerseits als hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz aufgrund von Gonadendysgenesien oder andererseits als hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz im Rahmen eines Polyzystischen Ovarialsyndroms, durch eine genetisch bedingte Ovarialhypoplasie, Gonadotropinresistenzen oder auch aufgrund eines Ovarialtumors manifestieren [5]. Auch infektionsbedingte, unter dem Einfluss verschiedener Noxen hervorgerufene sowie idiopathische Ovarialfunktionseinschränkungen sind möglich [5]. Die sekundäre Ovarialinsuffizienz hingegen entsteht durch Einschränkungen der hormonellen Stimulation der Gonaden [5]. Diese Form tritt beispielsweise im Rahmen der hypothalamisch-hypophysären Ovarialinsuffizienz bei hypothalamischer Funktionsstörung, bedingt durch Ursachen wie Anorexie, Stress, Hochleistungssport, aber auch Traumata, durch Infekte oder hypophysärer Funktionsstörung bei Hypophysenadenomen/-tumoren, auf [5]. Auch normogonadotrope Ovarialinsuffizienzen in anovulatorischen Zyklen, eine Corpus-luteum-Insuffizienz oder Hyperprolaktinämie durch ein Prolaktinom sowie Medikamenteneinnahme können ursächlich sein [5].

Uterine Faktoren wie kongenitale Uterusfehlbildungen (Uterus septus, Uterus bicornis, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom), aber auch Uterusmyome, sind ebenfalls häufige Ursachen ungewollter Kinderlosigkeit [6]. Bezüglich zervikaler sowie vaginaler Faktoren müssen Fehlbildungen und Adhäsionen durch rezidivierende Infekte berücksichtigt werden sowie Pathologien, welche die Spermienaszension behindern [6]. Durch beispielsweise Östrogenmangel oder unter immunologischen Prozessen wie Spermienantikörperbildung im Zervikalmukus wird eine Penetration verhindert [6]. Tubare Faktoren mit Folge des gestörten Eizelltransportes können ebenfalls zu Sterilität führen [6]. Im Rahmen eines akuten oder chronischen Infekts mit sexuell übertragbaren Keimen (Chlamydien, Gonokokken) kommt es Infolge Urethritis, Salpingitis, Endometritis, Adnexitis und auch Zervizitis zu Adhäsionen innerhalb der Tuben [6]. Resultat ist häufig eine Transportstörung der Oozyten und ein erhöhtes Risiko für extrauterine SS [6]. Auch intratubare Endometrioseherde oder der Zustand

nach tubarer Sterilisation bewirken eine tubare Sterilität [6]. Zusätzlich gibt es eine Reihe extragenitaler Sterilitätsursachen, für die in der Regel eine Störung des hormonellen Gleichgewichts ursächlich ist. Hierbei handelt es sich um Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse, verfrühte Menopause, Androgenexzess, das Adrenogenitale Syndrom oder auch Schilddrüsenerkrankungen [5, 6, 8]. Von zentraler Bedeutung ist über diese Faktoren hinaus auch das maternale Alter. Infolge abnehmender ovarieller Reserve sinkt die Anzahl und somit die Quantität der Eizellen einhergehend mit ebenfalls abnehmender Eizellqualität [9, 10]. Im Hinblick auf die demographische Verschiebung der Familienplanung in spätere Lebensdekaden ist damit zu rechnen, dass Inzidenz sowie Prävalenz der Kinderlosigkeit weiter ansteigen werden [1].

2.3 Makroskopische Anatomie und Funktion weiblicher Geschlechtsorgane

Zu den weiblichen Geschlechtsorganen zählen die Ovarien, die Tubae uterinae, der Uterus, die Vagina, die Vulva sowie die Mammae [11, 12]. Die paarigen, intraperitoneal in der Fossa ovarica gelegenen mandelförmigen Eierstöcke messen 3,5 x 1,5 x 1 cm und wiegen etwa 10 g [11]. Befindlich an der Rückseite der Plica lata stehen sie mit der Gebärmutter über das Ligamentum (Lig.) ovarii proprium in Kontakt [11]. Eine genaue Kenntnis der Lage der Eierstöcke und der umliegenden Strukturen ist für die sonographische Follikeldarstellung im Rahmen des Zyklusmonitorings und zur späteren Follikelpunktion von entscheidender Bedeutung. Die arterielle Gefäßversorgung erfolgt durch die im Lig. suspensorium ovarii verlaufende Arteria (A.) ovarica (beidseits aus der Aorta abdominalis entspringend) und dem Ramus ovaricus aus der A. uterina [11, 12]. In den Ovarien laufen die Oogenese, die Follikelreifung sowie die Sexualhormonsynthese ab [11].

Die ebenfalls paarigen Tuben stellen die verbindende Struktur zwischen Ovarien und dem Uterus dar [11]. Sie messen eine Länge von 10-16 cm und befinden sich intraperitoneal im kleinen Becken, befestigt am kranialen Anteil des Lig. latum uteri [11]. Sie setzen sich zusammen aus dem Infundibulum tubae uterinae mit dem Fimbrientrichter, welcher in Richtung des Ovars weist, der Ampulla tubae uterinae als bogenförmige Aufweitung, dem Isthmus tubae uterinae an der Einmündung in den Uterus und dem intramural in der Wand des Uterusfundus angelegten Pars uterinae [11, 12]. Die Versorgung erfolgt über je einen Ramus tubarius ausgehend von der A. uterina sowie der A. ovarica [11, 12]. Die Eileiter haben die Funktion, mithilfe der Fimbrien die Oozyte nach erfolgter Ovulation aufzunehmen, als Ort der Befruchtung zu dienen und den Transport zum Uterus zu gewährleisten [11].

Der birnenförmige Uterus misst etwa 7 x 5 x 3 cm bei einem Gewicht von 30-120 g [11]. Das Parametrium als bindegewebiger flexibler Halteapparat fixiert den Uterus zentral im kleinen Becken [11, 12]. Die Gebärmutter lässt sich unterteilen in das Corpus uteri mit dem Fundus uteri als Mündungsstelle der Tubae uterinae sowie den Isthmus uteri als Enge am Übergang zur Cervix uteri [11, 12]. Wie in Abbildung 1 dargestellt, setzt sich die Cervix wiederum aus der Portio supravaginalis uteri, dem Canalis cervicis uteri und der Portio vaginalis cervicis zusammen [11, 12]. Standardmäßig befindet sich der Uterus in Anteversio- und Anteflexiostellung [11, 12]. Die Gebärmutter ist für die Menstruation verantwortlich sowie für die Einnistung der befruchteten Eizelle, Beherbergung des heranwachsenden Embryos und für die Austreibung des Kindes unter der Geburt [11]. Versorgt wird der Uterus durch die A. uterina aus der A. iliaca interna [11, 12]. Die Vagina ist Teil des Geburtskanals und das primäre Geschlechtsorgan der Frau [11]. Sie liegt subperitoneal im Parakolpium als schlauchförmiges Gebilde von etwa 6-8 cm Länge [11]. Kranial liegt die Portio vaginalis cervicis in die Fornix vaginae eingebettet, während die Vagina kaudal unmittelbar an die Vulva mit Klitoris und die Labien anschließt [11, 12]. Versorgt wird die Vagina aus den Rami vaginales der A. uterina, der A. pudenda interna sowie der A. vesicalis inferior [11, 12].

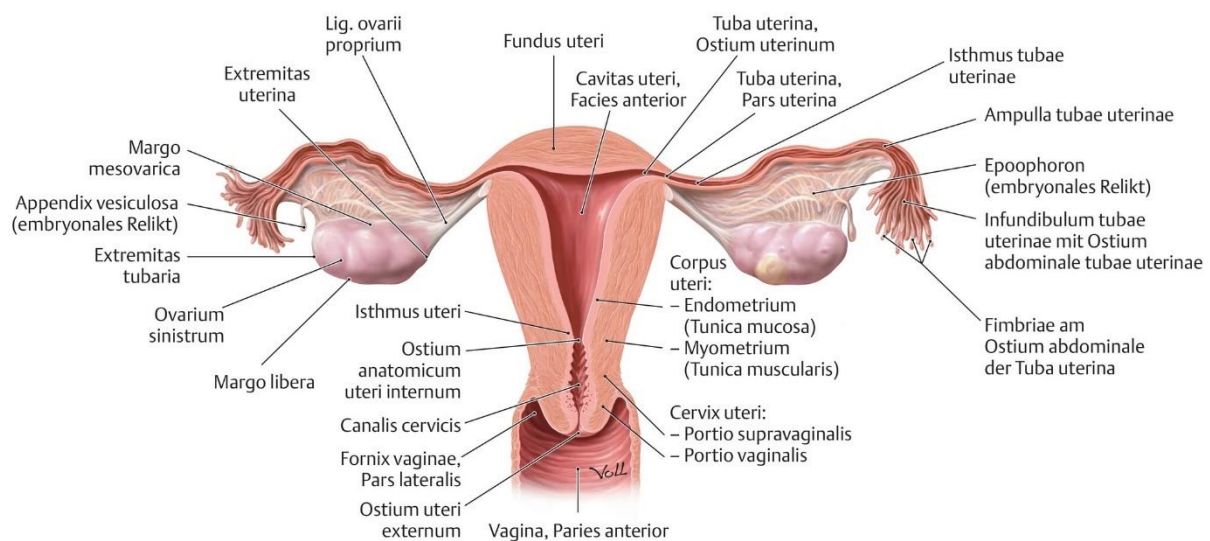


Abbildung 1: Abschnitte und anatomischer Aufbau der inneren weiblichen Geschlechtsorgane. [12]

2.4 Mikroskopische Anatomie weiblicher Geschlechtsorgane

Die Ovarien bestehen aus dem bindegewebigen Stroma ovarii [11, 13]. Dies setzt sich aus der Medulla ovarii als gefäßreiche Markzone und dem die Ovarialfollikel enthaltenden Cortex ovarii zusammen [11, 13]. Die Tunica albuginea umgibt die Ovarien als dünne Organkapsel und zieht

mit Gefäßen und Nerven in die Tiefe. Hierauf aufliegend befindet sich das kubische Peritoneal-Mesothel [11].

Die Eileiter bestehen aus der Tunica serosa als äußerste Schicht, der darunter gelegenen Tunica subserosa aus lockerem gefäßhaltigem Bindegewebe, der dreischichtigen Tunica muscularis mit längs, zirkulär und spiralig verlaufenden Muskelfaseranteilen und der innen gelegenen Tunica mucosa [11, 13]. Diese besteht aus einschichtig zylindrischem Epithel mit einerseits Sekret bildenden Drüsenzellen und andererseits Flimmerepithelien zum Eizelltransport [11].

Die Gebärmutter besteht histologisch aus drei Schichten [11, 13]. Das Endometrium als innerste Schicht entspricht der Tunica mucosa. Diese enthält die Glandulae uterinae zur Sekretsezernierung, Zylinderepithel, die bindegewebige Lamina propria und die Spiralarterien [11, 13]. Das Endometrium lässt sich weiter in das Stratum basale als Regenerationsschicht und das Stratum functionale mit weiterer Aufspaltung in Stratum compactum und Stratum spongiosum differenzieren [11]. Während das Stratum functionale zyklischen Veränderungen unterliegt und während der Menstruation abgestoßen wird, bleibt das Stratum basale dauerhaft bestehen und bildet zyklusabhängig das Stratum functionale nach [11]. Dem Endometrium außen anliegend befindet sich das Myometrium mit zirkulären, longitudinalen und schrägen Muskelsträngen. Dies ist essenziell zur Blutstillung während der Menstruation ebenso wie für die Wehentätigkeit [11]. Die äußerste Schicht stellt das Perimetrium als Pendant zur Tunica serosa und subserosa dar [11, 13].

Auch die Vagina hat eine dreischichtige Wandung mit charakteristischen Querfalten, den Rugae vaginales [11]. Die Tunica mucosa besteht aus mehrschichtig unverhorntem Plattenepithel, gefolgt von der Tunica muscularis als dünner Muskelschicht, durchsetzt mit elastischen Bindegewebsfasern [11, 13]. Außen anliegend befindet sich die Tunica adventitia als umgebende Bindegewebsschicht [11, 13]. Ähnlich dem Endometrium unterliegt auch die vaginale Schleimhaut zyklusabhängigen Schwankungen. So findet sich präovulatorisch ein hochaufgebautes, ausdifferenziertes Epithel, während es postovulatorisch zur Abschilferung der obersten Epithelschicht kommt [5, 8, 13].

2.4.1 Aufbau Ovarialfollikel

Ein Ovarialfollikel enthält im Inneren die Oocyte als weibliche Keimzelle, umgeben von Follikelepithelzellen, den Granulosazellen [13]. Diese bilden die Follikelhöhle und stellen das hormonaktive Stratum granulosum des Ovars dar [13]. Je nach Reifegrad des Follikels liegen sie im ein- oder mehrschichtigen Zustand vor [13]. Die äußerste Schicht besteht aus

Bindegewebe, welches sich zur hormonproduzierenden Theca interna mit den Thekazellen und der bindegewebigen Theca externa differenziert [13].

2.4.2 Natürliche Follikelentwicklung

Im reproduktiven Lebensabschnitt einer Frau reifen bei regelmäßigen Zyklen und ohne Eintritt einer SS durchschnittlich 300-400 Eizellen, welche nach erfolgter Ovulation für die Befruchtung zur Verfügung stehen [14]. Währenddessen werden 99 % der ursprünglichen Follikelkohorte im Laufe des Lebens atretisch [14].

Die primordialen Geschlechtszellen, die Oogonien, entwickeln sich bereits in der 7/8. Embryonalwoche im Dottersack. Sie weisen einen diploiden Chromosomensatz auf und wandern in die undifferenzierten Gonadenanlagen ein [15]. Die Primordialfollikel stellen die ovarielle Reserve der Frau dar. Sie bestehen aus Oozyten, welche im Diplotän der Prophase der ersten meiotischen Teilung verharren und umgeben sind von einer flachen Granulosazellschicht [14]. Ziel der folgenden Meiosefortführung ist es, den Austausch der väterlichen und mütterlichen Gene im Crossing-over des haploiden Chromosomensatzes zu ermöglichen. Bei Überschreiten eines bestimmten Schwellenwertes des Follikelstimulierenden Hormons (FSH) tritt in jedem Zyklus eine Gruppe an Follikeln in die gonadotropinabhängige Follikelreifung ein [5]. FSH stimuliert hierzu in den Granulosazellen die Insulin-like growth Factor-2 Produktion, durch dessen Wirkung die Thekazellschicht differenzieren kann und vermehrt Rezeptoren des Luteinisierenden Hormons (LH) exprimiert werden [5]. Die Stimulation durch FSH ist überdies Voraussetzung für die Aromataseaktivität der Granulosazellen und somit wesentlich für das Gleichgewicht zwischen Androgenen und Östrogenen verantwortlich. Tritt ein hormonelles Ungleichgewicht auf, kommt es zur Verschiebung des Verhältnisses zwischen Follikelreifung und Follikelatresie zugunsten der Atresie [16]. Um eine überschießende hyperandrogenämische Atresie zu vermeiden, sezernieren die Granulosazellen Aktivin [16]. Dieses inhibiert die follikuläre Androgensynthese unter zusätzlicher Stimulation der hypophysären FSH-Sekretion zur Aufrechterhaltung des hormonellen Gleichgewichtes [16]. Die Entwicklung vom ruhenden Primärfollikel hin zum gonadotropinsensiblen Follikel verläuft unter Steigerung der Expression von FSH-Rezeptoren in den Granulosazellen [16]. Die Entwicklung vom Primordial- zum Primärfollikel ist hierbei gekennzeichnet durch die nun kubische Form der Granulosazellen [17]. Vom Sekundärfollikel spricht man, wenn sich eine differenzierte Thekazellschicht gebildet hat [18]. Durch diese ist der Follikel ab der späten Sekundärfollikelphase vaskularisiert, wodurch zum einen die Steroidsynthese in der Lutealphase gewährleistet wird und zum anderen die Gonadotropine stärkeren Einfluss auf die Follikelreifung nehmen können [19]. Der Sekundärfollikel reift unter

Ausbildung des Antrums zum gonadotropinabhängigen Tertiärfollikel weiter [19]. Unter Exprimierung weiterer LH-Rezeptoren werden die Follikel im Entwicklungsverlauf sensibler gegenüber der hypophysären Steuerung. Im Verlauf der Follikelphase des Zyklus kommt es durch negative Rückkopplung des von den Follikeln produzierten Estradiols (E2) sowie Inhibins auf die Gonadotropine zum Absinken dieser [8]. Dies hat einen Androgenüberschuss mit Atresie der gonadotropinabhängigen Follikelkohorte zur Folge [8]. Einzig der um den siebten Zyklustag selektierte dominante Follikel wird nicht atretisch. Durch die Zunahme der Aromataseaktivität in den Granulosazellen des Graaf-Follikels steigen die E2-Spiegel kontinuierlich bis zum Auslösen des ovulatorischen LH-Peaks [8]. Unter LH-Einfluss erfolgt um den Zeitpunkt der Ovulation die zweite meiotische Teilung bis zur Metaphase 2 mit Teilung in zwei Chromatide, welche aber nur unter Befruchtung durch ein Spermium schlussendlich vollendet werden kann [14]. Die in den Granulosazellen durch FSH induzierte LH-Rezeptorbildung, ermöglicht postovulatorisch die Östrogen- sowie Progesteronproduktion im Corpus luteum [8]. Findet keine Befruchtung statt, degeneriert das Corpus luteum im Verlauf durch Apoptose.

Im Rahmen der ovariellen Hyperstimulation, welche für eine In-vitro-Fertilisation (IVF)/ Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) notwendig ist, wird die monofollikuläre Reife des Graaf-Follikels zugunsten einer polyfollikulären Reifung unterbunden [8]. Dies gelingt durch das Aufrechterhalten hoher FSH-Spiegel zur Verhinderung der gonadotropinabhängigen Atresie der Begleitfollikelkohorte [8]. Mit einem durchschnittlichen Follikelwachstum von 2 Millimetern (mm) pro Tag nach der Ovulationsinduktion zeigte sich, dass aus Follikeln die am Tag der Ovulationsinduktion innerhalb der weiten Bandbreite einer Größe von 16-22 mm lagen, die meisten reifen Eizellen gewonnen werden konnten [20, 21]. Es empfiehlt sich diese Grenzwerte in Bezug auf den Zeitpunkt der Ovulationsinduktion zu berücksichtigen, um eine Unreife sowie Überreife der Eizellen zu vermeiden [20].

2.4.3 Aufbau Eizelle

Die Eizelle (Ovum) als weibliche Keimzelle geht durch Meiose aus den Urkeimzellen hervor [14]. In der Oogenese entstehen die Eizellen im Ovar ausgehend von diploiden Oogonien als Vorläuferzellen. Durch die erste Reifeteilung entstehen aus den Oogonien die primären Oozyten [14]. Die Reifung arretiert anschließend im Diktyotän, wobei die Reifeteilung erst bei Eintreten der Geschlechtsreife vollendet [14]. Unter Abschnürung des ersten Polkörperchens entsteht eine sekundäre Oozyte. Diese tritt wiederum während der Ovulation in die zweite Reifeteilung ein, um im befruchtungsfähigen Zustand der Metaphase erneut zu arretieren [14]. Die Ova dienen der generativen Vermehrung durch Oogamie und tragen die genetischen

Informationen der Mutter zur Weitergabe an die Nachkommen. Die Eizelle enthält einen haploiden Chromosomensatz ($1n$) und wird durch Verschmelzung mit einem ebenfalls haploiden Gameten im Rahmen der Befruchtung schließlich zur Zygote [14]. Hierbei steuert die Eizelle das Cytoplasma wie auch die entsprechenden in ihm vorhandenen Organellen bei, während aus dem Spermium lediglich die Kern-DNA zugeführt wird. Die reife Eizelle befindet sich präovulatorisch innerhalb des Cumulus oophorus als hügelähnliche Vorwölbung im Follikelantrum [13]. Sie ist umgeben von einer Zellmembran, die eine Schutzfunktion, aber auch Teile des Nährstofftransportes übernimmt. Außerdem ist sie umgeben von einer Grundsubstanzschicht (Zona pellucida) sowie der Corona radiata mit Follikelzellen zum Schutz vor äußeren Einflüssen [13]. Mit der Zeit löst sich die Oozyte vom Cumulus oophorus ab und treibt frei im Liquor folliculi [13].

2.5 Der Menstruationszyklus

Der weibliche Menstruationszyklus wiederholt sich repetitiv, solange eine Frau sich in der prämenopausalen, fruchtbaren Spanne ihres Lebens befindet. Der Zyklus beginnt mit dem ersten Tag der Periodenblutung und dauert durchschnittlich 28 Tage [22]. Bei der Mehrheit der gesunden Frauen schwankt die Zykluslänge um bis zu sieben Tage, mit der Folge eines deutlich verschieden lokalisierten fertilen Fensters zwischen Tag 7 und Tag 21 des Zyklus [23]. Der weibliche Menstruationszyklus kann ausgehend von den in der entsprechenden Phase entscheidenden weiblichen Geschlechtsorganen in zwei Pfade unterteilt werden: Zum einen in den ovariellen Zyklus, bestehend aus der in der Dauer variierende Follikelphase und endend durch die Ovulation, gefolgt von der 14 Tage andauernden Lutealphase, und zum anderen den uterinen Zyklus, bestehend aus Proliferations- und Sekretionsphase [22]. Am Ende der Follikelphase kommt es unter hohen E2-Konzentrationen schließlich über einen positiven Rückkopplungsmechanismus zum LH-Peak, welcher die Ovulation induziert [8, 24, 25]. Unter entsprechend hohem LH-Maximalwert wird die Produktion von Prostaglandinen erwirkt, was ihrerseits die Aktivierung verschiedener Proteasen zur Folge hat. Diese lösen die Basalmembran des Follikels zum Ovarialstroma hin auf und ermöglichen so die Follikelruptur zur Freisetzung der Eizelle in den Liquor folliculi [26]. Die Steuerung der im Rahmen des Zyklus ablaufenden Prozesse erfolgt durch die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse und ist für den regelrechten Zyklusablauf von ausschlaggebender Bedeutung.

2.6 Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse

Während des Menstruationszyklus findet nicht nur die Vorbereitung des Endometriums auf die Einnistung des Embryos statt, sondern auch die zyklische Hormonproduktion als Voraussetzung für die folliculäre Reifung [8]. Im Hypothalamus wird pulsatil Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) ausgeschüttet, welches zur Stimulation der Freisetzung der Gonadotropine aus der Adenohypophyse führt [8]. Der Hypophysenvorderlappen setzt neben den direkt wirkenden Hormonen des weiblichen Zyklus auch Adrenocorticotropes Hormon (ACTH), Growth hormone (GH), Prolaktin sowie Thyreoideastimulierendes Hormon (TSH) frei [8]. Die Steuerung der Hormonsekretion erfolgt nicht durch eine direkte Verbindung, sondern über den hypothalamisch-hypophysären Pfortaderkreislauf [8]. Unter FSH- und LH-Einfluss kommt es zum Wachstum und der Reifung der ovariellen Follikel, welche wiederum ihrerseits Östrogen und Progesteron sezernieren [24]. Auch weitere endokrine Faktoren wie Inhibin, Follistatin, Aktivin oder auch Prolaktin beeinflussen die Rückkopplungsfunktionen des hormonellen Regelkreislafs [8, 27]. Aktivin und Inhibin wirken endokrin am Hypothalamus und der Hypophyse, während sie am Ovar selbst eine parakrine Wirkung entfalten. Sie werden im Ovar durch die Granulosazellen sezerniert sowie im Falle einer SS von der Plazenta [8]. Aktivin hemmt die Androgensynthese im Follikel, während Inhibin die Androgenproduktion durch die Thekazellen erhöht [8]. Über die beschriebenen Regelkreise wird das LH/FSH-Verhältnis bestimmt sowie der zeitgerechte LH-Peak induziert.

2.6.1 Hormonelle Regulation

Hormonelle Regulation in der Follikelphase

Der erste Tag der Menstruationsblutung stellt den ersten Tag der Follikelphase und des Zyklus dar. Die primäre Follikelrekrutierung und Reifung erfolgt gonadotropinunabhängig. Somit hat das Ovar nur eine passive, der Hypophyse/dem Thalamus untergeordnete Steuerfunktion. Unter pulsatiler GnRH-Sekretion, gefolgt von FSH- und LH-Sekretion in der Hypophyse, reifen die ovariellen Follikel heran [28]. Diese produzieren wiederum mit zunehmender Phasendauer vermehrt Östrogene [28]. Durch die ansteigende Östrogenkonzentration kommt es nach anfänglicher Gonadotropinhemmung mitzyklisch durch Umkehrung der negativen Rückkopplung auf die Hypophyse in eine positive Verstärkung zur Hypophysenstimulation und zur Auslösung der Ovulation unter dem LH-Peak [24, 25]. Die erste Reduktionsteilung der Eizelle wird vollendet, damit diese in die 12-24 Stunden andauernde Befruchtungsphase übergehen kann [14].

Hormonelle Regulation in der Lutealphase

Im Uterus erfolgt die zyklische Proliferation und Umwandlung des Endometriums zur Ermöglichung der Implantation des Embryos[8]. Unter Östrogeneinfluss werden hierzu innerhalb der Lutealphase vermehrt Progesteron-Rezeptoren im Endometrium exprimiert [8]. In der Lutealphase beginnt das Corpus luteum die Steroidhormonsynthese, was zu einem weiteren Anstieg des Progesteron- wie auch Östrogenspiegels bis zu einem Maximum am siebten beziehungsweise achten Tag der Lutealphase führt[8]. Diese beiden Sexualhormone wirken postovulatorisch negativ rückkoppelnd auf die Gonadotropinspiegel, gefolgt von der Atresie des Corpus luteum nach 12-14 Tagen, wenn keine Befruchtung stattgefunden hat [29, 30]. Mit abnehmender Funktion des Corpus luteums kommt es zur Konstriktion der Spiralarterien sowie der Desquamation des Endometriums [5]. Unter Progesteronentzug wird anschließend das Endometrium im Rahmen der Menstruationsblutung abgestoßen[5, 8]. Tritt keine SS ein, regeneriert unter Wiederanstieg der Gonadotropine nach der Abbruchblutung das Endometrium mit erneuter Reifung und Proliferation einer neuen Follikelkohorte[8]. Hat allerdings eine Befruchtung stattgefunden, bleibt der Progesteronspiegel im Verlauf unter Produktion durch das bestehend bleibende Corpus luteum konstant. Trophoblasten produzieren Humanes Choriongonadotropin (hCG), welches über seine LH-analoge Wirkung zur Aufrechterhaltung der Progesteronproduktion durch das Corpus luteum führt [30]. Es findet folglich keine hormonabhängige Endometriumsabstoßung statt. Die hCG-Synthese wird im Verlauf der Schwangerschaftswoche 8-10 durch das Chorion der Plazenta fortgeführt bis die Plazenta selbst die Progesteronproduktion übernehmen kann [5, 8].

2.6.2 Relevante Hormone

Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)

GnRH ist ein Dekapeptid, welches sich aus zehn Aminosäuren zusammensetzt [31]. Es wird in spezifischen Neuronen des Hypothalamus gebildet [31]. Bei Eintritt in die Pubertät wird der GnRH-Pulsgenerator aktiviert, wobei die Impulse vor allem nachts mit steigender Frequenz auftreten und die pulsatile Freisetzung der Gonadotropine aus der Adenohypophyse in die Blutbahn etwa alle 90-120 Minuten stattfindet [8]. Pulsgeber ist der Nucleus arcuatus [8]. Die pulsatile GnRH-Freisetzung stellt die Grundvoraussetzung für eine physiologische Sexualfunktion sowohl beim Mann als auch der Frau dar[32]. Die Rezeptorexpression wird durch Sexualhormone wie Inhibin und Aktivin reguliert [33, 34].

Follikelstimulierendes Hormon

FSH ist ein dimeres Glykoprotein aus der Gruppe der Gonadotropine, gebildet in der Adenohypophyse [8, 33]. Es besteht aus zwei Polypeptid-Untereinheiten, die zuckergebunden sind, wobei die beiden Monomere als Alpha- und Beta-Untereinheit bezeichnet werden [33]. Während die Alpha-Untereinheit identisch zu anderen Hormonuntereinheiten ist, ist die Beta-Untereinheit für die spezifische Wirkung des FSH verantwortlich [33]. Im weiblichen Organismus wird insbesondere in der Follikelphase FSH ausgeschüttet [8]. Bei der Frau stimuliert FSH die Follikelreifung und spielt eine entscheidende Rolle bei der Selektion des Graaf-Follikels. Überdies induziert es die Aromataseaktivität zur Östrogensynthese [35, 36]. Der Östrogenspiegel kann aus dem Blutserum oder aus 24-Stunden-Sammelurin bestimmt werden. Wie in Tabelle 1 dargestellt, variieren die FSH-Normwerte zwischen den Zyklusphasen erheblich. Erhöhte Werte können hinweisend sein auf eine primäre Ovarialinsuffizienz [8, 37, 38], während normale bis erhöhte Werte typisch für eine sekundäre Ovarialinsuffizienz sind[5].

Tabelle 1: Phasenabhängige Referenzbereiche Serum-FSH für geschlechtsreife Frauen. [39]

Phase/Alter	Normwert [IU/ml]
Follikuläre Phase	3,5 – 12,5
Mitzyklische Phase (periovulatorisch)	4,7 – 21,5
Luteale Phase	1,7 – 7,7
postmenopausal	25,8 – 134,8

Luteinisierendes Hormon

LH ist ein heterodimeres Glykoprotein mit einem zu anderen Hormonen identischen Alpha-Untereinheit und einer für die LH-Funktionen spezifischen Beta-Untereinheit [33]. LH gehört zur Gruppe der Gonadotropine, wobei es eine deutlich kürzere Halbwertszeit als FSH aufweist[8]. Die pulsatile LH-Freisetzung aus der Hypophyse findet gehäuft tagsüber statt, mit steigender Frequenz hin zur spätfollikulären Phase [40]. Hier findet auch die zusätzliche Induktion von LH-Rezeptoren statt [16]. Darauf folgt eine Abnahme auf ein Frequenz- und Amplitudenminimum in der Lutealphase. Im weiblichen Organismus dominiert LH vor allen Dingen in der Lutealphase nach dem maximalen LH-Peak. Es bewirkt die Ausbildung und das Aufrechterhalten des Corpus luteum [41]. Außerdem steigert LH die Androgensynthese durch Induktion der Thekazellen [41]. Wie in Tabelle 2 dargestellt, variieren auch die Normwerte des LHs zwischen den Zyklusphasen erheblich. Erhöhte Werte können im Rahmen einer Gonadendysgenese, postmenopausal oder bei Polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS)

auftreten [8, 42]. Erniedrigte Werte geben hingegen Hinweis auf eine sekundäre Ovarialinsuffizienz oder eine Hyperprolaktinämie [5, 42].

Tabelle 2: Phasenabhängige Referenzbereiche Serum-LH für geschlechtsreife Frauen. [39]

Phase/Alter	Normwert [IU/ml]
Follikuläre Phase	2,4 – 12,6
Mitzyklische Phase (periovulatorisch)	14 – 95,6
Luteale Phase	1 – 11,4
postmenopausal	7,7 – 58,5

Estradiol

E2 ist ein natürliches Sexualhormon und das wirksamste natürliche Östrogen. Es wird hauptsächlich in den Granulosazellen der Ovarialfollikel, aber in geringeren Mengen auch in der Nebennierenrinde, dem Gelbkörper, der Plazenta, den Hoden des Mannes und in Fettgewebszellen produziert [8]. Ausgangsprodukt der Östrogensynthese ist das Cholesterin. Über Androstendion als Zwischenstufe wird in den Thekazellen Estron gebildet [8, 43]. Außerdem kann in Fettzellen eine Aromatisierung von Androgenen zu E2 stattfinden. E2 induziert das Uterus- sowie das Vaginalwachstum [44] und fördert die Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale [5]. Außerdem finden sich prophylaktische Wirkungen auf Osteoporoseentstehung sowie kardioprotektive Effekt für E2 [5, 45]. E2 ist in der reproduktiven Lebensphase der Frau das vorherrschende Hormon aus der Gruppe der Östrogene.

Tabelle 3: Phasenabhängige Referenzbereiche Serum-E2 für geschlechtsreife Frauen. [39]

Phase/Alter	Normwert [pg/ml]
Früh Follikuläre Phase	30,9 – 90,43
Präovulatorischer Peak	60,4 – 533
Luteale Phase	60,4 – 232
postmenopausal	<5 - 138

Tabelle 3 stellt eine vergleichende Auflistung der E2-Normwerte in verschiedenen Zyklusphasen dar. Erhöhte Werte können hinweisend sein auf östrogenproduzierende Tumoren, eine bestehende SS oder auch massive Adipositas [8]. Erniedrigte Werte sind bedingt durch Ovarialinsuffizienzen, funktionelle oder morphologische Ovarialanomalien oder können auch als Zeichen der postmenopausalen Lebensphase gewertet werden [5, 8]. Die beiden Östrogenrezeptoren Er- α und Er- β weisen eine Domänenstruktur auf [46].

Als nukleäre Rezeptoren, wirken sie als DNA-bindende Transkriptionsfaktoren über ihren Einfluss auf die Proteinbiosynthese [46].

2.7 Diagnostik bei unerfülltem Kinderwunsch

Im Rahmen einer Sterilitätsabklärung findet eine Mehrstufendiagnostik statt. Einer ausführlichen Anamnese kommt hierbei eine wichtige Rolle zu. Lebensstilfaktoren haben einen kumulativen Effekt auf die Schwangerschaftschancen und können den Verlauf der Kinderwunschbehandlung entsprechend beeinflussen [47]. Nach sorgfältiger Anamnese sollte das Vorhandensein genitaler Pathologien der Frau mittels gynäkologischer Untersuchung abgeklärt werden [5]. Diese sollte eine Spekulum-Einstellung, eine bimanuelle Palpation und gegebenenfalls eine rektale Untersuchung enthalten [5]. Die Basisdiagnostik kann durch bildgebende Verfahren ergänzt werden. Mittels der transvaginalen Sonographie kann die Morphologie der Ovarien und des Endometriums beurteilt und die Antralfollikelzahl erhoben werden. Weitere Möglichkeiten zur bildgebenden Diagnostik der weiblichen inneren Geschlechtsorgane sind invasive Operationsverfahren wie die diagnostische Hysteroskopie oder Laparoskopie [48]. Der Goldstandard zum Ausschluss tubarer Infertilitätsfaktoren als häufige Sterilitätsursache ist die diagnostische Pelviskopie mit Chromopertubation [49]. Hierbei können zum einen Adhäsionen und Endometrioseherde detektiert sowie die Tubendurchgängigkeit mittels Blauprobe überprüft werden [49]. Bei Frauen mit Zyklusstörungen kann ein intensives sonographisches Zyklusmonitoring weitere diagnostische Hinweise ergeben. Die Abklärung endokrinologischer Ursachen erfolgt mittels Basaltemperaturkurve, Ovulations-/LH-Test, Hypothalamus- und Hypophysenfunktionsbeurteilung durch den GnRH-Stimulationstest, den ACTH-Stimulationstest sowie den Dexamethasonhemmtest und Hormondiagnostik aus dem Blutserum an Tag drei bis sieben des Zyklus [5, 50]. Relevant sind hierfür die Bestimmung der Gonadotropine, von Testosteron, Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), Prolaktin, Schilddrüsenhormonen, Progesteron und E2, Sexualhormon-bindendes Globulin, Inhibin sowie das Anti-Müller-Hormon (AMH) [5]. Nach Ausschluss anatomischer Anomalien sowie endokriner Pathologien kann weiter eine Chromosomenanalyse, insbesondere bei primärer Amenorrhoe oder primärer Ovarialinsuffizienz, sinnvoll sein [8, 51, 52]. Zur Darstellung der Zervixschleim-Spermien-Interaktion wird der Postkoitaltest (Sim-Huhner-Test) durchgeführt, um immunologische Ursachen der Sterilität auszuschließen [5, 53]. Die Untersuchungen der Partnerin werden durch die Anfertigung eines Spermioграмms sowie einer urologischen Beurteilung des Mannes ergänzt.

2.8 Assistierte Reproduktionstechnik

2.8.1 Historie der Reproduktionsmedizin

Historisch gesehen, findet die Geschichte der Reproduktionsmedizin ihren Ursprung im Rahmen der Viehzucht. Dabei gelang Walter Heape bereits 1890 der erste Embryonentransfer natürlich befruchteter Eizellen an einem Kaninchen [54]. Die in der Viehzucht erlangten Erkenntnisse fanden alsbald auch Anklang innerhalb der Humanmedizin, wo mit großem Interesse begonnen wurde nach Lösungen zur Behandlung ungewollter Kinderlosigkeit zu suchen. Bereits um 1970 verwendeten die Pioniere Robert Edwards und Patrick Steptoe hCG und Humanes Menopausengonadotropin, um unter hormoneller Stimulation in laparoskopischen Operationen Eizellen gewinnen zu können, welche sie anschließend nach ausreichender Entwicklung fertilisierten [55]. Die erste IVF einer menschlichen Eizelle im Reagenzglas gelang Edwards und seinem Team 1965 in Baltimore[56]. Nach zahlreichen Fehlversuchen verschiedener Forschungsgruppen auf der ganzen Welt konnten 1973 in Australien zwei biochemische SS durch IVF erzielt werden [57]. Am 25. Juli 1978 wurde schließlich Louise Brown als erster in-vitro gezeugter Mensch in Oldham, England geboren [58]. Zu diesem Zeitpunkt war das Verfahren noch mit großer Unsicherheit und Risiken behaftet. Anfang der 1980er Jahre gelang es schließlich, anstatt offen-operativ unter ultraschallgesteuerter transvaginaler Punktion Eizellen zu gewinnen[59]. Wenig später, am 16.02.1982, wurde in der Frauenklinik der Universität Erlangen-Nürnberg auch das erste deutsche Retortenbaby geboren [60]. Bereits zehn Jahre danach wurde das Spektrum der ART um das Verfahren der ICSI als erfolgreiche Methode zur Therapie schwerer männlicher Subfertilität sowie durch die Mikrochirurgische Epididymale Spermienaspiration (MESA) und die Testikuläre Spermienextraktion (TESE) als Methodik zur Schwangerschaftsentstehung für von Azoospermie betroffene Paare erweitert. Kryoprotektiva wurden ebenfalls bereits um 1970 entwickelt und 1983 gelang es erstmals, mit einem kryokonservierten Embryo eine Schwangerschaft zu erzielen [61].

2.8.2 Stimulationsprotokolle

Im Rahmen von IVF- und ICSI-Programmen wird das Verfahren der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation verwendet, um durch ovarielle Stimulation bei gleichzeitiger Suppression der endogenen LH-Sekretion ein polyfollikuläres Wachstum zu erzielen [62].

Das Lange Protokoll – GnRH-Agonistenprotokoll

Im Langen Protokoll werden GnRH-Agonisten bereits in der Lutealphase (Tag 20-21) des Vorzyklus als Depotform oder täglich mittels subkutaner oder pernasaler Applikation verabreicht [62]. Diese binden agonistisch an GnRH-Rezeptoren der Hypophyse. Initial kommt es hierdurch zur Aktivierung und sekretorischen Entleerung der Gonadotropine aus der Hypophyse [48]. Dies wird als Flair-Up Effekt bezeichnet [48]. Die gewünschte Hypogonadotropie durch Abkopplung von der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse setzt erst nach 10 bis 14 Tagen ein und verhindert die vorzeitige Luteinisierung der Follikel [48]. Es wird eine von der körpereigenen Hormonsynthese weitestgehend unabhängige Ovarialstimulation erreicht. Die Überprüfung der Hypogonadotropie erfolgt mittels Spiegelbestimmung von Serum-E2 und LH [62]. Ist die hypophysäre Suppression durch die GnRH-Agonisten-Gabe erreicht, wird ab diesem Zeitpunkt FSH zur Unterstützung der multifollikulären Entwicklung hinzugefügt [62]. Können im Rahmen des Zyklusmonitorings schließlich mehr als drei Follikel mit einer Größe über 17 mm oder ein Leitfollikel mit einer Größe von mehr als 20 mm sonographisch identifiziert [62] wird in den meisten Zentren die Ovulation mittels 5000-10000 Internationalen Einheiten (IE) hCG ausgelöst. HCG bindet mit höherer Rezeptoraffinität LH-Rezeptoren und vermittelt dieselbige Wirkung. Somit wird der mittzyklische LH-Anstieg künstlich imitiert, um die Ovulation zu induzieren [48].

Kurzes Protokoll - GnRH-Antagonistenprotokoll

Im Rahmen des GnRH-Antagonistenprotokolls werden GnRH-Antagonisten verwendet, deren antagonistische Blockade an der Hypophyse ohne vorherigen Flare-Up Effekt einsetzt. Es ist keine vorherige Periode der hypophysären Down-Regulation vonnöten, der vorzeitige LH-Anstieg kann direkt verhindert werden [48]. Die Stimulation mit FSH wird zwischen dem ersten und vierten Zyklustag begonnen [62]. Am sechsten Zyklustag (im sogenannten Fixen Protokoll) oder sobald der Leitfollikel eine Größe von mehr als 13 mm erreicht (im sogenannten Flexiblen Protokoll) wird ein GnRH-Antagonist injiziert. Das Fixe Protokoll ist dabei dem Flexiblen überlegen [62]. Das weitere Prozedere entspricht dem des GnRH-Agonistenprotokolls.

Beide klassischen Protokollarten haben sich in Bezug auf die damit erreichten SS- und Lebendgeburtenraten sowie Zyklusabbrüche als gleichermaßen erfolgreich erwiesen [63], auch wenn unter dem GnRH-Antagonistenprotokoll weniger erhaltene Eizellen berichtet wurden [63]. Die Dauer der hormonellen Überstimulation, welcher sich die Patientin unterziehen muss, ist im GnRH-Antagonistenprotokoll deutlich verkürzt [63, 64] Ein weiterer Vorteil des GnRH-Antagonistenprotokolls ist das geringere Risiko für das Auftreten eines

Ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS) im Vergleich zum GnRH-Agonistenprotokoll, ohne dabei die SS-Rate signifikant zu senken [63]. Aufgrund der aufgeführten Argumente wird das GnRH-Antagonistenprotokoll in den meisten Zentren als Standardprotokoll verwendet [62]. Die Gonadotropindosis muss hierbei umso höher gewählt werden, je geringer das Ansprechen der Ovarien auf die Stimulation erwartet wird [62]. Hierbei spielen Faktoren wie das Alter und die vorhandene ovarielle Reserve eine Rolle [62]. Zu beachten ist die statistisch signifikant niedrigere benötigte Gonadotropindosis im GnRH-Antagonistenprotokoll.

2.8.3 Embryotransfer

Ab 16 Stunden nach der Insemination werden die Eizellen mikroskopisch auf eine stattgehabte Befruchtung untersucht. Ist es gelungen, mehrere Eizellen zu befruchten, können aufgrund des in Deutschland vorgeschriebenen Embryonenschutzgesetzes maximal drei Zygoten in Kulturmedien zu Embryonen weiterentwickelt werden [65]. Es besteht aber die Möglichkeit, die restlichen Zygoten im Pronukleusstadium einer Kryokonservierung zuzuführen. Die Blastozyste beziehungsweise die Zygote im Vier- oder Achtzellstadium wird anschließend mittels eines Transferkatheters und in Steinschnittlage durch den Zervikalkanal in das Uteruscavum transferiert [48, 66]. Eine Narkosegabe ist nicht notwendig. Die Embryonen werden mittels eines sterilen, flexiblen Einmalkatheters unter transabdominaler sonographischer Kontrolle nach intrauterin verbracht [48]. Die Katheterführung kann bis zur Zervix uteri vorangeschoben werden, mit anschließender Weiterführung der elastischen Spitze direkt ins Cavum uteri. Im Bereich des Fundus uteri werden die Embryonen platziert, wobei in der Literatur bezüglich der optimalen Nähe zwischen Fundus und Katheterspitze uneinheitliche Meinungen vorherrschen [66]. Anschließend wird vor Beendigung der Behandlung der Transferkatheter auf zurückgebliebene Embryonen hin kontrolliert [48].

2.9 Relevanz des Themas

Jedes zehnte Paar ist heutzutage kinderlos. Ein unerfüllter Kinderwunsch betrifft somit einen beträchtlichen Teil unserer Gesellschaft, was sich im wachsenden Interesse und der zunehmenden Inanspruchnahme der ART widerspiegelt[2]. Hierbei kommt der Weiterentwicklung der bestehenden Behandlungsansätze und deren Optimierung in Bezug auf die Erfolgsrate eine entscheidende Rolle zu. Wichtig ist vor allen Dingen die Identifikation weiterer Einflussfaktoren auf den Behandlungsausgang und idealerweise deren Modellierung. Entscheidend ist das Zyklusmonitoring im Rahmen der ovariellen Stimulation, um den Einfluss

der Hormonspiegel, die Follikelreifung, die Kohorte erhaltener Eizellen und die SS-Rate zu evaluieren und zu verbessern.

Leider liegen bisher sehr heterogene Studienergebnisse bezüglich des Zyklusmonitorings und der verschiedenen Einflussfaktoren vor, welche für die adäquate Follikelreifung von Bedeutung sind. Fehlende signifikante Referenzpunkte sowie das Nichtvorhandensein allgemeingültiger Leitlinien und Vorgehensweisen erschweren der/dem klinisch behandelnden Ärztin/Arzt die optimale Betreuung von Patientinnen. Genau diese Informationen wären essenziell wichtig, um über eine optimale Stimulation und Betreuung den Paaren zu ihren Wunschkindern verhelfen zu können. Um diese Optimierung in Zukunft zu erreichen, ist die Durchführung weiterer großangelegter Studien mit aussagekräftigen Patientenkollektiven entscheidend, um gute evidenzbasierte Medizin praktizieren zu können.

2.10 Eigene Fragestellung und Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Untersuchungsparameter des Zyklusmonitorings während ovarieller Stimulation im Rahmen einer IVF/ICSI in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikum des Saarlandes ausgewertet. Ziel dieser Studie ist es Einflussfaktoren auf die Follikelentwicklung, die Eizellgewinnung und den Outcome der Kinderwunschbehandlung zu identifizieren, sowie deren Beeinflussbarkeit und Praktikabilität der Beurteilungsparameter im klinischen Alltag zu beurteilen und eventuelle Verbesserungsmöglichkeiten der Therapieoptionen zu diskutieren und aufzuzeigen.

Besonderes Augenmerk soll dabei auf der Beantwortung folgender Fragen liegen:

- Liegt ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Serum-E2, der sonographischen Follikelanzahl und der Zahl gewonnener Eizellen vor?
- Wie präsentiert sich das Zyklusmonitoring in Bezug auf die diagnostische Erfolgsabschätzung?
- Lassen sich prädiktive Parameter für den Behandlungserfolg ausmachen?
- Wie lassen sich die untersuchten Parameter zur Optimierung der IVF/ICSI-Behandlungen modifizieren?

Anhand der ermittelten Ergebnisse sollen die ovarielle Stimulationsüberwachung im Rahmen des Zyklusmonitorings diskutiert werden und zukünftige Optimierungswege aufgezeigt werden.

3 Material & Methodik

3.1 Studiendesign

Vorliegend handelt sich um eine retrospektive Studie anhand der in der IVF-Ambulanz Homburg vorliegenden Patientenakten. Die dieser Studie zugrundeliegenden Daten umfassen die im Zeitraum von März 2012 bis April 2022 in der IVF-Ambulanz der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Medizinischen Fakultät Homburg im Rahmen einer IVF-/ICSI-Behandlungen vorstelligen Patientinnen, deren Akten sich zum Zeitpunkt der Datenauswertung von März bis Mai 2022 in der Ambulanz befanden. In anonymisierter Form wurden in retrospektiver Analyse durch Aktenrecherche die Patientencharakteristika (Alter, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Anzahl SS, Raucherstatus), die Parameter des Zyklusmonitorings (Follikelanzahl, Hormonspiegel, Endometriumdicke) sowie die Anzahl punktierter Ovarialfollikel und gewonnener Eizellen und der Behandlungsausgang erfasst. Die Patientinnencharakteristika sowie die im Rahmen des Behandlungsverlaufs erhobenen Messparameter wurden im Hinblick auf ihren Einfluss auf den Erfolg der Behandlung bezüglich der Follikelentwicklung und der erfolgreichen Eizellgewinnung analysiert und verglichen. Ziel der retrospektiven Datenanalyse war es, Zyklusparameter zu identifizieren, welche Aussagen über den Verlauf und die Erfolgsaussichten einer IVF/ICSI zulassen und die optimalerweise im Sinne eines Erfolgszuwachses modifizier- und optimierbar sind.

3.2 Patientenkollektiv

Innerhalb dieser Arbeit wurden diejenigen Patientinnen erfasst, welche in der Kinderwunschsprechstunde der IVF-Ambulanz der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin, der Medizinischen Fakultät Homburg aufgrund eines unerfüllten Kinderwunsches von März 2012 bis April 2022 vorstellig waren und deren Patientenakten zum Zeitpunkt der Aktenrecherche von März bis Mai 2022 in der IVF-Ambulanz in Homburg verwahrt wurden. Bezüglich der Indikationen zu einer IVF/ICSI wurden keine Ausschlüsse vorgenommen. Anhand der vorliegenden Kriterien konnten 235 Patientinnen, welche insgesamt 411 IVF/ICSI- Zyklen durchliefen, in die Studie aufgenommen werden. Die Pseudoanonymisierung und Auswertung der Daten wurden retrospektiv durchgeführt.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien der untersuchten Patientinnen waren folgende:

- IVF- oder ICSI-Behandlung zwischen März 2012 und April 2022
- sowohl einmalige als auch mehrmalige Zyklusdurchläufe
- vorhandene Patientenakte in der IVF-Ambulanz zum Zeitpunkt der Datenerhebung zwischen März und Mai 2022

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden folgende Patientinnen:

- Patientinnen, welche andere im Rahmen der ART verwendbaren Methoden wie beispielsweise eine Intrauterine Insemination oder eine reine Kryokonservierung aber weder eine IVF noch ICSI durchliefen
- unvollständige Informationen hinsichtlich der zu erhebenden Daten
- kein Vorliegen der Patientenakte in den Datenschränken der IVF-Ambulanz zum Zeitpunkt der Datenerhebung von März bis Mai 2022 trotz im untersuchten Zeitraum durchgeführten IVF/ICSI

3.3 Material

3.3.1 Erstvorstellung und Voruntersuchungen

Jede Behandlung im Kinderwunschzentrum der Universitätsklinik Homburg beginnt mit der Erstvorstellung in der Kinderwunschsprechstunde der IVF-Ambulanz. Hierbei wird zunächst eine sehr ausführliche Anamnese beider Partner rund um die Dauer des Kinderwunsches sowie die bisherigen Behandlungsansätze durchgeführt. Die Anamnese umfasst Fragen zum Menstruationszyklus, zu bekannten gynäkologischen Erkrankungen, erfolgten SS oder auch Aborten, familiären Erkrankungen, die allgemeine Erkrankungs- und Medikamentenanamnese, Allergien, bisherige Operationen, aber auch die Suchtanamnese (Nikotinkonsum, Alkohol, Drogen). Die Anamnese des Mannes umfasst des Weiteren Fragen zu urologischen Vorerkrankungen und andrologischen Untersuchungen. So kann die aktuelle Sachlage überblickt und evaluiert und anschließend die weiteren Möglichkeiten und Behandlungsschritte mit dem Paar erörtert und diskutiert werden.

Neben einer allgemeinen gynäkologischen transvaginalen Tastuntersuchung wird ein transvaginaler Ultraschall zum Ausschluss möglicher anatomischer Pathologien sowie in

ausgewählten Fällen ein Abstrich auf pathologische Keime durchgeführt. Außerdem werden durch Blutentnahme die Hormone LH, FSH, E2, Prolaktin, Testosteron, DHEA, Androstendion, Thyreoidea-stimulierendes Hormon sowie FSH, Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) bestimmt und bei Verdachtsdiagnosen durch eine Infektionsserologie auf relevante Viren ergänzt. Seitens des Partners ist eine andrologische Abklärung durch urologische Untersuchung sowie das Anfertigen von zwei Spermogrammen unabdingbar.

3.3.2 Zyklusmonitoring

Im Rahmen einer IVF/ICSI ist eine hormonelle Stimulation notwendig, welche einem sorgfältigen Zyklusmonitoring bedarf. Dies ermöglicht ein Eingreifen im Falle potenzieller Komplikationen wie dem Auftreten eines OHSS oder bei unzureichendem Ansprechen auf die hormonelle Stimulationstherapie. In diesen Fällen kann ein Zyklusabbruch sinnvoll sein. Überdies wird durch intensives Monitoring der optimale Zeitpunkt des Stimulationsbeginns wie auch der Ovulationsinduktion ermittelt.

Serum-E2

Im Rahmen des Zyklusmonitorings wurde möglichst nah am Tag der Ovulationsinduktion eine E2-Bestimmung durch venöse Blutentnahme aus dem Patientenserum durchgeführt. Die Patientin musste hierfür nicht nüchtern sein. Verwendet wurde ein Elektrochemilumineszenz-Immuno-Assay (ELICA), welcher auf kompetitiver Antigen-Antikörper-Bindung beruht. Der ELICA ist zur Durchführung an cobas e 801 Systemen vorgesehen. Hierzu werden zwei monoklonale Antikörper verwendet, die spezifisch gegen 17 β -Estradiol gerichtet sind. Während der ersten Inkubationszeit konkurriert das endogene E2 der Serumprobe mit dem zugegebenen exogenen Estradiolderivat, um die Bindestelle am biotinylierten Antikörper. Nach Zugabe von Mikropartikeln sowie einem mit Ruthenium markierten Estradiolderivates, entstehen Antikörper-Hapten-Komplexe. Dieser Gesamtkomplex bindet die noch freien Bindestellen des biotinylierten Antikörpers und wird dann an die Festphase gebunden. Über magnetische Wirkung können die Mikropartikel auf der Elektrodenoberfläche fixiert werden. Es folgt ein Waschschriff, um alle nicht gebundenen Substanzen zu entfernen. Anschließend wird die Chemilumineszenzemission durch Spannungsanlage induziert und mittels eines Photomultipliers ausgemessen. Die E2-Konzentrationen der Probe können dann über eine Kalibrationskurve ermittelt werden.

Zu beachten gilt es, dass bei einem Teil der untersuchten Patientinnen die Blutabnahme aus diversen terminlichen Gründen ein bis zwei Tage vor oder erst nach der hCG-Gabe und nicht exakt am Tag der Ovulationsinduktion stattfand. Für die statistische Datenauswertung wurden

nur die Werte verwendet, welche am nächsten zum Tag der Ovulationsinduktion gelegen waren.

Transvaginaler Ultraschall

Innerhalb eines Stimulationszyklus wurde mindestens dreimal ein transvaginaler 2-D Ultraschall durchgeführt. Direkt nach Stimulationsbeginn, am Tag fünf/sechs des Zyklus und am Tag der Ovulationsinduktion selbst. Für die vorliegende Fragestellung wurden die Daten der am nächsten zum Tag der Ovulationsinduktion durchgeführten Untersuchung verwendet und ausgewertet. Optimalerweise fand dies am Tag der Ovulationsinduktion selbst statt, folglich zwei Tage vor der Follikelpunktion. Die Patientin befand sich für den transvaginalen Ultraschall in Steinschnittlage mit idealerweise entleerter Harnblase. Es sollte die Entwicklung der Follikelanzahl und deren Größe ebenso wie die Entwicklung des Endometriums und dessen Dickenzunahme dargestellt und verfolgt werden. Es wurde vorzugsweise eine sagittale und eine axiale Schnittbildgebung des Endometriums durchgeführt. In der Proliferationsphase wird mit steigender E2-Konzentration in der Regel eine Dreischichtung des Endometriums mit deutlich abgrenzbarem Mittelecho sichtbar. Die Erfassung der endometrialen Dicke wurde auf Höhe der größten Ausdehnung vorgenommen. Die Ovarien wurden sowohl in der Longitudinalebene als auch der Frontalebene eingestellt und das zu untersuchende Ovar zentriert. Eine Optimierung der Bildqualität wurde versucht dahingehend vorzunehmen, dass der Kontrast zwischen Follikelflüssigkeit und ovariellen Stroma maximal war. Um die Follikelgröße zu bestimmen, wurde schließlich die Ebene eingestellt, in welcher der Follikel am größten und nahezu rund imponierte und es wurde der größte darstellbare Durchmesser verwendet. Gezählt wurden alle darstellbaren Follikel um den Tag der Ovulationsinduktion unabhängig von ihrer erreichten Größe.

3.3.3 ART-Behandlung

Stimulationsprotokolle

Die Patientinnen durchliefen individuell angepasste Stimulationsschemata, welche unabhängig von dieser Studie vergeben wurden. In der IVF-Ambulanz in Homburg ist hierbei die Verwendung des GnRH-Antagonistenprotokolls der Standard. Das GnRH-Agonistenprotokoll ist hauptsächlich Patientinnen mit besonderen Pathologien wie beispielsweise bestehender Endometriose oder auch Nichtansprechen auf das GnRH-Antagonistenprotokoll vorbehalten.

Die Patientinnen im GnRH-Antagonistenprotokoll erhielten vom zweiten/dritten Tag des Zyklus bis einschließlich dem 12/13. Tag entweder ein FSH-Analogon oder FSH in Kombination mit

LH sowie von Tag fünf bis einschließlich Tag 12/13 des Zyklus einen GnRH-Antagonisten. Am 14/15. Zyklustag wurde bei Erfüllung der Kriterien zur Ovulationsinduktion die Ovulation mittels Choriogonadotropin alfa (Ovitrelle®) induziert. Die restlichen Tage wurden die Patientinnen zur täglichen Einnahme von 600 mg mikronisiertem Progesteron (Uterogest®) angehalten.

Die Patientinnen, welche das GnRH-Agonistenprotokoll durchliefen, verwendeten ab dem 21. Tag des Vorzyklus ein GnRH-Analogon. Bei Feststellung einer erfolgreichen hypophysären Downregulation begann die Stimulation mit einer Kombination aus FSH und LH. Am elften Tag erfolgte die Ovulationsinduktion mittels Choriogonadotropin alfa (Ovitrelle®). Die restlichen Tage wurden die Patientinnen ebenfalls zur Einnahme von täglich 600 mg mikronisiertem Progesteron angehalten.

Ovulationsinduktion und Follikelpunktion

Die Eizelle verharrt in der Prophase der ersten meiotischen Reifeteilung [14]. Die muralen Granulosazellen verfügen über sensitive LH-Rezeptoren, welche auf die mitzyklische hypophysäre LH-Sekretion mit der Produktion von Wachstumsfaktoren reagieren zur Induktion der letzten Phase der Eizellreifung und der Ovulation [48]. Physiologisch erfolgt der Eisprung etwa zwölf Stunden nach dem LH-Peak, getriggert durch einen positiven Feedbackloop als Reaktion auf maximale Östrogenkonzentrationen von 150 bis 500 pg/l [8]. Da im Rahmen der Stimulationszyklen der LH-Peak unterbleibt, wird hCG zur Imitation der LH-Ausschüttung verabreicht. Es werden 5000 bis 10000 IE urinäres oder auch 250 Mikrogramm rekombinantes hCG verwendet [48, 67]. Kriterium zur Ovulationsinduktion war der Erhalt von mehr als drei Follikeln mit einer Größe von mehr als 17mm. Waren die beschriebenen Kriterien nicht erfüllt, wurde die weitere FSH-Stimulation der Follikel notwendig oder es kam unter Auftreten von Komplikationen zum Abbruch der Intervention. 36 Stunden nach der Ovulationsinduktion erfolgte die transvaginale ultraschallgesteuerte Follikelpunktion. Hier hat die kostengünstigere und komplikationsärmere transvaginale Methode die laparoskopische Eizellgewinnung abgelöst [59]. Unter Analgosedierung wird die Patientin in Steinschnittlage positioniert [48]. Eine Hochfrequenz-Vaginalsonde mit fixierter Nadel wurde im lateralen Scheidengewölben positioniert und nacheinander die Follikel der beiden Ovarien dargestellt und punktiert. Der Follikelinhalt wurde mit Hilfe einer Vakuumpumpe abgesaugt. Die Eizellen wurden durch Spülung extrahiert, bei 37 Grad bei einer CO₂ Konzentration von 6% in einer Nährlösung inkubiert und weiter aufbereitet. Mikroskopisch stellt man den nun vorhandenen Reifegrad fest, welcher sich wünschenswerterweise im Metaphase 2 Stadium befindet [48]

IVF

Die IVF ist den natürlichen in-vivo stattfindenden Abläufen nachempfunden. Hauptindikation sind Tubenpathologien bei normalem bis leicht eingeschränktem Spermiogramm des Mannes [68]. Diese sind in den meisten Fällen bedingt durch aufsteigende bakterielle Infektionen oder Endometrioseherde [68]. Über peritubale Verwachsungen behindern sie die Eizell- sowie die Spermienwanderung an den Ort der Befruchtung [68]. Überdies spielt die IVF eine entscheidende Rolle bei der Behandlung von Unfruchtbarkeit im Rahmen von ektopen Schwangerschaften oder intraoperativ verletzten Tuben [68]. Auch kongenitale Veränderungen, ein pathologischer Zyklus, immunologischer Zervixfaktor oder idiopathische Unfruchtbarkeit sind Indikationen zur Verwendung einer IVF, solange die Mindestanforderungen an Motilität und Morphologie der Spermien erfüllt sind [68].

Nach erfolgter Follikelpunktion gewann der Partner durch Masturbation Ejakulat. Im Rahmen der IVF wurden pro Eizelle ca. 100000 motile Spermien innerhalb von 3-5 Stunden nach der Follikelpunktion ins Kulturmedium gegeben. Im IVF-Labor in Homburg wurden Vitrolife-Kulturmedien vom Typ G-1 (G-1™ PLUS, Vitrolife GmbH, Landshut, Deutschland) für die Kultivierung bis ins Achtzellstradium, beziehungsweise G-2 (G-2™ PLUS, Vitrolife GmbH, Landshut, Deutschland) für die Kultivierung bis zum Blastozystenstadium verwendet. Nach Inkubation unter 37 Grad, 6% CO₂ und einer Sauerstoffkonzentration von 18,4% wurden die Granulosazellen von den Eizellen abgelöst. Die inseminierten Cumulus-Oozyten-Komplexe werden über Nacht inkubiert und tags darauf mikroskopisch auf das Vorhandensein von Anteilen sowohl männlicher als auch weiblicher Vorkerne kontrolliert [48]. Hierzu wird die Oozyte durch eine Kombination aus enzymatischer Verdauung mittels Hyaluronidase und mechanischer Präparation denudiert [48]. Zeigen sich sowohl männliche als auch weibliche Vorkernanteile, hat eine Befruchtung stattgefunden [48, 69]. Hatte eine sichtbare Befruchtung stattgefunden wurde die Oozyte erneut 24 Stunden inkubiert. Die Zygote durchläuft Teilungen in Tochterzellen, die Blastomere. Es findet die Weiterentwicklung der Embryonen für drei Tage nach der Follikelpunktion bis ins Vier- oder Achtzellstadium oder für fünf Tagen bis zur Entwicklung der Blastozyste durch Zellverschmelzung statt. In Homburg fand der Embryonentransfer in 90% der Fälle am dritten Tag nach der Punktion, also im Achtzellstadium statt.

ICSI

Bei schwerer männlicher Subfertilität durch stark verminderte Spermienqualität (Spermienzahl weniger als 10 Millionen/ml, weniger als 30 % progressiv motile Spermien, Spermatozoen mit normaler Morphologie weniger als 4 %) ist nicht mit einer ausreichenden spontanen Befruchtung der Eizelle in der Nährlösung im Rahmen einer IVF zu rechnen [5]. Die

Implementation der ICSI ermöglicht es alle Paare zu behandeln, sofern mindestens ein funktionelles Spermium isoliert werden kann [70]. Im Falle einer Azoospermie aufgrund eines Hindernisses der Samenwege besteht überdies die Möglichkeit, Spermatozoen mittels TESE direkt aus dem Hoden oder mittels MESA aus dem Nebenhoden zu gewinnen [48, 71]. Weitere Indikation zur ICSI ist eine fehlgeschlagene IVF-Behandlung [5]. Im ICSI-Programm wurde das Spermium direkt in das Cytoplasma der Oozyte injiziert und somit die Passage der Zona pellucida und die Interaktion des Spermiums mit dem Oolemma künstlich übersprungen [48]. Die Oozyten wurden mittels einer Kombination aus mechanischer Manipulation sowie enzymatischer Verdauung durch Hyluronidase von der Granuloszellschicht befreit und anschließend mit Mineralöl überzogen. Dies minimiert das Risiko der Einbringung von Fremd-DNA in die Oozyte [72, 73]. Nach Auswahl des morphologisch optimalen Spermiums wurde dieses immobilisiert und dann in die Injektionspipette aufgenommen. Derweil wurde die Oozyte mit einer Haltepipette an der 9-Uhr-Position so fixiert, dass das Polkörperchen bei 6 oder 12 Uhr zum Liegen kommt, um eine Verletzung der Meiosespindel zu vermeiden [48]. Die Injektion des Spermiums erfolgte bei 3 Uhr. Die Oozyten wurden dann mehrfach im Kulturmedium gewaschen und für 18-24 Stunden bei 37 Grad und 6% CO₂ inkubiert.

3.4 Methodik

3.4.1 Datenerhebung und Auswertung

Als Datenbank wurden die Systeme Microsoft Excel (Version 2212 Build 16.0.15928.20196, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) sowie IBM SPSS 29 (Version 29, IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet. Für die Pseudoanonymisierung der Patientendaten wurden zufällige Fallzahlen von 1 bis 411 vergeben.

Zur Datenerhebung dienten die Behandlungsbögen und Verlaufsprotokolle, welche im Rahmen der IVF/ICSI-Behandlungen erstellt wurden, sowie die digitale Datenbank im SAP-System des IVF-Labors der Universitätsfrauenklinik des Saarlandes. Zur Klassifizierung des Patientenkollektivs wurden zuerst allgemeine anamnестische Parameter dokumentiert, welche für die Analyse von Bedeutung waren. Bei diesen handelte es sich um:

- Alter: zum Zeitpunkt der Follikelpunktion in Jahren
- Körpergewicht in Kilogramm (kg), Körpergröße in Zentimeter (cm): wurde zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Kinderwunschsprechstunde erfasst
- BMI [kg/]: wurde aus Körpergewicht und Körpergröße zum Zeitpunkt der Erstvorstellung ermittelt

- Dauer des Kinderwunsches: zum Zeitpunkt der Erstvorstellung
- Nikotinkonsum: zum Beginn der IVF/ICSI-Behandlung
- Art der Sterilität: Anhand der Aktenverläufe wurde erfasst, ob eine primäre oder sekundäre Sterilität vorlag

Folgende im Verlauf des Zyklusmonitorings im Rahmen einer IVF/ICSI erhobenen diagnostischen Parameter wurden ausgewertet:

- Follikelanzahl um den Tag der Ovulationsinduktion: verwendet wurde die Anzahl der im transvaginalen Ultraschall zählbaren Ovarialfollikel, welche vom Datum am nächsten zum Tag der Ovulationsinduktion gelegen war
- Endometriumdicke in Millimeter (mm): verwendet wurde die im transvaginalen Ultraschall gemessene Endometriumdicke, welche vom Datum am nächsten zum Tag der Ovulationsinduktion gelegen war
- Stimulationsprotokoll: welches im jeweiligen Zyklus Verwendung gefunden hat
- Serum-E2-Spiegel in Pikogramm/Milliliter (pg/ml): verwendet wurde jener Wert, welcher vom Datum am nächsten zum Tag der Ovulationsinduktion gelegen war
- Anzahl der in der Follikelpunktion darstellbaren Follikel: ersichtlich aus dem Operationsprotokoll
- Anzahl punktierter Follikel: ersichtlich aus dem Operationsprotokoll
- Anzahl gewonnener Eizellen

Des Weiteren wurde, sofern bekannt, ein Eintritt und der Ausgang der SS festgehalten.

Die aus den Patientenakten gewonnenen Daten wurden zunächst mittels Microsoft Excel erfasst und unter Anonymisierung aufgrund der Datenschutzrichtlinien in eine tabellarische Form überführt. Zur Auswertung der Daten wurden folgende Konzepte festgelegt:

1. Entsprechend der aktuellen WHO-Kriterien wurden Patientinnen, welche bei Erstvorstellung im Kinderwunschzentrum einen BMI von mehr als 25 kg/m² aufwiesen als übergewichtig, beziehungsweise mit einem BMI von mehr als 30kg/m² als adipös eingestuft [74]
2. Als Raucher wurden alle Personen eingestuft, welche innerhalb der letzten zwölf Monate vor Beginn der Kinderwunschbehandlung regelmäßig Tabak konsumiert hatten.
3. Es wurden alle während des Studienzeitraums nach IVF/ICSI aufgetretenen SS erfasst. Die biochemische SS wurde hierbei über einen nachweisbaren Beta-hCG Anstieg von mehr als 10 IU/l definiert, aber ohne sonographisch darstellbare

Fruchtanlage. Als klinische SS wurde jene definiert, bei welcher sonographisch oder histologisch gesichert ein Gestationssack nachweisbar war.

Literaturrecherche

Begleitend wurde eine Literaturrecherche in den elektronischen Datenbanken PubMed und Google Scholar durchgeführt. Die zur Recherche verwendeten Suchbegriffe orientierten sich eng am Thema der Dissertation. Hierzu wurde die Thematik in ihre Bestandteile aufgegliedert und entsprechenden Überbegriffen untergeordnet. Zur Suche nach spezifischen Themenkomplexen wurden MeSH-Terms, Medical Subject Headings verwendet sowie die drei Booleschen Operatoren AND, NOT und OR.

3.4.2 Statistische Analyse

Die statistische Datenanalyse erfolgte nach Migration der Datenbank mit Hilfe der Software SPSS Statistics IMB SPSS 29 (Version 29, IMB SPSS Inc., Chicago, IL, USA) für Windows. Die Berechnung der Patientenkollektive und die Erstellung von Subgruppen erfolgte mittels deskriptiver Statistik unter Angabe von Mittelwert, Median, Maxima und Minima. Die Standardabweichung wurde auf 5 % festgesetzt. Die graphische Darstellung der Daten erfolgte mittels Balkendiagramm, Säulendiagramm und graphischem Rangvergleich. Für die Analyse der Daten fanden verschiedene statistische Verfahren Anwendung, welche im Folgenden erläutert werden.

Test auf Normalverteilung

Beschrieben wird die Normalverteilung als symmetrische Verteilung mit eingipfeligem, glockenförmigem Verlauf [75]. Quantitative Variablen wie Serum-E2, sonographische Follikelanzahl um den Tag der Ovulationsinduktion, Anzahl gewonnener Eizellen oder auch Endometriumdicke wurden rechnerisch mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung überprüft [75]. Hierbei wurde die Verteilung der erhobenen Daten in Vergleich zu einer theoretisch angenommenen Verteilungsfunktion gesetzt [75]. Unter der Annahme, dass keine Normalverteilung für Serum-E2, die sonographische Follikelanzahl um den Tag der Ovulationsinduktion, die Anzahl gewonnener Eizellen oder auch die Endometriumdicke vorlag, konnte im Folgenden die Korrelation nach Spearman sowie die nicht-parametrischen Tests Wilcoxon-Test, Mann-Whitney-U-Test und der Kruskal-Wallis-Test verwendet werden [75].

Signifikanztests

Signifikanztests dienen der statistischen Berechnung von Irrtumswahrscheinlichkeiten bezüglich bestimmter zu überprüfender Hypothesen [75]. Das Signifikanzniveau bezeichnet dabei die Wahrscheinlichkeit, die Nullhypothese fälschlicherweise zu verwerfen, obwohl sie eigentlich als wahr und anzunehmen ist [75]. Es entspricht somit der Irrtumswahrscheinlichkeit [75]. Das Signifikanzniveau wurde in unserer Arbeit auf dem 5%-Niveau ($p \leq 0,05$) festgelegt.

Korrelationstests

Zur Verifizierung von Zusammenhängen zwischen den Variablen Serum-E2, sonographisch ermittelter Follikelanzahl, Anzahl gewonnener Eizellen und der Endometriumdicke fand in dieser Arbeit die Korrelation nach Spearman Anwendung, da die Daten sich als nicht-normalverteilt präsentierten [75]. Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient r ist ein Maß zur Beurteilung der Stärke eines linearen bivariaten Zusammenhangs [75]. Er kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen, wobei ein positives Vorzeichen auf einen gleichsinnigen Zusammenhang und ein negatives Vorzeichen auf einen gegensinnigen Zusammenhang hinweist [75]. Zur Beurteilung der Ergebnisse wurde eine Einteilung anhand der Effektstärke nach Cohen vorgenommen. Ein r von 0 bis 0,3 entspricht hierbei einer geringen Korrelation, ein r zwischen 0,3 und 0,5 einer moderaten Korrelation und r größer 0,5 einer starken Korrelation [76].

Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Um die zentralen Tendenzen zwischen der Anzahl an sonographisch ermittelbaren Follikeln und der tatsächlichen Anzahl an punktierten Follikeln zu vergleichen, fand der Wilcoxon-Test als nicht-parametrisches Verfahren Verwendung [75]. Es handelt sich hierbei um einen Rangtest, unter welchem die Voraussetzung der Normalverteilung der abhängigen Variablen nicht erfüllt sein muss [75]. Der Test prüft, ob die Differenz zwischen den paarweisen angeordneten zu untersuchenden abhängigen Variablen symmetrisch mit dem Median gleich Null verteilt sind [75]. Hierbei werden die positiven und negativen Ränge zu Rangsummen aufsummiert [75]. Ist der ermittelte Rangsummen-Wert verglichen mit dem ausgewiesenen Sollwert kleiner oder gleich diesem, ist das Testergebnis als signifikant anzusehen [75]. Der Wilcoxon-Test wurde ebenfalls zum Tendenzvergleich zwischen der Anzahl an punktierten Follikeln und der Anzahl an gewonnenen Eizellen verwendet.

Mann-Whitney-U-Test

Zum Vergleich der deskriptiven Parameter unabhängiger Stichproben können signifikante Unterschiede mittels des Mann-Whitney-U-Tests aufgezeigt werden. Die Normalverteilung ist

dabei keine Voraussetzung und es können Zusammenhänge zwischen nominal-skalierten und metrischen Variablen dargestellt werden [75, 77]. Innerhalb meiner Arbeit fand dieser nicht-parametrische Test im Rahmen des Stichprobenvergleichs zwischen Rauchern und Nicht-Rauchern in Bezug auf Serum-E2, sonographische Follikelanzahl und Anzahl gewonnener Eizellen Verwendung. Hierbei werden den Messwerten der zu vergleichenden Gruppen Rangplätze zugeordnet und anschließend für jeden Wert aus einer Gruppe ausgezählt, wie viele Werte innerhalb der Vergleichsgruppe einen höheren Rang einnehmen [75].

Kruskal-Wallis-Test

Zur Ermittlung der Zusammenhänge zwischen Serum-E2 und sonographisch ermittelter Follikelanzahl um den Tag der Ovulationsinduktion sowie der Anzahl gewonnener Eizellen mit dem Outcome wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Bei diesem nicht-parametrischen Test handelt es sich um einen Hypothesentest für unabhängige Stichproben bei fehlender Normalverteilung der verwendeten Daten [75]. Nach Rangbildung werden ebenfalls wie beim Mann-Whitney-U-Test durch Aufsummierung Rangsummen gebildet. Ist der ermittelte Betrag der Teststatistik höher dem kritischen Wert, welcher Tabellen entnommen werden kann, besteht ein signifikanter Unterschied [75].

Friedman-Test

Zum paarweisen Vergleich der Parameter sonographische Follikelanzahl um den Tag der Ovulationsinduktion, punktierte Follikelanzahl und gewonnene Eizellen wurde der nicht-parametrische, für verbundene Stichproben geeignete Test nach Friedman verwendet. Dieser verlangt keine Normalverteilung und Sphärizität [75]. Die gemessenen Differenzen werden in Form einer Rangfolge sortiert [75].

Einflussvariablen

Um den Einfluss weiterer Faktoren auf die Zusammenhänge der zu untersuchenden Variablen auszuschließen oder andernfalls zu bestätigen, wurden Subgruppen gebildet, in welchen alle möglicherweise relevanten Einflussfaktoren berücksichtigt wurden. Anschließend wurden für jede Subgruppe neuerdings die Spearman-Korrelationen berechnet und mit den Korrelationskoeffizienten der Gesamtpopulation verglichen, um potenzielle Einflussfaktoren zu berücksichtigen und Korrelationsergebnisse, welche auf Einflussfaktoren beruhen, erkennen zu können.

3.4.3 Subgruppenbildung

Aufgrund der sich um mehrere Tage unterscheidenden Blutabnahmezeitpunkte zur Bestimmung der Hormonspiegel im Rahmen des Zyklusmonitorings wurde eine Subgruppenbildung anhand des Abnahmezeitpunktes vorgenommen (vgl. Tabelle 4). Als Tag 0 wurde hierbei der Tag der Ovulationsinduktion definiert.

Tabelle 4: Einteilung in Messzeitpunkt-Subgruppen. (Quelle: eigene Darstellung nach Datenerhebung)

Abnahmezeitpunkt	Anzahl Patientinnen
1 Subgruppe (Abnahme vor Tag 0)	14 (3,4%)
2 Subgruppe (Abnahme an Tag 0)	141 (34,3%)
3 Subgruppe (Abnahme 1-2 Tage nach Tag 0)	181 (44%)
4 Subgruppe (Abnahme ≥ 3 Tage nach Tag 0)	26 (6,3%)
Kein E2 ermittelbar	49 (12%)
n gesamt	411 (100%)

Da auch die sonographische Follikelzählung zu unterschiedlichen Messzeitpunkten stattfand, wurden ebenfalls anhand des Messtages Subgruppen gebildet, welche in Tabelle 5 vergleichend dargestellt sind. Auch hier entsprach der Tag 0 dem Tag der Ovulationsinduktion.

Tabelle 5: Einteilung in Subgruppen anhand des Messzeitpunktes der Follikelzählung. (Quelle: eigene Darstellung nach Datenerhebung)

Messzeitpunkt	Anzahl Patientinnen
1 Subgruppe (Messung am Tag der Ovulationsinduktion)	157 (38,2%)
2 Subgruppe (Messung 1-2 Tage nach dem Tag der Ovulationsinduktion)	196 (47,7%)
3 Subgruppe (Messung ≥ 3 Tage nach Tag der Ovulationsinduktion)	46 (11,2%)
Kein Follikelanzahl ermittelbar	12 (2,9%)
Fallzahl n gesamt	411 (100%)

Auch die sonographische Endometriumvermessung fand zu unterschiedlichen Messzeitpunkten statt. Deshalb wurden ebenfalls anhand des Messtages Subgruppen gebildet, welche in Tabelle 6 vergleichend dargestellt sind. Auch hier entsprach der Tag 0 dem Tag der Ovulationsinduktion.

Tabelle 6: Einteilung in Subgruppen anhand des Messzeitpunktes der Endometriumsdicke. (Quelle: eigene Darstellung nach Datenerhebung)

Messzeitpunkt	Anzahl Patientinnen
1 Subgruppe (Messung am Tag der Ovulationsinduktion)	146 (35,5%)
2 Subgruppe (Messung 1-2 Tage nach dem Tag der Ovulationsinduktion)	185 (45%)
3 Subgruppe (Messung > 3 Tage nach Tag der Ovulationsinduktion)	55 (13,4%)
Kein Endometriumsdicke ermittelbar	25 (6,1%)
Fallzahl n gesamt	411 (100%)

Um das Patientinnenalter als möglichen Einflussfaktor zu berücksichtigen, wurden anhand des Patientinnenalters zum Zeitpunkt der Follikelpunktion im jeweiligen Zyklus Subgruppen gebildet, wie in Tabelle 7 ersichtlich ist. Das Serum-E2, die sonographische Follikelanzahl sowie die Eizellzahl wurde zwischen den Subgruppen vergleichend analysiert.

Tabelle 7: Einteilung in Subgruppen nach dem Patientenalter. (Quelle: eigene Darstellung nach Datenerhebung)

Alterseinteilung	Anzahl Patientinnen
1 Subgruppe (≤ 30 Jahre alt)	73 (17,8%)
2 Subgruppe (31-35 Jahre alt)	172 (41,8%)
3 Subgruppe (>35 Jahre alt)	162 (39,4%)
Kein Alter ermittelbar	4 (1%)
N Gesamt (n=407)	411 (100%)

Um den BMI als möglichen Einflussfaktor zu berücksichtigen, wurden anhand dessen Subgruppen gebildet und diese vergleichend in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Vergleich der Subgruppen nach dem BMI bezüglich des Serum-E2. (Quelle: eigene Darstellung nach Datenerhebung)

	Anzahl Patientinnen
1 Subgruppe ($<18,5 \text{ kg/m}^2$)	9 (2,1%)
2 Subgruppe (18,5-24,9 kg/m^2)	196 (47,7%)
3 Subgruppe (25-29,9 kg/m^2)	94 (22,9%)
4 Subgruppe ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$)	99 (24,1%)
Kein BMI ermittelbar	13 (3,2%)
n gesamt	411 (100%)

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Analyse

4.1.1 Patientencharakteristika

Jeder Behandlungszyklus wurde als unverbundener Fall betrachtet. Dies war unabhängig davon, ob eine Patientin mehrere Zyklen durchlaufen hatte. Es wurde jede Patientin pro Zyklus ausgewertet. Dies bedeutet, dass eine Patientin, die mehrere in der Studie ausgewertete Zyklen durchlief, mehrfach als Einzelzyklus betrachtet im Kollektiv gewertet wurde, ohne Berücksichtigung davon, dass es sich um ein und dieselbe Person handelte. So wurden 235 Patientinnen, welche 411 Zyklen durchliefen, als $n=411$ individuelle Patientenfälle betrachtet und gewertet.

Tabelle 9 zeigt statistische Kenngrößen bezüglich der Altersverteilung, des Körpergewichts, der Körpergröße sowie des BMIs des Kollektivs. Die Patientinnen wiesen ein durchschnittliches Alter bei Follikelpunktion ($n=407$) von 34,33 Jahren (Standardabweichung (SD) $\pm 4,49$ Jahren, Median=34 Jahre, Min.=19 Jahre, Max.=44 Jahre) auf.

Das durchschnittliche Gewicht ($n=399$) bei Behandlungsbeginn lag bei 74,55 kg (SD $\pm 21,55$ kg, Median=70 kg, Min.=47 kg, Max.=178 kg). Hinsichtlich der Größe stellte man einen durchschnittlichen Wert von ($n=402$) 166,62 cm (SD $\pm 6,47$ cm, Median=167 cm, Min.=150 cm, Max.=184 cm) fest. Aus diesen beiden Messwerten konnte ein durchschnittlicher BMI ($n=398$) von 26,81 kg/m² (SD $\pm 7,26$ kg/m², Median=24,79 kg/m², Min.=18 kg/m², Max.=56,2 kg/m²) ermittelt werden. Auffallend war, dass der durchschnittliche BMI mit 26,81 kg/m² im Bereich der Präadipositas lag. Gemäß der BMI-Kategorisierung der WHO [74] wurden von $n=398$ neun Patientinnen (2,3%) als untergewichtig (BMI<18,5 kg/m²), 196 Patientinnen (49,2%) als Normgewichtig (BMI=18,5 - 24,9 kg/m²), 91 Patientinnen (22,9%) als präadipös (BMI=25 - 29,9 kg/m²) und 102 Patientinnen (25,6%) als adipös (BMI $\geq$ 30 kg/m²) eingegliedert. In 59 Zyklen (14,4%) konsumierten die Patientinnen regelmäßig Nikotin. In 345 Zyklen (83,9 %) handelte es sich um Nicht-Raucherinnen und in sieben Fällen (1,7%) fanden sich keine Daten bezüglich des Nikotinkonsums ($n=411$). In 246 Fällen (59,9%) lag eine primäre, in den verbleibenden 165 Fällen (40,1%) eine sekundäre Sterilität ($n=411$) vor.

Tabelle 9: Übersicht deskriptive Parameter Patientenkollektiv. (Quelle: eigene Darstellung nach Datenerhebung)

	Mittelwert $\pm$ SD	Median	Minimum	Maximum
Alter bei Follikelpunktion [Jahr]	34,33 $\pm$ 4,49	34	19	44
Körpergewicht [kg]	74,55 $\pm$ 21,55	70	47	178
Größe [cm]	166,62 $\pm$ 6,47	167	150	184
BMI [kg/m²]	26,81 $\pm$ 7,26	24,79	18	56,2

4.1.2 Behandlungscharakteristika

Behandlungsform

In 92 der untersuchten Fälle (22,4 %) wurde eine IVF, in 315 Fällen (76,6 %) eine ICSI durchgeführt. In vier Fällen (1 %) war nicht ersichtlich, welches der beiden Verfahren Verwendung fand (n=411).

Stimulationsprotokolle

Im untersuchten Patientenkollektiv (n=411) wurde in 305 Zyklen (74,2 %) ein GnRH-Antagonistenprotokoll und in 80 Zyklen (19,5 %) ein GnRH-Agonistenprotokoll verwendet. In 26 Fällen (6,3 %) konnte nicht herausgearbeitet werden, welche Form der hormonellen Stimulation eingesetzt wurde.

Behandlungsausgang

In 340 (82,7 %) der 411 Zyklen war keine SS eingetreten. In sieben Zyklen (1,7 %) kam es zu einem dokumentierten Abort oder einer Extrauterin gravidität (EUG) mit anschließendem Abort. In 22 Fällen (5,4 %) wurde eine biochemische SS dokumentiert. Eine intakte klinische SS ohne bekannten Ausgang erreichten im Verlauf der Kinderwunschbehandlung 42 Fälle (10,2 %). Somit ergab sich unter Einbeziehung der biochemischen SS sowie der klinisch intakten SS ohne bekannten Ausgang unter Abzug der Aborte und EUGs eine Schwangerschaftsrate von 15,6 % und 64 Fällen.

4.1.3 Messparameter

Tabelle 10 zeigt die statistischen Kennwerte bezüglich der im Zyklusmonitoring erhobenen Messparameter auf. Das durchschnittlich im Rahmen des Zyklusmonitorings um den Tag der

Ovulationsinduktion gemessene Serum-E2 (n= 362) betrug 2183,56 pg/ml (SD±1884,22 pg/ml, Median=1640,5 pg/ml). Die Werte der Patientinnen wiesen eine große Variabilität (Min.=14,1 pg/ml, Max.=11685 pg/ml) auf. Durchschnittlich wurden 10,03 Follikel (SD±6,33 Follikel) sonographisch gezählt. Auch hier zeigte sich eine große Spannweite von minimal 0 bis maximal 40 Follikel. Die durchschnittliche Anzahl punktierter Follikel (n= 378) pro Punktion fiel mit 9,61 Follikeln (SD±6,3 Follikel, Median= 8 Follikel) ähnlich aus zur Anzahl im Vorfeld sonographisch gezählter Follikel (10,03 Stück, SD±6,33 Stück). Auch die Spannweite entsprach derjenigen, der sonographisch sichtbaren Follikel (Min.=0 Stück, Max.=40 Stück). Es konnten durchschnittlich 6,6 Eizellen pro Zyklus (SD±5,1 Eizellen, Median=6 Eizellen, Min.=0 Eizellen, Max.=29 Eizellen) gewonnen werden. Die im Rahmen des Zyklusmonitorings um den Tag der Ovulationsinduktion sonographisch gemessene Endometriumsdicke (n= 386) erreichte einen Mittelwert von 6,68 mm (SD±2,18 mm, Median=10,55 mm). Die Variabilität lag zwischen einem Minimum von 5 mm und einem Maximum von 21 mm. In 25 Zyklen (6,1%) fand keine Dokumentation der Endometriumsdicke statt.

Tabelle 10: statistische Kennwerte bezüglich der im Zyklusmonitoring erhobenen Messparameter.
(Quelle: eigene Darstellung nach Datenerhebung)

	Mittelwert ± SD	Median	Minimum	Maximum
Serum-E2 [pg/ml]	2183,56 ± 1884,22	1640,5	14,1	11685
Sonographische Follikelanzahl [Stück]	10,03 ± 6,33	9	0	40
Punktierte Follikel [Stück]	9,61 ± 6,3	8	0	40
Eizellen [Stück]	6,6 ± 5,1	6	0	29
Endometriumsdicke [mm]	6,68 ± 2,18	10,55	5	21

Vor Durchführung der interferenzstatistischen Analysen war eine Prüfung der in Tabelle 11 gezeigten statistischen Kennwerte der Messparameter auf Normalverteilung notwendig. Dies wurde rechnerisch mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft. Für die Untersuchungsparameter, d.h. Serum-E2, sonographische Follikelanzahl, Anzahl punktierter Follikel, gewonnene Eizellen und Endometriumsdicke ergab sich $p < 0,001$. Es lag somit für keine der quantitativen Variablen eine Normalverteilung vor, woraus die Verwendung nicht-parametrischer Verfahren für die statistische Analyse resultierte.

4.2 Explorative Analyse – Hauptfragen

4.2.1 Korrelationen der Messparameter

4.2.1.1 Serum-E2, sonographische Follikelanzahl und gewonnene Eizellen

Unter Anwendung einer Spearman-Korrelation wurden die Zusammenhänge der metrischen Parameter Serum-E2, sonographische Follikelanzahl und Anzahl gewonnener Eizellen untersucht. Es zeigte sich bei Betrachtung der Gesamtpopulation ein statistisch hoch signifikanter ($p < 0,001$) stark positiver Zusammenhang ($Rho(r) = 0,648$) zwischen Serum-E2 und der sonographischen Follikelanzahl. D. h. je höher der Serum-E2 war, umso höher war die Anzahl an sonographisch sichtbaren Follikeln und umgekehrt. Die Frage, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Serum-E2 und den gewonnenen Eizellen sowie zwischen den sonographischen Follikeln und den gewonnenen Eizellen gibt, konnte mittels der Spearman-Korrelation als ebenfalls hoch signifikant herausgearbeitet werden ($p < 0,001$). Auch wurden positive Zusammenhänge ($r < 0,5$) festgestellt. Je höher der Serum-E2 ausfiel, umso höher war die Anzahl an gewonnenen Eizellen. Derselbe Zusammenhang zeigte sich auch zwischen sonographisch ermittelter Follikelanzahl und der Anzahl an gewonnenen Eizellen ($p < 0,05$).

4.2.1.2 sonographische Follikelanzahl, punktierte Follikel und gewonnene Eizellen

Für die metrischen, nicht-normalverteilten Merkmale sonographische Follikelanzahl, punktierte Follikelanzahl und gewonnene Eizellen wurde eine Korrelation nach Spearman durchgeführt. Aufgrund des hier für alle Items errechneten $p < 0,001$, konnte die Nullhypothese „Es gibt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der sonographischen Follikelanzahl, den punktierten Follikeln und der Anzahl gewonnener Eizellen“, abgelehnt werden. Es ist von einem stark positiv korrelierenden Einfluss ($r > 0,5$) der Variablen aufeinander auszugehen. Je höher die Anzahl sonographisch darstellbarer Follikel war, umso höher war die Anzahl punktierter Follikel ($r = 0,705$). Überdies fiel bei höherer Anzahl punktierter Follikel auch die Anzahl gewonnener Eizellen ($r = 0,801$) höher aus.

4.2.2 Vergleich sonographischer Follikelanzahl, punktierter Follikel und gewonnener Eizellen

Da die Daten nur einmal pro Patientin und Zyklus erhoben wurden, konnte von der Unabhängigkeit im Patientenkollektiv ausgegangen werden. Bei intervallskalierten Variablen, welche nicht-normalverteilt und verbunden waren, wurde zur Überprüfung eines signifikanten Werteunterschiedes der Friedman-Test durchgeführt. Es konnte kein signifikanter Unterschied ($p=0,43$) zwischen sonographischer und punktierter Follikelanzahl nachgewiesen werden. Dies bedeutete ein Beibehalten der Nullhypothese „Der Median der Differenzen zwischen sonographischer Follikelanzahl um den Tag der Ovulationsinduktion und der Anzahl punktierter Follikel ist gleich 0“ auf einem Signifikanzniveau von 5%. Für die Variablen punktierte Follikelanzahl und gewonnene Eizellen ergab sich hingegen ein hoch signifikanter Unterschied ($p<0,001$). Wie in Abbildung 2 dargestellt, unterschieden sich die Anzahlen deutlich, was die Ablehnung der Nullhypothese „Der Median der Differenzen zwischen der Anzahl punktierter Follikel und der Anzahl gewonnener Eizellen ist gleich 0“ auf einem Signifikanzniveau von 5 % zur Folge hatte.

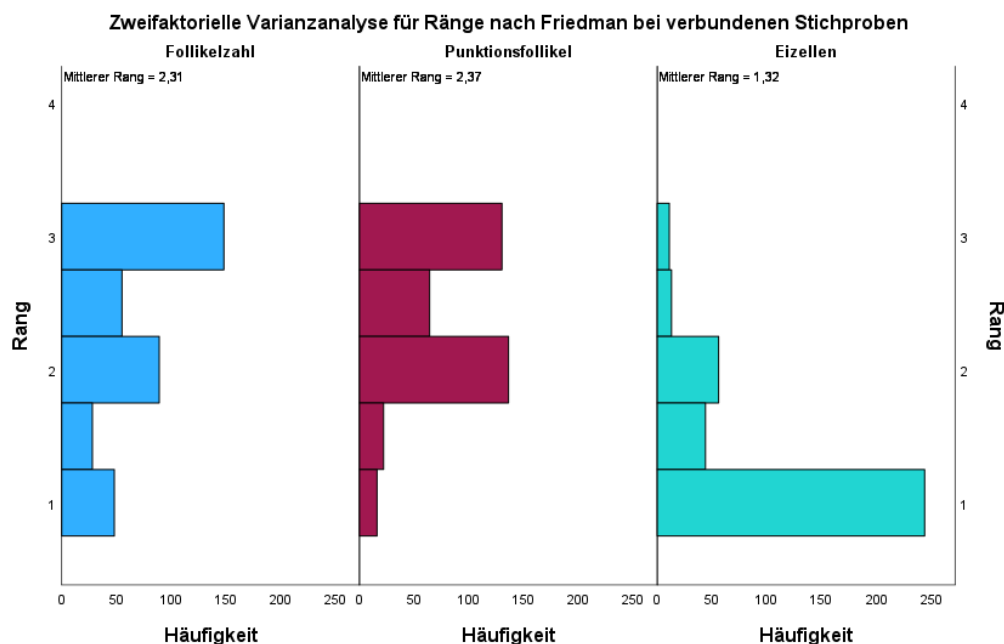


Abbildung 2: Vergleichende Darstellung sonographischer Follikelanzahl, punktierter Follikelanzahl und gewonnener Eizellen anhand Rangvergleich im Balkendiagramm. (Quelle: eigene Darstellung mittels SPSS)

4.3 Explorative Analyse – Nebenfragen

4.3.1 Einfluss der Messparameter auf das Outcome

Unter Verwendung des Kruskal-Wallis-Test für die unverbundenen Parameter Serum-E2, sonographische Follikelanzahl und gewonnene Eizellen (metrisch, nicht-normalverteilte Variablen) und dem Behandlungsergebn (nominale Variable) ergab sich für das Serum-E2 ($p=0,413$), die sonographische Follikelanzahl ($p=0,544$) und für die gewonnenen Eizellen ($p=0,859$) kein signifikanter Zusammenhang. Die Teststatistiken zeigten, dass die Nullhypothesen bei Kruskal-Wallis-Test: $p > 0,05$ nicht abgelehnt werden darf.

4.3.2 Einfluss der Messparameter auf die Endometriumdicke

Bei Durchführung einer Korrelation nach Spearman zeigte sich sowohl zwischen dem Serum-E2 und der Endometriumdicke ein schwach positiver ($r=0,164$) signifikanter Zusammenhang ($p=0,002$), wie auch zwischen gewonnenen Eizellen und der Endometriumdicke ($r=0,135$) bei $p=0,008$. Hingegen konnte im Rahmen der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen der sonographischen Follikelanzahl und der Endometriumdicke kein Zusammenhang ($p=0,075$) festgestellt werden.

4.4 Explorative Analyse – Einflussfaktoren

4.4.1 Messtage

Einfluss Messtag Serum-E2 auf den Serum-E2

Für den Zusammenhang zwischen dem Blutabnahmetag und dem gemessenen Serum-E2 zum Ausschluss des Abnahmetages als potenzieller Einflussfaktor, ergab sich aus der Korrelation nach Spearman ein signifikanter ($p=0,002$), jedoch nur schwach gegenläufiger ($r=-0,165$) Zusammenhang. Dennoch ist der Einfluss des Abnahmetages als signifikanter Einflussbeziehungsweise Störfaktor bei der Betrachtung aller durchgeführten Analysen zur Beantwortung der Forschungsfragen, in welchen das Serum-E2 eine Rolle spielt, bei der Beurteilung der untersuchten Zusammenhänge entsprechend zu berücksichtigen.

Um expliziter aufschlüsseln zu können, inwiefern der Messtag das Serum-E2 und somit die untersuchten Zusammenhänge beeinflusst, wurde anschließend für jede Messtag-Subgruppe eine Korrelation nach Spearman bezüglich der in den vorherigen Fragestellungen untersuchten Parameter durchgeführt und vergleichend in Abbildung 3 verdeutlicht.

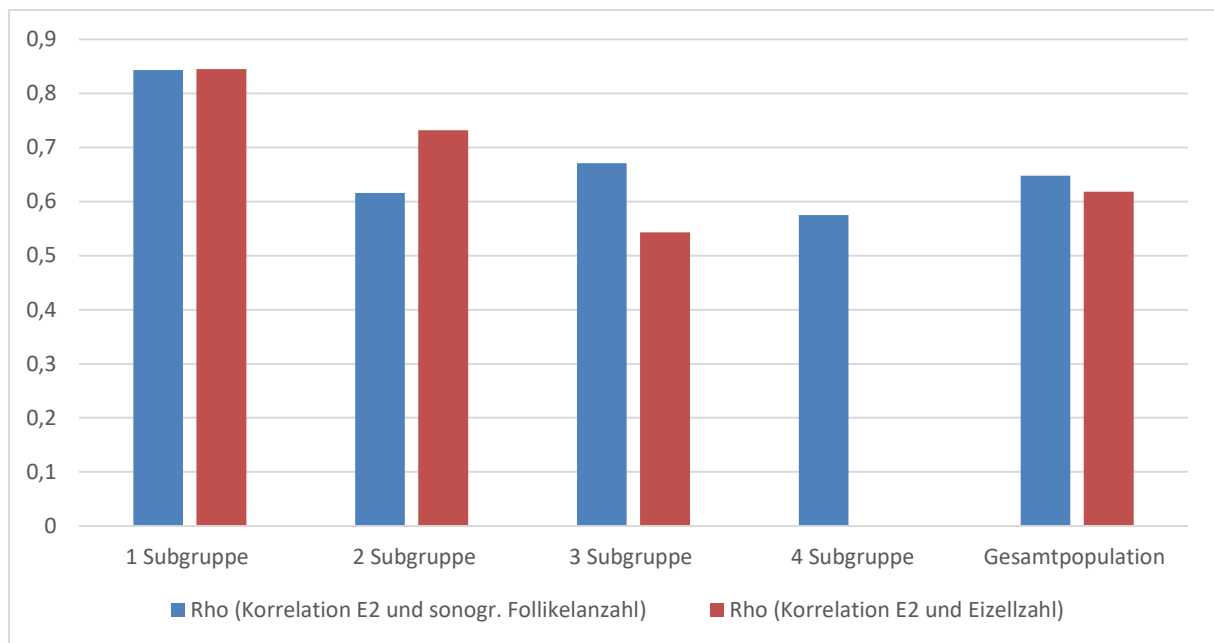


Abbildung 3: Vergleich der Korrelationen nach Spearman zwischen Serum-E2 und sonographischer Follikelanzahl/gewonnener Eizellen zwischen den Abnahmetag-Subgruppen im Säulendiagramm. (Quelle: eigene Darstellung)

Innerhalb aller durchgeführten Subgruppenanalysen ergab sich für den Zusammenhang zwischen Serum-E2 und sonographischer Follikelanzahl eine statistisch signifikante Korrelation ($p < 0,05$). Überdies zeigte sich für alle Subgruppen, wie auch für die Gesamtpopulation, ein stark positiver Zusammenhang ($r > 0,5$) mit einer Spannbreite des Minimums von $r = 0,575$ in der vierten Subgruppe und einem Maximum von $r = 0,843$ in der ersten Subgruppe. Somit kann geschlossen werden, dass der Abnahmetag des Serum-E2 zwar einen statistisch signifikanten Einfluss auf den Serum-E2-Spiegel hat, aber der Einfluss des Abnahmetages auf den untersuchten Zusammenhang zwischen Serum-E2 und sonographischer Follikelanzahl zu vernachlässigen ist. Dieser zeigte für durchweg alle Subgruppen eine gleichermaßen signifikante positive Korrelation ($r > 0,5$).

Innerhalb der durchgeführten Subgruppenanalysen ergab sich, wie auch für die Korrelation der Gesamtpopulation, eine statistisch hoch signifikante Korrelation zwischen Serum-E2 und der Anzahl gewonnener Eizellen ($p < 0,001$) für die Gruppen eins bis drei. Der Effekt war für alle drei Subgruppen ein stark positiver ($r > 0,5$). Lediglich für die vierte Subgruppe ergab sich bei $p = 0,076$ kein statistisch signifikanter Zusammenhang der beiden Parameter. Somit muss angenommen werden, dass der Abnahmetag des Serum-E2 Einfluss auf die Korrelation zwischen Serum-E2 und gewonnener Eizellen nimmt. Dieser ist nicht zu vernachlässigen und muss bei der Interpretation der erzielten Ergebnisse berücksichtigt werden.

Einfluss des Messtages der sonographischen Follikelanzahl auf die Follikelanzahl

Bei Durchführung einer Spearman-Korrelation zur Betrachtung des Zusammenhangs zwischen dem Tag der Follikelzählung und der ermittelten Follikelanzahl zeigte sich in der Teststatistik ($p=0,994$) kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Der wechselnde Messtag der Follikelanzahl war als potenzieller Einflussfaktor auf die im Rahmen der Studie untersuchten Zusammenhänge zu vernachlässigen.

Einfluss Tag der Follikelzählung auf den Zusammenhang zwischen sonographischer Follikelanzahl, Serum-E2 und gewonnenen Eizellen

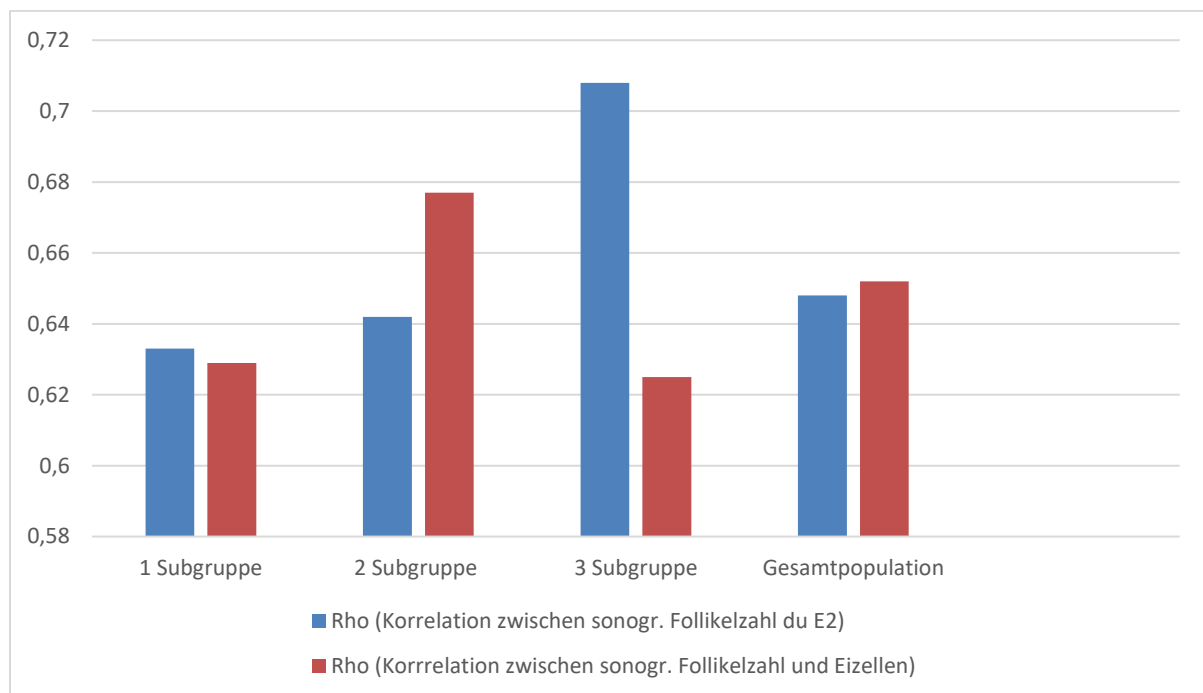


Abbildung 4: Korrelationen nach Spearman zwischen sonographischer Follikelanzahl und Serum-E2 sowie gewonnener Eizellen zu verschiedenen Messzeitpunkten im Säulendiagramm. (Quelle: eigene Darstellung)

Bei Vergleich der Ergebnisse der durchgeführten Spearman-Korrelationen in den verschiedenen Messtag-Subgruppen ergab sich, wie in Abbildung 4 dargestellt, eine signifikante Korrelation zwischen Serum-E2 und der sonographischen Follikelanzahl ($p<0,001$) für alle Subgruppen. Dieser Zusammenhang war in allen Subgruppen stark positiv ($r>0,5$) mit einer Spannbreite von einem minimalen $r=0,633$ in der ersten Subgruppe und einem maximalen $r=0,708$ in der dritten Subgruppe. Es konnte geschlossen werden, dass der Tag der Follikelzählung weder einen signifikanten Einfluss auf die gezählte Follikelanzahl noch auf die Korrelation zwischen Serum-E2 und sonographischer Follikelanzahl hatte. Ebenso konnte innerhalb aller durchgeführten Subgruppenanalysen bezüglich der Korrelation zwischen sonographischer Follikelanzahl und gewonnenen Eizellen ein signifikanter ($p<0,001$) positiver

Zusammenhang ($r > 0,5$) festgestellt werden. Auch hier hatte der Tag der Follikelzählung weder einen signifikanten Einfluss auf die gezählte Follikelanzahl noch auf die untersuchte Korrelation.

Einfluss des Messtages der Endometriumdicke auf die Endometriumdicke

Da auch die sonographische Messung der Endometriumdicke an unterschiedlichen Messtagen stattfand, musste dies ebenfalls Berücksichtigung in der Bewertung möglicher Zusammenhänge finden. Zwischen Serum-E2 und der Endometriumdicke bestand ein schwach ($r = -0,126$) gegenläufiger Zusammenhang, welcher bei $p = 0,013$ als statistisch signifikant anzusehen war.

Einfluss des Messtages der Endometriumdicke auf den Zusammenhang zwischen Endometriumdicke, Serum-E2 und sonographischer Follikelanzahl

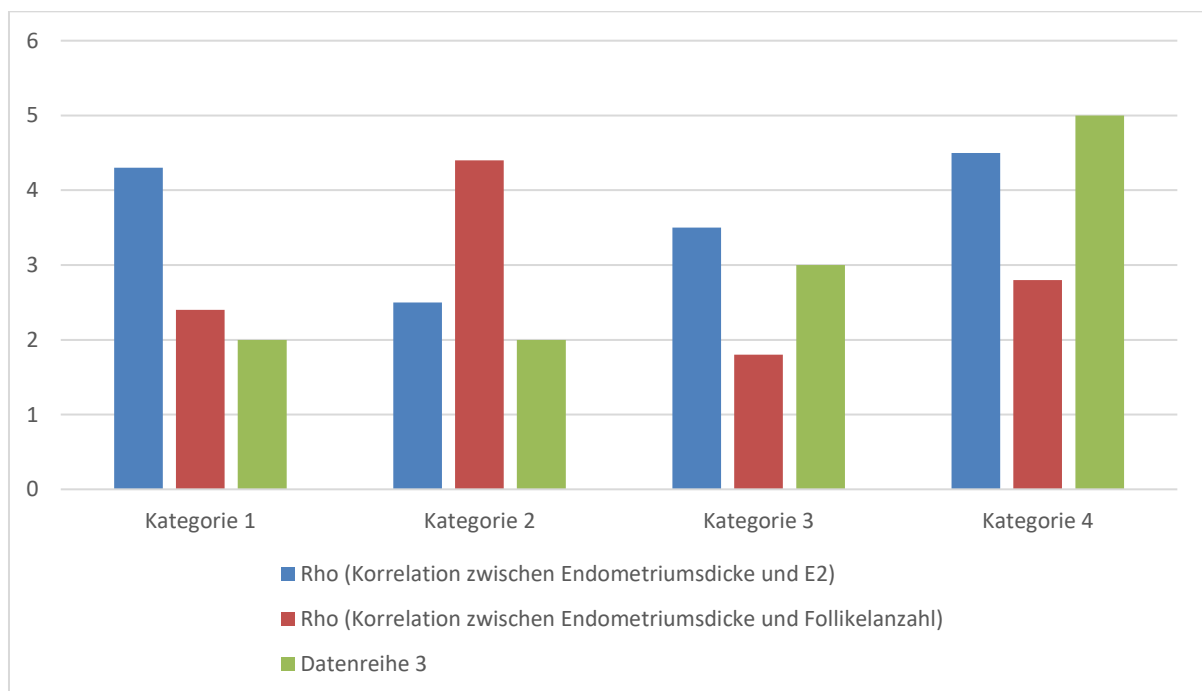


Abbildung 5: Korrelationen nach Spearman zwischen Endometriumdicke und Serum-E2 sowie sonographischer Follikelanzahl in verschiedenen Subgruppen nach Messtag im Säulendiagramm. (Quelle: eigene Darstellung)

Wie in Abbildung 5 dargestellt, ließ sich in den durchgeführten Subgruppenanalysen nur für die erste Subgruppe sowie für die Gesamtpopulation ein signifikanter ($p < 0,05$), schwach positiver Zusammenhang ($r < 0,3$) zwischen Endometriumdicke und Serum-E2 feststellen. Für die Subgruppen zwei und drei zeigte sich keine signifikante Korrelation ($p > 0,05$). Aufgrund dieser heterogenen Ergebnisse der Subgruppen untereinander und im Vergleich zur Korrelationsanalyse der Gesamtpopulation konnte geschlussfolgert werden, dass der Tag der

Dickenmessung die untersuchten Korrelationen zwischen Serum-E2 und Endometriumdicke wesentlich beeinflusste. Dies muss bei der Interpretation der erhaltenen Ergebnisse Beachtung finden. Sowohl für die Gesamtpopulation als auch innerhalb der Subgruppenanalysen ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen der Endometriumdicke und der sonographischer Follikelanzahl ($p > 0,05$). Der Tag der Dickenmessung des Endometriums hatte keinen entscheidenden Einfluss auf die durchgeführten Korrelationsanalysen.

4.4.2 Alter und BMI

Zur Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen dem Alter der Patientinnen bei Follikelpunktion mit dem Serum-E2, der sonographischen Follikelanzahl und den gewonnenen Eizellen wurde die Korrelation nach Spearman betrachtet. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientinnen und dem gemessenen Serum-E2 ($p = 0,033$), der sonographischen Follikelanzahl ($p < 0,001$) sowie der gewonnenen Eizellen ($p < 0,001$). Dieser war für alle Parameter schwach gegenläufig ($Rho > -0,3$). Dennoch ist der Einfluss des Alters als signifikant bei der Beurteilung aller durchgeführten Korrelationsanalysen, in welchen das Serum-E2, die sonographische Follikelanzahl sowie die Eizellzahl eine Rolle spielten, einzustufen. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Serum-E2 ($p = 0,101$), der sonographischen Follikelanzahl ($p = 0,095$) sowie den gewonnenen Eizellen ($p = 0,857$).

4.4.3 Nikotinkonsum

Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben

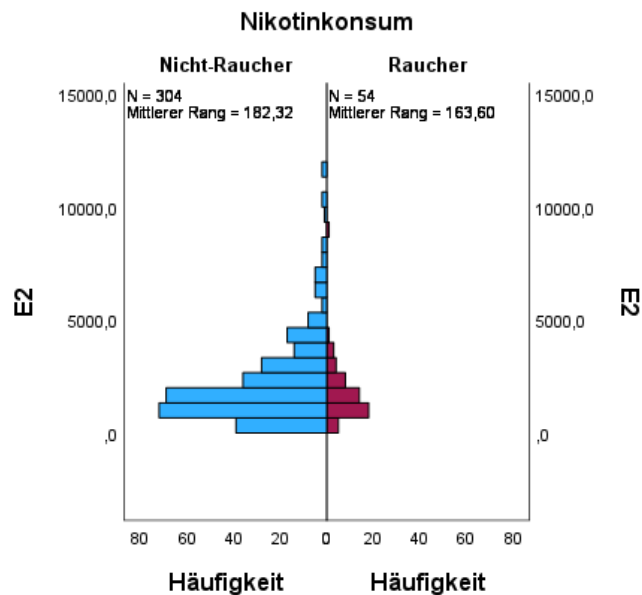


Abbildung 6: Graphische Darstellung des Mann-Whitney-U-Test für Serum-E2 zwischen Raucherinnen und Nicht-Raucherinnen. (Quelle: eigene Darstellung mittels SPSS)

Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben

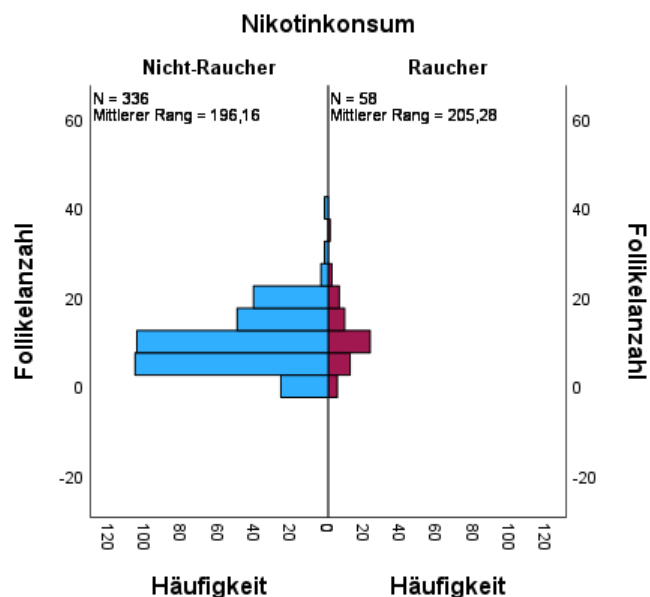


Abbildung 7: Graphische Darstellung des Mann-Whitney-U-Test für sonographische Follikelanzahl zwischen Raucherinnen und Nicht-Raucherinnen. (Quelle: eigene Darstellung mittels SPSS)

Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben

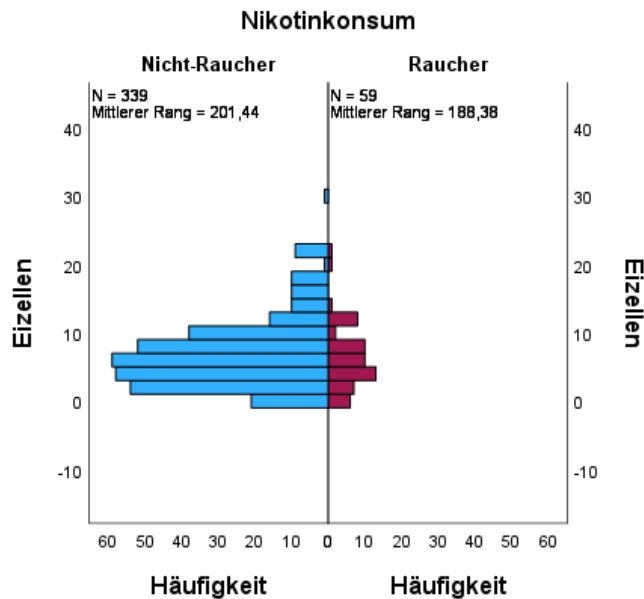


Abbildung 8: Graphische Darstellung des Mann-Whitney-U-Test für gewonnene Eizellen zwischen Raucherinnen und Nicht-Raucherinnen. (Quelle: eigene Darstellung mittels SPSS)

Um die Korrelation zwischen dem Nikotinkonsum als nominales und dem Serum-E2, der sonographischen Follikelanzahl und den gewonnenen Eizellen als metrisch, nicht-normalverteilte Merkmale zu erfassen, wurde der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Dessen Ergebnisse sind in Abbildung 6-8 dargestellt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Serum-E2 zwischen der Gruppe der Raucherinnen und der Nicht-Raucherinnen ($p=0,221$). Auch für die sonographische Follikelanzahl ($p=0,572$) sowie die gewonnenen Eizellen ($p=0,42$) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Daraus war zu schließen, dass Nikotinkonsum und Serum-E2, sonographische Follikelanzahl und gewonnene Eizellen nicht in direktem Zusammenhang stehen.

4.4.4 Stimulationsprotokoll

Zu Beginn der Studie wurden folgende Nullhypothesen aufgestellt:

1. Die Verteilung des Serum-E2 innerhalb der verschiedenen verwendeten Stimulationsprotokolle ist identisch.
2. Die Verteilung der sonographischen Follikelanzahl innerhalb der verschiedenen verwendeten Stimulationsprotokolle ist identisch.

- Die Verteilung der gewonnenen Eizellen innerhalb der verschiedenen verwendeten Stimulationsprotokolle ist identisch.

Bei Überprüfung dieser zeigte der Mann-Whitney-U-Test, wie in Abbildung 9-11 dargestellt, keine signifikanten Unterschiede zwischen den verglichenen Stimulationsprotokollgruppen bezüglich des Serum-E2 ($p=0,616$), der sonographischen Follikelanzahl ($p=0,381$) und den gewonnenen Eizellen ($p=0,847$). Somit müssen die Nullhypothesen beibehalten werden.

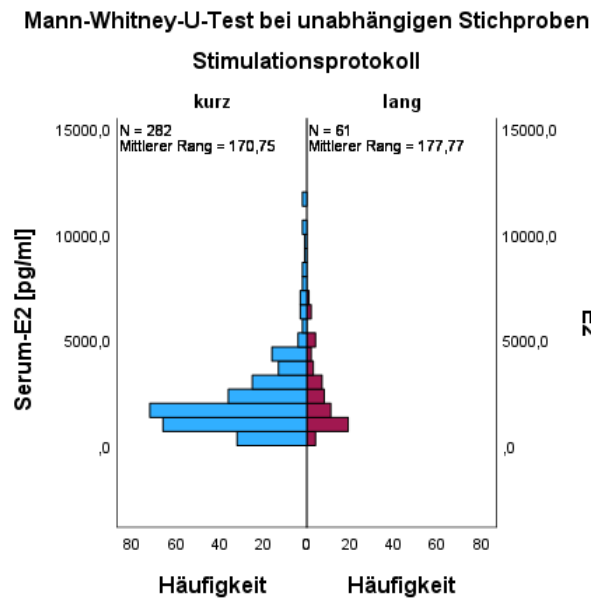


Abbildung 9: Graphische Darstellung des Mann-Whitney-U-Test für Serum-E2 zwischen GnRH-Agonisten- und Antagonistenprotokoll. (Quelle: eigene Darstellung mittels SPSS)

Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben

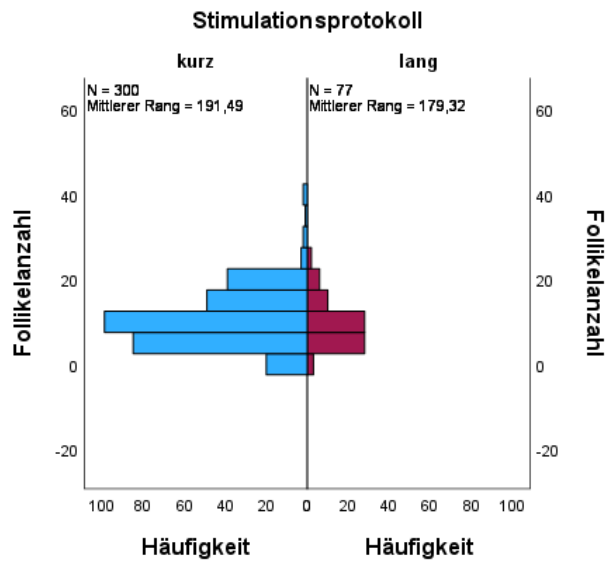


Abbildung 10: Graphische Darstellung des Mann-Whitney-U-Test für sonographische Follikelanzahl zwischen GnRH-Agonisten- und Antagonistenprotokoll. (Quelle: eigene Darstellung mittels SPSS)

Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben

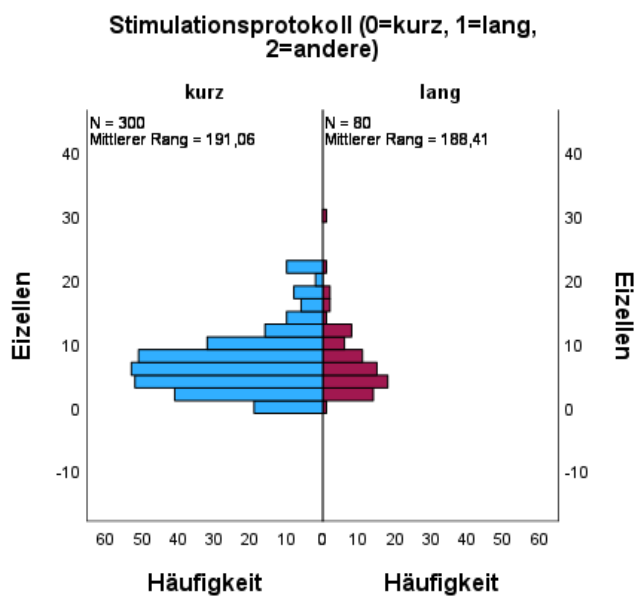


Abbildung 11: Graphische Darstellung des Mann-Whitney-U-Test für gewonnene Eizellen zwischen GnRH-Agonisten- und Antagonistenprotokoll. (Quelle: eigene Darstellung mittels SPSS)

4.4.5 Abschlussfrage - Vergleich diagnostischer Differenzen zwischen sonographischer Follikelanzahl, Anzahl punktierter Follikel und gewonnener Eizellen

Wie Abbildung 12 zeigt, ergaben sich zwischen der Anzahl sonographisch zählbarer Follikel um den Tag der Ovulationsinduktion, der Anzahl punktierter Follikel und der Anzahl schlussendlich gewonnener Eizellen eindeutige Differenzen (Friedman Test: $p < 0,001$).

Der paarweise Vergleich machte deutlich, dass es zwar keine signifikanten Unterschiede zwischen der sonographischen Follikelanzahl und den punktierten Follikeln gab ($p = 0,428$), jedoch signifikante Unterschiede zwischen sonographischer Follikelanzahl und gewonnenen Eizellen ($p < 0,01$) sowie signifikante Unterschiede zwischen punktierten Follikeln und gewonnenen Eizellen ($p < 0,01$) vorlagen.

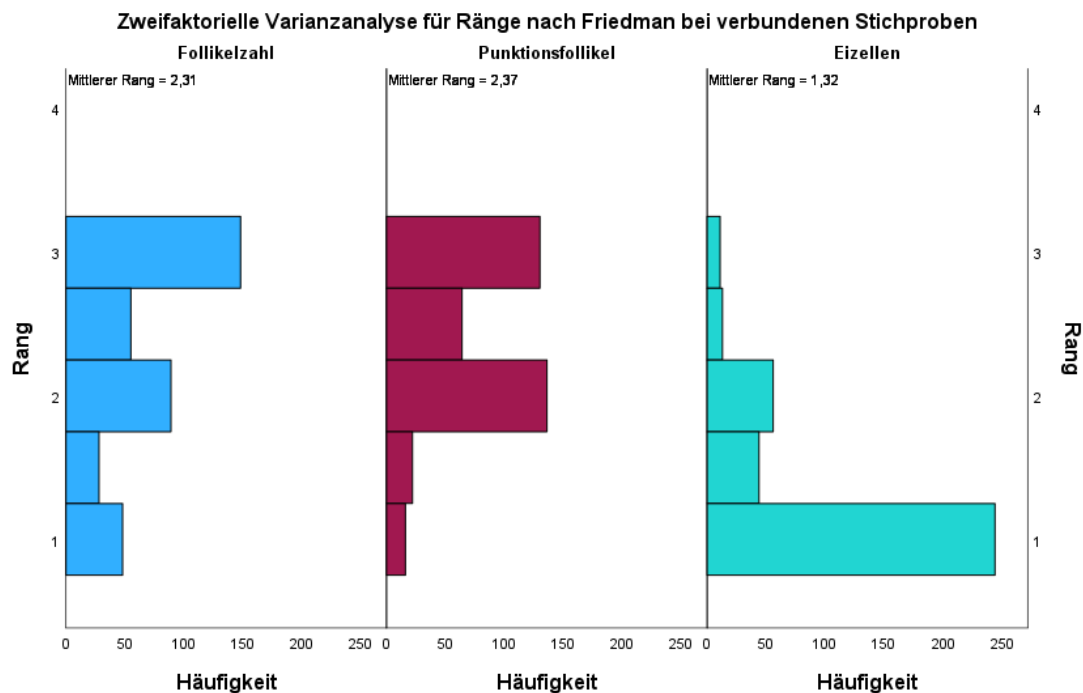


Abbildung 12: Graphische Darstellung des Vergleich von sonographischer Follikelanzahl, punktierter Follikelanzahl und gewonnener Eizellen nach Friedman im Balkendiagramm. (Quelle: eigene Darstellung mittels SPSS)

Um für den klinischen Alltag anhand der sonographischen Follikelanzahl Tendenzen bezüglich der Anzahl punktierbarer Follikel und zu gewinnenden Eizellen ableiten zu können, wurden Mittelwertdifferenzen zwischen den drei Parametern gebildet. Für den aus Abbildung 12 ersichtlichen nicht signifikanten Unterschied zwischen der sonographischen Follikelanzahl und der Anzahl punktierter Follikel ergab sich eine durchschnittliche Differenz von 0,36 Follikeln. Für den als signifikant zu erachtenden Unterschied zwischen punktierten Follikeln und

gewonnenen Eizellen betrug die durchschnittliche Differenz der Mittelwerte hingegen 3,28 Stück und zwischen sonographischer Follikelanzahl und gewonnenen Eizellen 3,63 Stück.

5 Diskussion

In den letzten Jahren zeigten sich zunehmend Limitationen in der diagnostischen Genauigkeit der nicht-standardisierten Durchführung des Zyklusmonitorings sowie der folgenden IVF/ICSI-Behandlungen. Konsekutiv nahmen bei steigender Nachfrage nach ART die Ansprüche an ein exaktes, prädiktives Monitoring der Patientinnen zu, insbesondere über die in dieser Studie analysierten Untersuchungsparameter. Die wissenschaftliche Studie befasste sich mit der Frage: Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Serum-E2, der sonographischen Follikelanzahl und der Zahl gewonnener Eizellen? Ziel der Studie war es Einflussfaktoren auf die Follikelentwicklung, die Eizellgewinnung und das Outcome der Kinderwunschbehandlung aufzuzeigen, sowie deren Beeinflussbarkeit und Praktikabilität im klinischen Alltag zu beurteilen und Verbesserungsmöglichkeiten der Therapieoptionen zu diskutieren. Ziel war es darüber hinaus, das Zyklusmonitoring im Rahmen einer IVF/ICSI in Bezug auf die diagnostische Erfolgsabschätzung zu bewerten, sowie prädiktive Parameter für das Behandlungsergebnis auszumachen. Die vorliegenden Ergebnisse der Arbeit wurden unter Einbettung in die aktuelle Literatur und Studienlage ausgewertet und kritisch beurteilt.

5.1 Zyklusmonitoring

Im IVF-Zentrum in Homburg beinhaltet das Zyklusmonitoring im Rahmen einer IVF/ICSI-Behandlung, wie oben (vgl. Kapitel 3.3.2) bereits beschrieben, sowohl transvaginale Ultraschalluntersuchungen als auch mehrfache Hormonspiegelbestimmungen durch Blutentnahmen. Die Frage, ob die Kombination aus Ultraschall- und Blutuntersuchung einen Vorteil gegenüber der alleinigen Ultraschalluntersuchung erbringt, ist nach wie vor ein kontrovers diskutiertes Thema. Diesbezüglich gibt es bisher wenig aktuelle Literatur. Wiser et al. sowie auch Strawn et al. teilten Probandinnen in zwei Kollektive ein: Die erste Gruppe an Patientinnen wurde während des Zyklus nur mittels Ultraschalluntersuchung überwacht, während die zweite Gruppe mittels einer Kombination aus Ultraschall- und Hormonbestimmung kontrolliert wurde [78, 79]. Aus beiden Analysen gingen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven bezüglich der klinischen SS-Rate, der Embryonenqualität sowie der entnommenen Eizellanzahlen hervor [78, 79]. Wiser et al. ist ein Verfechter der Theorie, dass Ultraschalluntersuchungen als einziges Überwachungselement von ART-Zyklen zuverlässig, sicher und patientenfreundlich seien, während eine zusätzliche hormonelle Blutuntersuchung teuer, zeitaufwändig und unangenehm für den Patienten sei, ohne einen entsprechenden Benefit auf das Behandlungsergebnis zu erbringen [79]. Auch Strawn unterstützte diese These [78]. Lass et al. kam unter ähnlichen

Studienbedingungen zu ähnlichen Erkenntnissen [80]. Sie zeigten zusätzlich, dass 95,5 % ihrer Patientinnen die hCG-Injektion am selben Tag erhalten hätten, unabhängig davon, welcher Beobachtungsgruppe sie angehörten [80]. Die zusätzliche Durchführung der Hormonbetrachtung änderte den gewählten Zeitpunkt der Ovulationsinduktion nicht signifikant [80]. Auch Sie zogen den Schluss, dass die zusätzliche Bestimmung des Serum-E2 im Rahmen des Zyklusmonitorings weder die SS-Rate signifikant beeinflusste, noch das OHSS-Risiko entscheidend minimiert, um die zusätzliche Durchführung zu rechtfertigen [80]. In unserer Arbeit konnten wir aufgrund des retrospektiven Charakters unserer Analyse keine Aussagen darüber treffen, inwiefern sich unserer Ergebnisse von einer reinen Ultraschallkontrollenerhebung unterschieden hätten. Da in der IVF-Ambulanz Homburg standardisiert sowohl Hormon- als auch kombiniertes Ultraschallmonitoring durchgeführt wird, fehlte die Möglichkeit zur vergleichenden Subgruppenbildung rein ultraschallgesteuerter Monitoringzyklen. Der Inhalt des Zyklusmonitorings bleibt ein umstrittenes Thema. Zukünftig bedarf es weiterer aussagekräftiger Studien, um allgemeingültige klinikübergreifende Standards festzulegen, um Patientinnen nicht mit unterschiedlichen Vorgehensweisen zu verunsichern und für alle Patientinnen den optimalen wissenschaftlichen Standard anwendbar zu machen.

Serum-Estradiolbestimmung

Limitation unserer Studie ist der uneinheitliche Messzeitpunkt des Serum-E2. Dies resultiert daraus, dass der gewünschte Abnahmetag am Tag der Ovulationsinduktion selbst, teilweise aufgrund personeller Unterbesetzung oder auch aufgrund eingeschränkter Flexibilität seitens der Patientinnen beziehungsweise Schwierigkeiten der terminlichen Planung, nicht eingehalten werden konnte. Dies limitierte die Vergleichbarkeit der Hormonspiegel unter den Patientinnen entscheidend. Es ergibt sich die Frage, ob eine weniger invasive, kosteneffektivere und aufwendungsärmere Alternative der E2-Bestimmung zur Verfügung steht. Zu dieser Thematik zeigten Rottiers et al. einen Lösungsansatz auf. Sie zeigten eine signifikante Korrelation zwischen dem Serum-E2 und dem Speichel-E2. Dabei korrelierte der Speichel-E2 in sehr ähnlicher Weise wie die Serum-Werte mit dem Produkt aus der Follikelanzahl und dem Follikeldiameter und stellt somit unter Durchführung weiterer Studien eine mögliche Alternative für die klinische Praxis dar [81]. Die Verwendung der Speichelprobe kann als Heimmessung durchgeführt werden. Dies bedeutet eine deutlich stressfreiere und kostengünstigere Alternative vor allem für Frauen mit weiten Anfahrtswegen zur Klinik. Überdies könnten das medizinische Fachpersonal zeitlich entlastet und gleichzeitig Kosten eingespart [81].

Sonographische Follikelzählung

Da die Follikelzählung in allen gesichteten Studien wie auch in unserer Studie mittels transvaginalen Ultraschall zu verschiedenen Zeitpunkten und meist durch verschiedene Untersucher erfolgte, konnte eine unabhängige standardisierte Untersuchung nicht gewährleistet werden. Unter diesen Umständen wäre eine weitere Studie mittels standardisiertem Ultraschallvorgehen durch denselben Untersucher und zu den immer selben Zeitpunkten innerhalb des Stimulationszykluses wünschenswert. Überdies konnte aus der aufgezeigten Korrelation zwischen Serum-E2 und der Gesamtanzahl der sich entwickelnden Follikel keine Aussage über die Anzahl an reifen Follikeln innerhalb der Gesamtfollikelanzahl getroffen werden. In unserer Arbeit wurden rein quantitative Follikelparameter ausgewertet und die Follikelreife und -qualität bei fehlender Ersichtlichkeit aus den Patientenakten unberücksichtigt gelassen. Um in Bezug auf die qualitativen Follikelparameter weitere Aussagen treffen zu können, benötigt es deshalb weitere Arbeiten, welche qualitative Messparameter einschließen.

5.2 Korrelationen Zyklusparameter

Serum-E2 und sonographische Follikelanzahl

In der eigenen Analyse stieg die sonographische Follikelanzahl korrelierend mit dem Serum-E2 von Gruppe eins (Serum-E2<1000 pg/ml) bis zum Maximum in Gruppe vier (Serum-E2 >4000 pg/ml). Anhand der ausgewerteten Daten ließ sich ein hoch signifikanter ($p<0,01$) positiver Zusammenhang ($r=0,648$) ermitteln: Patientinnen mit einem höheren Serum-E2 zeigten höhere sonographische Follikelanzahlen und umgekehrt. Diese Beobachtung machte ebenfalls die Studie von Malathi et al. In ihrer Arbeit untersuchten sie 232 Patientinnen, welche unter Stimulation mittels GnRH-Agonisten- oder GnRH-Antagonistenprotokoll eine ICSI durchliefen. Parallel zu unserer Studie bildeten auch sie verschiedene Patientensubgruppen anhand des Serum-E2 (Gruppe 1: E2<1000 pg/ml, Gruppe 2: E2=1001-2000 pg/ml, Gruppe 3: E2=2001-3000 pg/ml, Gruppe 4: E2=3001-4000 pg/ml, Gruppe 5: E2>4000 pg/ml). Dabei kamen sie konkordant zu unseren Beobachtungen zu dem Ergebnis einer positiven Korrelation zwischen Serum-E2 und der Anzahl ovarieller Follikel um den Tag der Ovulationsinduktion sowie der Anzahl gewonnener Eizellen [82]. Auch Kapoor et al. ermittelten in einer prospektiven Studie einen positiven Zusammenhang zwischen Serum-E2 und der Anzahl reifer sonographisch sichtbarer Follikel am Tag der Ovulationsinduktion [83]. Hier muss jedoch bezüglich der Vergleichbarkeit zu anderen Studien beachtet werden, dass die transvaginale Follikelzählung am letzten Tag der Stimulation durchgeführt wurde und entsprechend unserer Studie nicht zwangsweise exakt am Tag der Ovulationsinduktion [83]. Erklärung für die

Erkenntnisse könnte sein, dass das gemessene E2 primär von den Granulosazellen der ovariellen Follikel produziert wurde [8, 82]. Folglich fand sich bei einer multifollikulären Reifung unter hormoneller Stimulationsbehandlung eine größere Anzahl an Granulosazellen, welche über vermehrte E2-Produktion zu supraphysiologischen Serum-E2-Spiegeln führten. Huang et al. fanden überdies eine niedrige Serum-E2/Follikel-Ratio, welche in vielen Fällen auf ein vermindertes Granulosazellwachstum hinwies und somit Auskunft bezüglich der allgemeinen Follikelreifung gab [84]. Ähnlich zu der eigenen Studie sahen Rottiers et al. in ihrer prospektiven Arbeit eine stark lineare Korrelation zwischen dem Serum-E2 am Tag der Ovulationsinduktion mit dem Produkt aus zu diesem Zeitpunkt mittels zweidimensionalem Ultraschall zählbaren Follikelanzahl und dem Follikeldurchmesser [81]. Pro Anstieg des Follikeldiameters um 1 mm stieg das Serum-E2 um 8,32 pg/l an [81]. Die Ergebnisse dieser Studie sind allerdings nur begrenzt aussagekräftig, da die Fallzahl mit 40 gering ausfiel, im Vergleich zu 411 Zyklen, welche in unserer Studie Berücksichtigung fanden. Überdies wurden nur Aussagen über die Follikelanzahl/Diameter-Ratio und nicht direkt über die Korrelation zwischen Serum-E2 und der absoluten Follikelanzahl getroffen, was die Vergleichbarkeit zu unserer Arbeit weiter einschränkte.

Die These einer signifikanten Korrelation zwischen Serum-E2 und sonographischer Follikelanzahl um den Tag der Ovulationsinduktion unterstützten zahlreiche Studien [82, 84, 85]. Die Wichtigkeit des Monitorings des Serum-E2 als prädiktiver Faktor bezüglich der zu erwartenden Anzahl an Follikeln zur Follikelpunktion fand hierin Bestätigung. Für den klinischen Alltag ergab sich die Option über das Serum-E2 prädiktiv Aussagen bezüglich der zu erwartenden Follikelanzahlen und dem optimalen Zeitpunkt der Ovulationsinduktion zu treffen. Es gilt allerdings in zukünftigen Forschungsarbeiten herauszufiltern, inwiefern der Basal-E2-Serumspiegel der Patientinnen und die allgemeine individuelle hormonelle Konstitution durch Begleiterkrankungen oder pathologische Veränderungen des Hormonhaushaltes in die Vorhersagbarkeit der Follikelanzahl einbezogen werden müssen und auf welche Art dies geschehen kann, um exaktere Vorhersagen bezüglich der zu erwartenden Follikelanzahl treffen zu können.

Serum-E2 und gewonnene Eizellen

Im Rahmen unserer Studie wurden die in fünf Serum-E2-Subgruppen ermittelten Anzahlen gewonnener Eizellen verglichen und analysiert. Es zeigte sich eine statistisch hoch signifikante ($p < 0,001$) positive Korrelation ($r = 0,618$) zwischen dem Serum-E2 und der Eizellanzahl. Der vorliegende Zusammenhang lässt sich sicherlich entscheidend über den bereits im Kapitel 4.2 dargelegten Sachverhalt erklären. Eine multifollikuläre Reifung mit vermehrter Anzahl an Granulosazellen mit erhöhter Produktionskapazität führte zu supraphysiologischem Serum-E2

[8, 82] Überdies nahm, unter Erhalt mehrerer Follikel die Wahrscheinlichkeit eine höhere Eizellanzahl gewinnen zu können, deutlich zu. Die Arbeitsgruppe um Kapoor et al. veröffentlichte 2021 eine Arbeit, welche einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Serum-E2 und den gewonnenen Eizellen darstellte [83]. Dies begründeten sie damit, dass die erhöhten E2-Spitzenwerte die meiotische Kapazität der Eizellen erhöhten und so die Eizellreifung entscheidend verbessert wurde [83]. Eine Studie (n= 181) von Morales et al., welche retrospektive Daten aus den Jahren 2010 bis 2018 analysierte, zeigte eine lineare Korrelation zwischen steigendem E2-Spiegel und der Anzahl gewonnener Eizellen [86]. Mit einer Angabe von 300 pg/ml pro zu erwartender gewonnener Eizelle gelang der Arbeitsgruppe die exakteste, momentan in der Literatur auffindbare Wertangabe bezüglich der untersuchten Fragestellung [86]. Vor dem Hintergrund ihrer gewonnenen Erkenntnisse zogen sie die klinisch relevante Schlussfolgerung, dass anhand des Serum-E2-Spiegels die Anzahl zu erwartender Eizellen mit einer Verlässlichkeit von 23 % vorherzusagen war [86]. Im Vergleich erreichte unsere Arbeit eine höhere Aussagekraft, da sie die positive Korrelation zwischen Serum-E2 und der Eizellzahl, sowohl für Patientinnen im GnRH-Antagonisten- wie auch im Agonistenprotokoll bestätigte, während Morales et al. lediglich eine Analyse unter GnRH-Antagonistenregime durchführte [86]. Auch eine Studie von Kara et al. unterstützt unsere Beobachtungen [87]. Sie teilten ihre Studienpopulation (n= 203) analog zu unserer Arbeit anhand des gemessenen Serum-E2 am Tag der Ovulationsinduktion, in fünf Subgruppen ein (1 Gruppe: E2<1000 pg/ml, 2 Gruppe: E2=1000-2000 pg/ml, 3 Gruppe: E2=2000-3000 pg/ml, 4 Gruppe: E2=3000-4000 pg/ml, 5 Gruppe: E2>4000 pg/ml). Das Ergebnis der Analyse zeigte, dass die höchsten Anzahlen gewonnener Eizellen in der fünften Gruppe, also zusammenhängend mit dem höchsten E2-Spiegel von größer 4000 pg/ml, erreicht wurden [87]. Auch Li et al. weiteten basierend auf ihren Forschungserkenntnissen den optimalen Serum-E2 Bereich zum Erhalt der maximalen Eizellzahl auf größer 5000 pg/ml aus [88]. Mittal et al. bestätigten die von uns gefundene positive Korrelation [89]. Bei Untersuchung der prädiktiven Relevanz des Serum-E2 auf die klinische SS-Rate deklarierten Sie allerdings, dass der Serum-E2 als Einzelwert betrachtet weder eine positive noch eine negative Aussage über die genannten Erfolgsparameter zuließe [89]. Vor diesem Hintergrund führten Mittal et al. in ihrer Arbeit den Parameter des E2 pro Eizelle ein [89]. Sie identifizierten unter Berücksichtigung des E2 pro Eizelle eine signifikante negative Korrelation zu der Anzahl erhaltener Eizellen und der Anzahl reifer sowie fertilisierter Eizellen [89]. Dies verdeutlichten sie, indem sie das Patientenkollektiv in fünf Subgruppen anhand aufsteigender E2/Eizellen-Ratio eingliederten [89]. Analytisch zeigten sich für eine E2/Eizellen-Ratio ≥ 450 pg/ml sowohl verminderte Anzahlen als auch verminderte Qualität der Eizellen [89]. Sie fügten der von uns untersuchten quantitativen Komponente eine qualitative Komponente zur Beschreibung der

Eizellen hinzu. Um diesen Zusammenhang verständlicher zu machen, benötigt es bei noch fehlender Ursachenklärung allerdings weitere analytische Studien. Die Aussagekraft unserer Arbeit sowie die Vergleichbarkeit zur aktuellen Literaturlage limitierend, müssen allerdings die wechselnden Abnahmetage des Serum-E2 bei der Interpretation der Ergebnisse Berücksichtigung finden. Es muss angenommen werden, dass der Abnahmetag die Aussagen über die bestehende Korrelation zwischen Serum-E2 und Anzahl gewonnener Eizellen signifikant beeinflusste. Dies birgt das Risiko einer Ergebnisverzerrung und mindert so die Aussagekraft der Studie signifikant.

In Zusammenschau der aufgeführten Ergebnisse ist zum jetzigen Zeitpunkt davon auszugehen, dass zwar über den E2-Spiegel gewisse zu erwartende Eizellanzahlen eingrenzbar sind, diese aber nur bedingte Aussagekraft und Genauigkeit versprechen. Vor diesem Hintergrund sollte sich nicht nur die Frage nach der klinischen Relevanz des Serum-E2 zur Bestimmung der zu erwartenden Eizellen gestellt werden, sondern auch bedacht werden, welche psychologischen Folgen es auf eine Patientin hat, anhand eines Hormonlevels unter Umständen Hoffnungen auf eine hohe Anzahl zu erwartender Eizellen zu schüren, welche unter Umständen deutlich niedriger ausfällt, gepaart mit großer Enttäuschung patientenseits.

Sonographische Follikelanzahl und gewonnene Eizellen

Wir kamen zu dem Ergebnis einer hoch signifikanten Korrelation ($p < 0,001$) zwischen der sonographischen Follikelanzahl und der Anzahl gewonnener Eizellen. Kapoor et al. analysierten in der oben bereits erwähnten Studie (vgl. Kapitel 5.2) zusätzlich auch die Frage nach einem klinisch verwendbaren Zusammenhang zwischen der sonographischen Follikelanzahl und der Anzahl reifer Eizellen [83]. Sie konnten zeigen, dass eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl gewonnener Eizellen und der Anzahl reifer Follikel bestand [83]. Die Bezeichnung reifer Follikel wurde für alle Follikel verwendet, welche am letzten Tag der Stimulation sonographisch sichtbar waren und glich somit der von uns definierten sonographischen Follikelanzahl um den Tag der Ovulationsinduktion [83]. Bei den Patientinnen handelte es sich im Vergleich zu unserer Arbeit um Eizellspenderinnen, welche dennoch eine kontrollierte Stimulation durchliefen und ein vergleichbares Zyklusmonitoring erhielten [83]. Das untersuchte Kollektiv glich dem unseren stark in Bezug auf das Alter (Spannweite von 19-45 Jahren) und den durchschnittlichen BMI ($26,8 \text{ kg/m}^2$) [83]. Lediglich die durchschnittliche Anzahl gewonnener Eizellen lag mit 17,2 Stück deutlich über den im Mittel gezählten 6,6 Stück unserer Arbeit [83]. Es ist zu hinterfragen, ob aus der kleinen Fallzahl ($n=20$) ihrer Arbeit signifikante Aussagen abgeleitet werden konnten [83].

Zum Zeitpunkt der Literaturlauswertung lagen keine weiteren aussagekräftigen Studien zum untersuchten Zusammenhang vor. Hingegen beleuchteten viele Studien, inwiefern die gemessene Follikelgröße am Tag der Ovulationsinduktion auf eine reife Eizelle schließen lässt unter Annahme, dass im Großteil der Fälle aus jedem Follikel eine Eizelle aspiriert werden kann [90–92]. In einer großangelegten retrospektiven Studie (n= 449) zeigten Abbara et al., dass Follikel, welche am Tag der Ovulationsinduktion eine Größe von 12-19 mm aufwiesen, den größten Anteil der reifen Eizellen ausmachten [90]. Unter der Hypothese, dass kleinere Follikel eher unreife beziehungsweise größere Follikel überreife Eizellen enthielten [20, 92], stellten sie anhand eines Modelles unter Verwendung simulierter Follikelgrößenprofile die Prognose auf, dass bei mehr als 20 zählbaren Follikeln am Tag des Ovulationstriggers die Anzahl entnommener Eizellen von durchschnittlich 9,8 auf 14,8 Eizellen allein aufgrund eines Unterschieds im Follikelgrößenprofil ansteige [90]. Limitierend bezüglich der postulierten Hypothese ist anzuführen, dass bei Erhalt kleiner Follikel oft keine Ovulation induziert wird. Somit kann nicht abschließend geklärt werden, ob unter der Voraussetzung, dass auch in diesen Fällen eine Ovulation stattgefunden hätte, nicht doch eine reife Eizelle hätte gewonnen werden können. In einer Studie von Rosen et al. an 235 Zyklen und der Analyse von 2 934 Eizellen, sank im Vergleich zur Gruppe der Leitfollikel (Durchmesser >18mm) die Wahrscheinlichkeit eine reife Eizelle aus einem Follikel des Durchmessers 16-18 mm zu erhalten, um 37 % [92]. Es fand sich eine weitere Abnahme mit sinkender Größe des Follikels [92]. Auch die Fertilisationsrate war um 28 % niedriger als in der Leitfollikelgruppe [92]. Sie schlussfolgerten: Die Wahrscheinlichkeit eine reife Eizelle zu erhalten, mit der bestmöglichen Befruchtungsrate und der Chance, sich zu einem hoch qualitativen Embryo zu entwickeln, war bei einer Follikelgröße von über 18 mm am höchsten [92]. Die Autoren postulierten die Abhängigkeit der Entwicklungskompetenz der Eizelle von der Größenzunahme des Follikels und dem intrafollikulären Milieu [92]. Interessanterweise räumten Sie ein, dass dennoch die Möglichkeit bestehe, aus Follikeln mit einer Größe von kleiner als 16 mm eine gut entwickelte Metaphase 2-Oozyte zu gewinnen, wenn auch mit Raten, welche um 60 % niedriger waren als die der untersuchten Leitfollikelkohorte [92]. Entscheidender Faktor zum Erhalt reifer Eizellen schien nach aktueller Literaturlausanalyse die erreichte Follikelgröße zu sein [20, 90, 92]. Unsere Arbeit analysierte weder die Follikelgröße, noch die Reife der gewonnenen Eizellen. Es war keine Aussage darüber möglich, inwiefern sich der durch Abbara et al. wie auch Rosen et al. untersuchte Zusammenhang zwischen Follikelgröße und Eizellreife in unserer Studienpopulation darstellte [90, 92]. Dies erschwerte den Vergleich zur Literatur massiv. Es wäre daher interessant, unser Kollektiv retrospektiv nochmals unter Mitbetrachtung der entsprechenden Follikelgrößen zu analysieren.

Vergleich sonographischer Follikelanzahl, punktierte Follikelanzahl und gewonnene Eizellen

Ziel der eigenen Studie war es, Mittelwertdifferenzen zwischen der sonographischen und der Anzahl punktierter Follikel sowie der Anzahl gewonnener Eizellen zu generieren, um prädiktive Aussagen für den klinischen Alltag ableiten zu können. Im paarweisen Vergleich zeigte sich in unserer Arbeit kein signifikanter Unterschied zwischen der sonographischen Follikelanzahl und der Anzahl punktierter Follikel ($p=0,428$). Die Mittelwertdifferenz der beiden Parameter unterschied sich um gerade einmal 0,36 Stück. Dies sprach für eine hohe Durchführungsverlässlichkeit der sonographischen Follikelzählung und Dokumentation. Trotz Durchführung durch verschiedene Ärztinnen/Ärzte mit unterschiedlicher Erfahrungskompetenz, Vorgehensweise und Technik schien die Genauigkeit und Vergleichbarkeit der durchgeführten Zählungen dahingehend trotz alledem gegeben zu sein, dass sich keine signifikanten Unterschiede in den Anzahlen der sonographisch darstellbaren zu den punktierten Follikeln ergaben. Hingegen zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der Anzahl punktierter Follikel und der Anzahl gewonnener Eizellen mit einer Mittelwertdifferenz von 3,28 Stück und sogar 3,63 Stück zwischen der sonographischen Follikelanzahl und der Eizellzahl. Anzumerken ist, dass bisher kaum Literatur zu den Gründen und Auswirkungen von Schwierigkeiten bei der Eizellgewinnung im Rahmen einer Follikelpunktion vorliegen. Lediglich Wang et al. befassten sich 2022 tiefer mit der Thematik [93]. Ihre Studie umfasste 10 624 Follikelpunktionszyklen von April 2015 bis Juni 2018, wobei sie ihre Patientinnen in zwei Gruppen unterteilten: In Gruppe eins ($n= 9\,330$) entsprach die Anzahl gewonnener Eizellen der sonographischen Follikelanzahl mit einer Follikelgröße von mehr als 14 mm am Tag der Ovulationsinduktion, in Gruppe zwei ($n= 1\,294$) wurden weniger Eizellen als die entsprechend dokumentierte Follikelanzahl gewonnen [93]. Patientinnen in Gruppe zwei waren älter, die Unfruchtbarkeit bestand länger und es fand sich ein höherer FSH-Spiegel [93]. All diese Parameter deuteten auf eine schlechtere ovarielle Reserve hin, die wie Wang et al. postulierten Einfluss auf den Erfolg der Eizellgewinnung nahm [93]. Zudem zeigten sich in Gruppe zwei am Tag der Ovulationsinduktion höhere LH- bei erniedrigten Östradiol- und Progesteronspiegeln im Vergleich zu Gruppe eins [93]. Dies könnte hinweisend sein auf eine unzureichende Follikelentwicklung bei unzureichender Hormonproduktion durch die folliculären Granulosazellen. Wang et al identifizierten eine unzureichende Eizell-Gewinnung öfter in Patientinnen mit ovarieller Dysfunktion [93]. Interessanterweise waren die Oozytenqualität sowie die Implantationsrate in Gruppe zwei höher [93]. Die verminderte Eizellgewinnung nahm außerdem keinen Einfluss auf die Embryoqualität, aber dennoch reduzierte sich unter einer geringeren Eizellzahl aus der entsprechenden Follikelanzahl die kumulative SS-Rate wie auch die Geburtenrate signifikant [93]. Ebenfalls Einfluss auf die

Anzahl gewonnener Eizellen zu nehmen, schien das Stimulationsprotokoll. Unter Verwendung des GnRH-Agonistenprotokolls wurden höhere Anzahlen an Eizellen gewonnen [93]. Ebenfalls als Störfaktor der Eizellgewinnung in der Punktion tauchte in der Literatur Endometriose auf [94]. Auch unser Patientinnenkollektiv enthielt Frauen mit Endometriose, was die niedrigeren Eizellanzahlen gegenüber den punktierten Follikelzahlen teilweise erklären könnte. Mit einer geringen Inzidenz von 0,045 % kann in einigen wenigen Fällen auch vom Vorliegen eines Empty Follicle Syndrome (EFS) als Ursache für die abweichenden Werte zwischen der Anzahl punktierter Follikel und den gewonnenen Eizellen ausgegangen werden [95]. Das EFS als vollständiges Ausbleiben der Eizellgewinnung nach ovarieller Stimulation trotz scheinbar normaler Follikelentwicklung sowie durchgeführter Follikelaspiration tritt jedoch selten auf [91, 95]. Häufig werden hingegen im Rahmen einer IVF/ICSI einzelne scheinbar leere Follikel vorgefunden [91]. Ursächlich für das EFS kann ein Versagen in der adäquaten Applikation des Ovulationstriggers sein, wodurch die Ablösung der Cumulus-Oophorus-Komplexe von der Follikelwand nicht mehr gewährleistet ist und die Eizelle möglicherweise nicht aus der aspirierten Follikelflüssigkeit gewonnen werden kann. Ein EFS, wie auch die in einzelnen Follikeln auftretende Fehlgewinnung einer Eizelle, könnten auch durch einen technischen Fehler im Rahmen der Follikelpunktion bedingt sein. Als Grund müssen beispielsweise Defekte des Aspirationssystems durch zu niedrigen Aspirationsdruck Veränderungen im Vakuumfluss und der -geschwindigkeit durch Störungen der Vakuumpumpe, Größe und Länge der Nadelbohrung oder auch an Parameter wie die Follikelgröße und den Follikeldruck als Einflussfaktoren auf die Entnahmetechnik und -ausführung bedacht werden. Ebenso denkbar wäre eine fehlerhafte Durchführung durch den ausführenden Ärztin/Arzt selbst, beispielsweise durch unvollständige Aspiration aufgrund von Unerfahrenheit oder Unachtsamkeit. Auch Pathologien des weiblichen Genitaltraktes können die erfolgreiche Eizellgewinnung aus Follikeln einschränken. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn der transvaginale Zugang durch anatomische Anomalien oder pathologische Veränderungen der Beckenorgane erschwert oder gar unmöglich ist. In diesen Fällen bleibt zu eruieren, ob in zukünftigen Versuchen auf andere Techniken der Follikelpunktion zurückzugreifen ist, wie beispielsweise die transabdominale sonographisch gesteuerte Punktion oder aber auch ein laparoskopischer Eingriff. Der Problematik nicht aus allen Follikeln Eizellen gewinnen zu können, wurde in der Vergangenheit versucht mittels Follikelspülung zu begegnen. Hierbei zeigte sich allerdings entgegen der ursprünglichen Annahme in verschiedenen randomisierten Studien, dass die Methode der Follikelspülung schlussendlich mit ähnlichen Ergebnissen wie die direkte Aspiration bezüglich der Anzahl entnommener Eizellen, der Befruchtungsrate, der Embryonenqualität wie auch der SS-Rate einherging [96].

5.3 Behandlungoutcome

Serum-E2

Ziel unserer Studie war es herauszufinden, ob das gemessene Serum-E2 um den Tag der Ovulationsinduktion Einfluss auf den Erfolg der Kinderwunschbehandlung hat. Es ließ sich kein signifikanter Einfluss des Serum-E2 auf das Outcome ermitteln (Kruskal-Wallis-Tests: $p=0,413$). Laut aktueller Studienlage untersuchten auch andere große Studien den Einfluss des Serum-E2 auf den Behandlungsausgang: Morales et al. bildeten anhand des Serum-E2 Subgruppen, zwischen welchen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf SS-, Lebendgeburten- und Fehlgeburtenrate sichtbar wurden [86]. Sie kamen zu dem Schluss, dass E2 in Zusammenschau mit der Anzahl reifer Metaphase II-Oozyten zwar Prädiktor für die Eizellreifung und Befruchtungswahrscheinlichkeit war, als isolierter Faktor aber keine Aussagen bezüglich der Wahrscheinlichkeit eines Schwangerschaftseintritts daraus ableitbar war [86]. Hervorzuheben ist die breite Spanne des Messzeitpunktes zwischen dem Tag der Ovulationsinduktion bis teilweise zum Tag der Follikelpunktion, vergleichbar mit der Messspanne unserer Arbeit [86]. Ähnlich ermittelten Kyrou et al. ($n=208$) ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der fortgeführten SS in Gruppen verschieden hohen Serum-E2 [97]. Die Autoren erklärten ihre Beobachtung mit den schädlichen Auswirkungen erhöhter E2-Spiegel auf die endometriale Empfänglichkeit [97]. Die verminderte endometriale Empfänglichkeit könnte durch eine geminderte endometriale Durchblutung erklärt werden, sowie verstärkte Uteruskontraktilität [98]. Der genaue Mechanismus bleibt aber weiter unbekannt. Die Vergleichbarkeit war dadurch eingeschränkt, dass Kyrou et al. alle Patientinnen einheitlich mittels GnRH-Antagonistenprotokoll stimulierten im Gegensatz zu variierenden Stimulationsformen in unserer Arbeit [97]. Überdies wurden Patientinnen mit fortgeschrittener Endometriose, PCOS oder Azoospermie des Partners von der Studie ausgeschlossen, während in unserer Studie gynäkologische Ursachen für den unerfüllten Kinderwunsch nicht als Ausschlusskriterium verwendet wurden [97]. Diesbezüglich ist auch zu hinterfragen, ob die durch Kyrou et al. festgelegten Pathologien als Ausschlusskriterien, welche stark fruchtbarkeitsmindernd sind, ursächlich für die mit 29 % deutlich höhere ermittelte SS-Rate im Vergleich zu den SS-Raten unserer Studie waren [97]. Der nicht selektive Einschluss aller fruchtbarkeitsmindernden Pathologien in unser Studienkollektiv ermöglicht einerseits eine repräsentative Darstellung der Gesamtbevölkerung, verursacht aber andererseits entsprechend der Vielzahl schwerer Pathologien verminderte SS-Raten im Vergleich zu der beispielsweise oben angeführten Studie von Kyrou et al. [97]

Gegensätzliche Erkenntnisse auf dem untersuchten Themengebiet zeigte die Studie von Li et al. mit einer Kohorte von 1 771 Patientinnen [99]. Die gewonnenen Eizellen, die

Implantationsrate sowie die klinische SS-Rate nahm mit steigendem E2 bis zu einem Level von 5 000 pg/ml zu und sank danach wieder ab [99]. Der optimale Serum-E2 wurde im Bereich von 1 000 bis 3 148 pg/ml definiert [99]. Erklärend wurde deklariert, dass der positive Einfluss des E2, alsbald sich die Werte in Richtung Überstimulation der Ovarien bewegten, verschwand [99]. Die Diskrepanz zwischen den zitierten Studien und unseren Resultaten könnte auf die unterschiedlich großen Fallzahlen sowie die verschiedenen Abnahme- und Aufbereitungsmethoden sowie Zeitpunkte der Blutentnahme zurückzuführen sein. So umfasste unsere Studie 411 Zyklen, wogegen die Studie von Li et al. mit 1 771 untersuchten Zyklen eine deutlich breitere Aussagekraft aufwies [88].

Sonographische Follikelanzahl

Es zeigte sich in unserer Analyse kein signifikanter Zusammenhang ($p > 0,05$) zwischen der sonographischen Follikelanzahl um den Tag der Ovulationsinduktion und dem Outcome der Kinderwunschbehandlung. Die erste Arbeitsgruppe, welche einen Zusammenhang zwischen sonographischer Follikelanzahl am Tag der Ovulationsinduktion und dem Behandlungssoutcome untersuchte, waren Cai et al. [100]. Im Gegensatz zu unserer eigenen Arbeit deklarierte ihre Studie, dass die Anzahl der Follikel, welche am Tag der hCG-Injektion eine Größe von 10-14 mm erreichten, als unabhängiger und negativer Prädiktor für die klinische SS-Rate betrachtet werden konnte [100]. Zurückzuführen auf den Follikeldurchmesser als Indikator für die Eizellreife und somit als Beurteilungsparameter für die Qualität der Eizellen [100]. Es stellte sich kritisch die Frage, ob eine Vergleichbarkeit, der von uns betrachteten insgesamt, mit der durch Cai et al. untersuchten klinischen SS-Rate überhaupt gegeben und sinnvoll war. Überdies umfasste die Studie von Cai et al. ein deutlich größeres Patientenkollektiv ($n=2450$) über einen deutlich längeren Studienzeitraum. Laut aktueller Studienlage untersuchten auch Biljan et al. anhand von 823 IVF-Zyklen die Auswirkungen einer geringen Follikelrekrutierung [101]. Für Patientinnen jünger als 40 Jahre zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Implantations- und SS-Rate sowie der Embryonenqualität zwischen einer Gruppe an Patientinnen, welche weniger als drei Follikel entwickelten und jenen, welche mehr als drei Follikel entwickelten [101]. Unsere Studie verfehlte die Auswertung der Implantationsrate sowie der Embryonenqualität, weshalb nur ein Bezug auf die SS-Rate möglich war.

Anzahl gewonnener Eizellen

Aus einer durchgeführten, nicht-parametrischen Testung, ging keine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl gewonnener Eizellen und dem Behandlungssoutcome hervor ($p=0,859$). Die Eizellverteilung unterschied sich zwischen den Gruppen mit verschiedenem Outcome nicht

signifikant. Zu einem der eigenen Analyse ähnlichen Ergebnis kam auch eine retrospektive Studie von Cai et al., in welcher 3 131 Patientinnen in den Jahren 2009 und 2010 anhand der Anzahl gewonnener Eizellen pro Zyklus in drei Subgruppen eingeteilt wurden [102]. Bezüglich der SS – und Geburtenrate wurde unter der Annahme, dass die Anzahl der Embryonen guter Qualität sich innerhalb der Gruppen gleich, kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt [102]. Der grafisch abbildbare Zusammenhang zwischen gewonnenen Eizellen und der SS-Rate glich nahezu der Beziehung zwischen den gewonnenen Eizellen und der Wahrscheinlichkeit zwei Embryonen guter Qualität zu erhalten [102]. So zogen sie den Schluss, dass der entscheidende Einflussfaktor auf die SS-Rate die Anzahl an Embryonen guter Qualität war [102]. Jedoch war einzuräumen, dass mit steigender Zahl gewonnener Eizellen auch die Wahrscheinlichkeit zum Erhalt von Embryonen guter Qualität stieg, was sich wiederum auf die SS-Rate auswirkte [102]. Patientinnen mit mehr als acht Eizellen zeigten die höchste Wahrscheinlichkeit zum Erhalt zweier Embryonen guter Qualität sowie die höchste SS-Wahrscheinlichkeit [102]. Die Arbeitsgruppe postulierte jedoch das Gebot zur Vorsicht bei der Verwendung der Eizellanzahl zur Vorhersage von IVF-Ergebnissen [102]. Das Vernachlässigen entsprechender Informationen über die übertragenen Embryonen könne zu Fehlinterpretationen führen [102]. In der eigenen Studie wurde im Vergleich nur die Auswirkung der Eizellanzahl auf die Gesamtschwangerschaftsrate untersucht, nicht die Beziehung zur rein klinischen SS-Rate. Überdies lag deren SS-Rate (35,6 %) deutlich über der in unserer Arbeit erzielten klinischen SS-Rate (10,2 %). Daher war ein Vergleich nur eingeschränkt möglich [102]. Van der Gaast et al. untersuchten (n= 7 422) die Hypothese, dass die Beziehung zwischen der Wahrscheinlichkeit eines durchführbaren Embryonentransfers und einer eintretenden SS zu der Anzahl gewonnener Eizellen durch eine hyperbolische Verteilung darstellbar ist [103]. Im Gegensatz zu unserer eigenen Studie erreichten sie die höchste SS-Rate pro Embryonentransfer und pro Zyklus bei einer Eizellanzahl von 13, mit sinkender Wahrscheinlichkeit bei sinkender oder steigender Eizellanzahl [103]. Die Arbeitsgruppe vertrat den Standpunkt eines optimalen Bereichs bezüglich der Anzahl an Eizellen und definierte als anzustrebendes Ziel einer IVF-Behandlung anstatt der maximal erreichbaren eine optimale Anzahl an Eizellen zu generieren [103]. Sie erklärten dieses Erkenntnis durch folgendes Konzept: Innerhalb der unter Stimulation generierten Follikelkohorte produzierten wahrscheinlich nur die empfindlichsten Follikel hochwertige Embryonen, während die zusätzlichen unter Stimulation gewonnenen Eizellen nicht von ausreichender Qualität waren [103]. Schwäche der retrospektiven Datenerhebung aus den Jahren 1996-2006 war, dass sich seither etliche Neuerungen im Bereich der ART ergeben hatten, wie beispielsweise neue Stimulationsformen oder auch Labortechniken, welche genauere Bestimmungen der Messparameter ermöglichten. Van der Gaast et al.

erkannten dies an, sahen deren Einfluss auf ihre Ergebnisse jedoch als gering an[103]. Die Forschungsgruppe um Hsu et al. arbeitete ebenfalls an der untersuchten Fragestellung. Sie analysierten retrospektiv über den Zeitraum von 1995 bis 2009 Frauen (n=2 491 Zyklen) unabhängig der Genese ihrer Kinderlosigkeit [104]. Ausgewertete wurden ausschließlich IVF-Zyklen, während in unserer Arbeit auch ICSI-Behandlungen Berücksichtigung fanden und somit ein größeres Untersuchungsspektrum abgebildet wurde. Sie identifizierten konträr zu unserem Ergebnis eine signifikant positive Korrelation zwischen der Anzahl gewonnener Eizellen und der klinischen SS-Rate [104]. Hierbei unterschieden sich die SS-Raten in Gruppen niedriger (<5 Eizellen) und mittlerer Eizellanzahlen (6-11 Eizellen) signifikant. Zwischen mittlerer und hoher Eizellanzahlen (>11 Eizellen) konnte jedoch kein zusätzlicher Benefit ausgemacht werden [104]. Deshalb zweifelten sie eine weitere Steigerung der Eizellanzahlen über mittlere Bereiche hinaus, vor dem Hintergrund des Risikos einer Überstimulation, an [104]. Diese Erkenntnis stimmte mit den unseren überein. Auch in unserer Arbeit ergab sich kein Benefit einer sehr hohen Eizellanzahl. Ursächlich könnte sein, dass bei sehr großen Eizellzahlen prozentual auch der Anteil unreifer Eizellen, aus welchen keine SS hervorging, größer war [104]. Da die Definition der klinischen SS-Rate der unsrigen entsprach, war die Vergleichbarkeit der beiden Studien diesbezüglich gegeben. Die Arbeitsgruppe von Hsu et al. befasste sich zusätzlich noch weiterführend mit der Korrelation der Anzahl gewonnener Eizellen mit der Anzahl befruchteter Eizellen, den Embryonen guter Qualität sowie der Anzahl verfügbarer Embryonen für den Transfer [104]. Es zeigte sich auch hier ein positiver Zusammenhang der Eizellzahl mit den benannten Parametern, ausgenommen der Befruchtungsrate, für welche eine signifikant negative Korrelation vorlag [104].

Laut aktuellen statistischen Auswertungen des IVF-Registers Deutschlands liegt die im Rahmen einer IVF/ICSI-Behandlung erzielte durchschnittliche SS-Rate pro Embryonentransfer nach Frischezyklus in Deutschland bei 32,7 % [2]. In der eigenen Analyse wurden als Behandlungsergebnis die Möglichkeiten einer klinischen SS (10,2 %), einer biochemischen SS (5,4 %), eines Aborts/EUG (1,7 %) oder das Nichteintreten einer SS (82,7 %) aufgeschlüsselt. Nimmt man klinische und biochemische SS sowie Abort/EUG zusammen, ergab sich eine Gesamtschwangerschaftsrate von 17,3 %, was deutlich unter dem deutschen Durchschnitt lag. Der nicht selektive Einschluss aller fruchtbarkeitsmindernden Pathologien in unser Studienkollektiv, ermöglicht einerseits eine repräsentative Darstellung der Gesamtbevölkerung, verursacht aber andererseits entsprechend der Vielzahl schwerer Pathologien verminderte SS-Raten im Vergleich zu der beispielsweise oben angeführten Studie von Kyrou et al. sowie der in deutschen Zentren durchschnittlich erzielten SS-Raten nach Embryonentransfer [2, 97]. Außerdem muss als Limitation unserer Studie eingeräumt werden, dass in manchen Fällen aufgrund unvollständiger Dokumentation nicht

nachvollziehbar war, ob die Behandlung im Sinne eines SS-Eintrittes erfolgreich war. In diesen Fällen der fehlenden Dokumentation einer SS, wurde der Fall als Nicht-Eintritt einer SS gewertet. Dies kann weiterer Grund für die niedrige erreichte SS-Rate sein, da womöglich einzelne SS nicht dokumentiert und somit nicht gezählt wurden. Aufgrund fehlender Nachverfolgungsmöglichkeiten des Behandlungsverlaufes war eine Ausräumung dieser Limitation nicht möglich.

5.4 Endometriumdicke

Serum-E2, gewonnene Eizellen und Endometriumdicke

Endometriale Veränderungen während des Menstruationszyklus spiegeln den Hormonstatus wider. Das Stratum functionale wächst unter Östrogeneinfluss in der Follikelphase bis zum Erreichen des Maximums der endometrialen Dicke am Tag der Ovulation, gefolgt von der postovulatorisch stattfindenden sekretorischen Endometriumumwandlung [8]. Es zeigte sich in unserer Arbeit eine schwach positive ($r=0,164$) Korrelation zwischen der sonographisch um den Tag der Ovulationsinduktion gemessenen Endometriumdicke und dem vorhandenen Serum-E2 ($p=0,002$) sowie der Anzahl gewonnener Eizellen ($r=0,135$). Mahutte et al. gelangten zu dem Ergebnis der Assoziation zunehmender endometrialer Dicke mit einem signifikanten Anstieg der Anzahl gewonnener Eizellen, wie auch dem Spitzen-E2 [105]. Zu übereinstimmenden Ergebnissen kamen auch Rehman et al., die im Rahmen einer ICSI ($n=50$) das Serum-E2 zu vier verschiedenen Zeitpunkten bestimmten: Zu Beginn der hormonellen Stimulation, am Tag der Ovulationsinduktion, zum Zeitpunkt der Follikelpunktion und am Tag des Embryonentransfers [106]. Das Serum-E2 stieg vom ersten bis zum dritten Messzeitpunkt und bedingte die optimale Endometriumdicke, assoziiert mit der höchsten Befruchtungs- und klinischen SS-Rate [106]. Bei genauerer Betrachtung der Gruppe jener Frauen, bei welchen eine SS eintrat, fielen eine signifikant höhere Endometriumdicke wie auch höhere E2-Spiegel auf [106]. Limitation der Studie war die sehr kleine Fallzahl ($n=50$) [106]. Deshalb konnte nur von eingeschränkter statistischer Repräsentativität ausgegangen werden.

Dietterich et al. veröffentlichten 2002 eine Studie, welche zu den bisher Beschriebenen konträren Ergebnissen aufzeigte [107]. Die Analyse ihres Kollektivs ($n=570$) ergab keine Unterschiede bezüglich des Peak-E2 zur Ovulationsinduktion, sowie der Anzahl erhaltener Eizellen bei sich unterscheidender Endometriumdicke [107]. Eine Endometriumdicke kleiner als 8 mm wurde als Ausschlusskriterium angewandt [107]. Deshalb stellten wir die Vergleichbarkeit dahingehend in Frage, dass 6,2% der in unserer Arbeit einbezogenen Patientinnen eine Endometriumdicke kleiner als 8 mm aufwiesen [107]. Überdies muss bei der Interpretation der konträren Ergebnisse beachtet werden, dass sich in unserer Arbeit ein

signifikanter Einfluss der sich unterscheidenden Messtage der Endometriumdicke auf die untersuchte Korrelation zwischen Serum-E2 und Endometriumdicke ergab. Eine signifikante Korrelation ergab sich nur bei Betrachtung der Gesamtpopulation sowie für die Patientinnen, deren Endometrium am Tag der Ovulationsinduktion selbst vermessen wurde. Dies war jedoch bei Betrachtung der restlichen Messtag-Subgruppen nicht der Fall. Somit muss die Aussagekraft des erhaltenen Ergebnisses entsprechend hinterfragt werden. Limitierend bezüglich der Vergleichbarkeit und Repräsentativität unserer Ergebnisse wie auch der zur Thematik aufgeführten Literaturverweise [105–107] war außerdem die Interobserver-Variabilität der sonographischen Dickenmessungen des Endometriums. In allen Studien führten die Vermessung verschiedene Untersucherinnen/Untersucher mit unterschiedlicher Erfahrung und Technik durch. Die Ergebnisse waren nicht objektivierbar. Aufgrund des retrospektiven Charakters unserer Studie war eine Komplementierung der Daten der bildgebenden Untersuchungen aufgrund fehlender Dokumentation oft nicht möglich. Es war selten ersichtlich, ob eine trilaminäre Struktur oder ein anderes endometriales Muster zum Zeitpunkt der Ovulationsinduktion vorlag. Ebenso konnte der Einfluss der Endometriumempfindlichkeit in unserer Arbeit bei fehlender Dokumentation keine Berücksichtigung finden.

Sonographische Follikelanzahl und Endometriumdicke

Anhand der ausgewerteten Daten ließ sich in der eigenen Analyse keine signifikante Korrelation ($p=0,075$) zwischen der sonographischen Follikelanzahl und der Endometriumdicke ermitteln. Es gestaltete sich schwierig, Studien zu finden, welche den besagten Zusammenhang thematisieren. So war nur eine vergleichende Einbettung in ältere Studienarbeiten möglich.

Habibzadeh et al. analysierten in ihrer Studie 680 infertile Patientinnen. Es ergab sich zwar eine Korrelation zwischen der sonographischen Follikelanzahl und der Endometriumdicke, welche aber nicht signifikant war [108]. Ihre Studie schloss allerdings nur Patientinnen ein, welche eine Intrauterine Insemination erhielten unter Ausschluss jener, deren Infertilität durch uterine, endometriale oder tubare Faktoren sowie uterine Adhäsionen bedingt war [108]. Im Gegensatz hierzu analysierten wir keine Intrauterinen Inseminationen, sondern Parameter im Rahmen einer IVF/ICSI und nahmen außerdem keinen Ausschluss aufgrund jedweder Infertilitätsursachen vor. Dies limitierte die Vergleichbarkeit der Studien massiv. Eine Studie von Giannaris et al. untersuchte ($n= 112$ IVF-Zyklen) die Korrelation zwischen der Endometriumdicke, ovarieller Stimulationsform und -dauer, sowie der SS-Rate und die auf die Zusammenhänge wirkenden Einflussfaktoren [109]. Bei höherer Endometriumdicke (>9 mm) fielen die SS-Rate, der mittlere E2-Serumspiegel, die Anzahl erhaltener Eizellen und die

Anzahl reifer Eizellen höher aus, während das Durchschnittsalter niedriger war [109]. Außerdem zeigten sich, gegensätzlich zu unserer Arbeit, höhere Follikelanzahlen bei größerem Durchmesser (>17 mm) bei höherer Endometriumdicke. Sie interpretierten eine erfolgreichere Follikelstimulation bei entsprechend höherer Endometriumdicke [109]. Erklärung für die unterschiedlichen Resultate bezüglich der untersuchten Thematik könnte sein, dass Giannaris et al. nur Follikel mit einer Größe von mehr als 17 mm berücksichtigten [109]. In unserer Arbeit hingegen wurden alle sonographisch sichtbaren Follikel ungeachtet ihrer Größe in die Zählung einbezogen. Der Einfluss der Follikelgröße auf die Endometriumdicke kann folglich nicht als Einflussfaktor ausgeschlossen werden und könnte der Grund für die widersprüchlichen Ergebnisse innerhalb der aktuellen Literatur sein.

5.5 Einflussfaktoren

Messtage

In unserer Analyse stellte sich ein statistisch signifikanter schwach negativer Zusammenhang ($r=-0,165$) zwischen dem Blutentnahmetag und dem gemessenen Serum-E2 dar. Es zeigte sich ein maximaler E2-Peak für jene Frauen, bei welchen der Blutabnahme am Tag der Ovulationsinduktion selbst erfolgte, gefolgt von abfallenden Spiegeln in den folgenden Tagen. In vorangegangenen Studien wurde der Verlaufstrend des Serum-E2 zu verschiedenen Zeitpunkten des Zyklus bereits herausgestellt und interpretiert. Rehman et al. untersuchten, wie bereits an anderer Stelle erwähnt (vgl. Kapitel 5.4), im Rahmen eines ICSI-Zyklus die Auswirkungen des Serum-E2 auf die Eizellreifung und die Endometriumdicke [106]. Wie bereits beschrieben, bestimmten sie hierzu Hormonspiegel zu verschiedenen Zeitpunkten des Zyklus [106]. Das Hormonprofil entsprach dem eines unstimulierten Zyklus [8]. Das Serum-E2 stieg vom ersten bis zu einem Peak am dritten Zeitpunkt, dem Tag der Ovulationsinduktion [106]. Dies deckte sich mit dem in unserer Studie ermittelten maximalen E2 innerhalb der Gruppe, deren Messzeitpunkt dem Tag der Ovulationsinduktion entsprach. Physiologisch erklärbar dadurch, dass bei fortlaufender Follikelentwicklung bis zum Tag der Ovulationsinduktion auch die E2-Produktion durch den Graaf-Follikel und somit das Serum-E2 im Laufe des Zyklus bis zum Zeitpunkt der Sprungreife ansteigt. Es gilt zu beachten, dass aufgrund der multifollikulären Reifung unter Stimulation entsprechend bei gleichem Hormontrend, deutlich höhere Hormonspiegel erreicht werden können als im unstimulierten natürlichen Zyklus. Zurückführbar ist dies auf die deutlich geringere Anzahl an Granulosazellen bei unifollikulärer Reifung. Auch im Rahmen der Dickenbestimmung des Endometriums musste der Einfluss des Messtages auf das Ergebnis unserer Studie als signifikanter Einflussfaktor in der Ergebnisinterpretation berücksichtigt werden. Es zeigte sich eine negative

gegenläufige Korrelation ($r=-0,126$) je später der Messzeitpunkt nach dem Tag der Ovulationsinduktion gelegen war. So wächst das Stratum functionale unter Östrogeneinfluss in der Follikelphase bis zum Erreichen des Maximums der endometrialen Dicke am Tag der Ovulation, gefolgt von der postovulatorisch stattfindenden, sekretorischen Endometriumumwandlung mit Abnahme der sonographisch erkennbaren Endometriumdicke [8]. Aus der Zusammenschau unserer Ergebnisse, analog mit den Erkenntnissen von Rehman et al. kamen wir zu dem Schluss, dass der Zeitpunkt der Blutentnahme zur Hormonspiegelbestimmung, sowie die sonographische Endometriumdickenvermessung starke Auswirkungen auf die gemessenen Werte hatten. Resultierend aus den verschiedenen Messzeitpunkten limitierte sich die Vergleichbarkeit innerhalb unserer Patientinnengruppe, was potenziell zu einer Verzerrung des Ergebnisses führte. Dies musste bei der Interpretation der Ergebnisse Berücksichtigung finden.

Im Rahmen der Aktenauswertung wurden ebenfalls abweichende Zeitpunkte der sonographischen Follikelzählung im Rahmen des Zyklusmonitorings festgestellt. Bei der Analyse des Messzeitpunktes als potenzieller Einflussfaktor zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,994$) zwischen dem Tag der Follikelausmessung und der gezählten Anzahl. Hieraus schlussfolgerten wir, dass die Follikelanzahl um den Tag der Ovulationsinduktion keinen signifikanten Schwankungen unterlag und somit der Einfluss des Messtages der Follikel auf unsere Ergebnisse vernachlässigbar war.

Alter

Bezüglich des Einflusses des Alters auf das Serum-E2 zeigten sich maximale Spiegel in der Gruppe der 31–35-Jährigen bei einem signifikanten gegenläufigen Zusammenhang ($r=-0,112$) der beiden Parameter. Außerdem stellte sich ein statistisch signifikanter gegenläufiger Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientinnen und der sonographischen Follikelanzahl ($r=-0,278$) zum einen und der Anzahl gewonnener Eizellen ($r=-0,243$) zum anderen dar. Mit steigendem Alter sanken Follikel- und Eizellzahlen. Unsere Ergebnisse deckten sich mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Malathi et al. ($n=232$) sowie Yan et al. ($n=11830$), welche eine gegenläufige Korrelation zwischen Alter und Anzahl reifer Eizellen zeigen konnten [10, 82]. Vorteil der Arbeit von Malathi et al. war die ausschließliche Auswertung des Serum-E2, gemessen am Tag der Ovulationsinduktion selbst, gegenüber teilweise abweichender Messtage innerhalb unserer Arbeit [82]. Außerdem zeigten sie ein im Alter abnehmendes Serum-E2 sowie sinkende Follikelanzahlen, zurückzuführen auf die im Alter abnehmende ovarielle Reserve [82]. Yan et al. führten dies auf ein vermindertes Ansprechen auf die hormonelle Stimulation und eine ebenso verminderte multifollikuläre Reifung [10]. Eine verminderte follikuläre Reifung zeigte sich auch in unserer Studie anhand der mit dem Alter

rückläufigen Follikelanzahl. Die Vergleichbarkeit zwischen Yan et al. und unserer Arbeit war durch das jüngere Patientenalter in ihrem Kollektiv eingeschränkt. In unserem Kollektiv fielen nur 17,9 % der Patientinnen in die Gruppe der unter 31-jährigen, während bei Yan et al. dieser Anteil mit 39 % deutlich höher ausfiel.

Janny et al. führten an einem Patientenkollektiv (n=289) eine Studie zur Erklärung der altersbedingten Fertilitätsminderung anhand qualitätsgeminderter Embryonen ausgehend von gealterten Eizellen durch [110]. Es lag ein stark negativer Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und der Eizellzahlen vor. Der Einfluss zeigte sich signifikant ab überschreiten eines Alters von 35 Jahren mit deutlich verminderter Eizellanzahl, resultierend in verminderter Entwicklungstendenz optimaler Embryonen zum Transfer [110]. Hinweisend auf eine Verschlechterung der Qualität menschlicher Embryonen aus alternden Eizellen war die negative lineare Beziehung zwischen Alter und Blastozystenentwicklungsrate [110]. Es ist allgemein bekannt, dass Alterungsprozesse nicht nur Einfluss auf die Anzahl gewonnener Eizellen, sondern auch auf die Eizellqualität als entscheidenden Faktor für den ART-Erfolg nehmen. Während des Alterungsprozesses einer Eizelle finden altersbedingt molekulare, zelluläre, sowie morphologische Veränderungen statt, deren konkrete Folgen für die Eizellqualität jedoch weiterhin Gegenstand aktueller Forschung sind [111]. Diese Veränderungen beeinflussen die Qualität der Embryonalentwicklung und stellen die ART vor die weitreichende Frage, bis zu welchem Alter die Durchführung einer ART sinnvoll ist und ob die Vorteile einer Eizellspende im Alter überwiegen.

BMI

In unserer Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und den untersuchten Parametern: Serum-E2 um den Tag der Ovulationsinduktion ($p=0,101$), sonographische Follikelanzahl ($p=0,095$) sowie Anzahl gewonnener Eizellen ($p=0,857$). Bereits 2011 führten Rittenberg et al. eine groß angelegte Metaanalyse zum Einfluss des BMI auf den Erfolg einer ART-Behandlung durch [112]. Die Analyse schloss 47 967 Behandlungszyklen aus 33 Studien der Jahre 1966 bis 2010 ein [112]. In Zustimmung unserer Studie sowie einer retrospektiven Arbeit von Friedler et al. (n= 1 654) bestand Einigung darüber, dass der BMI der Patientinnen zum Zeitpunkt der ART-Behandlung keinen Einfluss auf das Serum-E2 und die Anzahl gewonnener Eizellen nahm [112, 113]. In ergänzender Analyse des Behandlungsergebnisses zeigten sich bei Rittenberg et al. interessanterweise signifikant niedrigere SS- und Lebendgeburtenraten bei steigendem BMI trotz unbeeinflusster Eizellanzahl [112].

Im Gegensatz hierzu zeigte die Arbeit von Friedler et al. keine signifikanten Unterschiede zwischen den BMI-Subgruppen in Bezug auf klinische SS- und Lebendgeburtenraten [113]. Insofern befürworteten die Autoren in Bezug auf ART zwar über generelle gesundheitliche Folgen von Adipositas aufzuklären, das Absetzen oder gar die Verweigerung der Inanspruchnahme von ART war jedoch für Sie nicht begründbar [113]. Auch Caillon et al. kamen anhand eines Gruppenvergleiches zwischen Normgewichtigen (BMI <25 kg/m²) und Übergewichtigen (BMI >25 kg/m²) Frauen zu dem Schluss, dass der BMI keinen Einfluss auf das Serum-E2 am Tag der Ovulationsinduktion nahm [114]. Sie zeigten überdies, dass zum Erhalt derselben Anzahl reifer Eizellen innerhalb der beiden Vergleichsgruppen bei Übergewichtigen höhere FSH-Dosierungen notwendig waren [114]. Durch fehlende Ermittlung des FSH-Spiegels in unserer Arbeit konnten wir keinen Vergleich ziehen. Eine Studie von Robker et al. steht entgegen unserer und der Ergebnisse der oben aufgeführten Arbeiten [115]. Anhand von 96 Patientinnen wurde der ovarielle Metabolismus und die Follikelreife durch Untersuchung der Follikelflüssigkeit betrachtet, mit dem Ergebnis einer negativen Korrelation zwischen zunehmendem BMI und der Anzahl gewonnener Eizellen [115]. Bei genauerer Betrachtung der Arbeit fällt die Ungleichverteilung der Patientinnen in die Gruppen Normgewichtig (BMI < 25 kg/m²) und Übergewichtig (BMI >25 kg/m²) mit 33,3 % zu 66,6 % auf, im Vergleich einer 50 % : 50 %-Verteilung in unserer Arbeit [115]. Zudem lag das Durchschnittsalter zu Behandlungsbeginn mit 35 Jahren höher als in unserer Arbeit, was als Einflussfaktor auf die Eizellanzahl in der vorliegenden Studie keine Berücksichtigung fand [115]. Diese Tatsache, sowie die geringe Fallzahl (n=96) könnte das zu unserer Arbeit gegensätzliche Ergebnis erklären [115].

Nikotinkonsum

Zigaretten tabak enthält mehrere hundert verschiedene Substanzen wie Nikotin, Carbon Monoxid oder auch Naphtalen und weitere mutagene Bestandteile [116]. In der eigenen Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Nicht-Raucherinnen und der Raucherinnen in Bezug auf die Parameter Serum-E2 (p=0,221), sonographische Follikelanzahl (p=0,572) und die Anzahl gewonnener Eizellen (p=0,42). Neal et al. bezogen zusätzlich auch Passivrauch ausgesetzte Patientinnen in ihre Studie mit ein [117]. Diesen Parameter konnten wir in unserer retrospektiven Datenerhebung nicht einbeziehen, da im Rahmen der Anamneseerhebung in der Kinderwunschambulanz keine Abfrage diesbezüglich stattfand. Neal et al. ermittelten keinen nachteiligen Effekt des Nikotinkonsums (sowohl aktiver als auch passiver Nikotinkonsum) auf die Eierstockfunktion [117]. Es lagen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Serum-E2 und der Eizellanzahl vor [117]. Die Implantations- und SS-Rate war hingegen in der Gruppe der Rauchenden im Vergleich zu den Nicht-Rauchenden

deutlich vermindert [117]. Dies führten die Autoren bei verminderter Embryonenqualität auf eine signifikante Abnahme der Fähigkeit zur Einnistung und Aufrechterhaltung der SS zurück [117]. Auch Van Voorhis et al. untersuchten im Rahmen einer frühen Studie aus dem Jahre 1996 an 499 Patientinnen den Einfluss von Zigarettenkonsum [118]. Sie ergänzten die Gruppe der Raucherinnen und Nicht-Raucherinnen um die Untergruppe ehemaliger Raucherinnen [118]. Gegenteilig zu unseren Ergebnissen fanden sie eine reduzierte Eierstockfunktion unter ART als langanhaltender, dosisabhängiger Effekt: Für die aktiven wie auch die ehemaligen Raucherinnen zeigten sich verminderte Serum-E2 Spiegel am Tag der Ovulationsinduktion, es konnten weniger Eizellen gewonnen werden und auch die Anzahl transferierbarer Embryonen war signifikant verringert im Vergleich zu den Nicht-Raucherinnen [118]. Für zehn Pack-Years in der Vorgeschichte einer Frau wurden durchschnittlich 2,5 weniger reife Eizellen gewonnen. Während die Einnistungs- und SS-Rate der aktiven Raucherinnen 50 % geringer war als die der Nicht-Raucherinnen, konnte bei jenen, welche das Rauchen vor Behandlungsbeginn beendet hatten, die gleiche SS-Rate wie unter Nicht-Raucherinnen beobachtet werden [118]. Die Dauer der Abstinenz war unwesentlich, da unabhängig der Dauer die SS-Rate bei Stopp vor Behandlungsbeginn deutlich zunahm [118]. Der toxische Effekt des Tabakkonsums auf die SS-Rate schien nur vorübergehender Natur zu sein. Ebenso deutlich negative Effekte des Tabakkonsums auf die untersuchten Parameter zeigten El-Nemr et al. in deren Kohorte bei Raucherinnen im Vergleich zu Nicht-Raucherinnen durchschnittlich 44 % weniger Eizellen gewonnen wurden [119]. Begründet wurde dies durch eine verminderte ovarielle Reserve unter Tabakkonsum, ähnlich den Begebenheiten bei postmenopausalen Frauen [119]. Limitation dieser Studie war entsprechend unserer Arbeit die fehlende Überprüfbarkeit der Patientenangaben bezüglich der Dauer und Menge des Tabakkonsums, wie auch die oftmals fehlenden Hintergrundinformationen bezüglich der Vorgeschichte im Rahmen eines für viele Patientinnen unangenehmen, mit Angst behafteten Themas wie Drogenkonsum.

Die Diskrepanzen in der Literatur kann unter anderem auch auf die stark variierende Definition eines Rauchers zurückgeführt werden. Überdies wird die Aussagekraft unserer Studie durch die fehlende Berücksichtigung des Passivrauchens limitiert. Zur Endgültigen Klärung des Einflusses von Tabak auf die entscheidenden ART-Parameter und -ergebnisse bedarf es einer Langzeitstudie, welche von der Pubertät bis nach durchgeführter ART durchgehend den Tabakkonsum der entsprechenden Probandinnen betrachtet und dokumentiert. Trotz aller Widersprüchlichkeiten herrscht allgemein die Empfehlung vor, den Tabakkonsum als Risikofaktor für etliche gesundheitliche Folgeerkrankungen einzustellen, spätestens im Hinblick auf die teratogene Wirkung von Nikotin durch seinen transplazentaren schädigenden Effekt auf den Feten bei eingetretener SS [120].

Stimulationsprotokoll

Das kurze GnRH-Antagonistenprotokoll und das lange GnRH-Agonistenprotokoll stellen die beiden verwendeten Standard-Stimulationsprotokolle zur Induktion einer multifollikulären Reifung im Rahmen der IVF/ICSI-Behandlungen dar [48]. In unserer Studie durchliefen 305 Patientinnen (74,2%) ein GnRH-Antagonistenprotokoll, 80 Patientinnen (19,5%) ein GnRH-Agonistenprotokoll und in 26 Fällen (6,3%) war die Stimulationsform nicht bekannt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Stimulationsprotokollen bezüglich des Serum-E2, der sonographischen Follikelanzahl und Anzahl gewonnener Eizellen. Lai et al. untersuchten Patientinnen in 105 GnRH-Agonisten- und 88 GnRH-Antagonistenzyklen. Übereinstimmend mit unserer Arbeit ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen bezüglich der Eizellanzahlen, des Serum-E2 am Tag der Ovulationsinduktion sowie der sonographischen Follikelanzahl mit einer Größe von mehr als 14 mm [121]. In der Arbeit von Moraloglu et al. zeigte sich hingegen ein signifikant höherer Serum-E2-Spiegel am Tag der hCG-Administration in der GnRH-Agonistengruppe [122]. Erklärt dadurch, dass unter geringerer exogener FSH-Zufuhr im GnRH-Antagonistenprotokoll durch verminderte ovarielle Reaktion weniger E2-Produktion stattfand [122]. Keine Unterschiede wurden entsprechend unserer Beobachtungen für die Anzahl gewonnener Eizellen verzeichnet [122].

In unserer Analyse war die Gruppenverteilung sowohl bezüglich der Fallzahl (n= 305 GnRH-Antagonistenzyklen zu n=80 GnRH-Agonistenzyklen) als auch des Patientenkollektivs (Alter, BMI, Nikotinkonsum) inhomogen. Hieraus ergab sich eine eingeschränkte Vergleichbarkeit mit der aktuellen Literatur. Überdies konnte auf Grund der Inhomogenität der Vergleichskohorten kein Ausschluss weiterer Einflussfaktoren stattfinden, was zur Limitation der Aussagekraft unseres Ergebnisses beitrug. Diese Limitationen sollten in weiteren Studien ausgeräumt werden, um eine eindeutige Aussage bezüglich des Einflusses des verwendeten Protokolls auf die untersuchten Parameter treffen zu können. Außerdem ist anzumerken, dass es sich schwierig gestaltete, Literatur zu finden, welche den Zusammenhang zwischen dem verwendeten Stimulationsprotokoll und der sonographischen Follikelanzahl am Tag der Ovulationsinduktion thematisierte. Lediglich Cheung et al. zeigten in einer Arbeit keinen signifikanten Unterschied unter Verwendung des GnRH-Agonisten- bzw. des GnRH-Antagonistenprotokolls bezüglich der Anzahl reifer Follikel auf [123]. In unserer Arbeit haben wir aber die Gesamtfollikelzahl und nicht nur die reifen Follikel betrachtet, was eine Vergleichbarkeit auch hier kaum möglich machte.

Die aktuelle Literatur befasste sich auch mit dem neueren Konzept der milden ovariellen Stimulation als Alternative zu den klassischen GnRH-Agonisten-/Antagonistenprotokollen. In

einer großangelegten aktuellen Metaanalyse zeigte sich unter milder Stimulation zwar weniger entnommene Eizellen und transferierte Embryonen, der Anteil Embryonen guter Qualität war jedoch nicht signifikant verschieden zu den klassischen Protokollgruppen [124]. Dies war der Fall, trotz einem deutlich geringeren Gonadotropinverbrauch, weniger Kosten und Aufwand für den Patienten [124]. Es zeigten sich ähnliche SS-Raten bei deutlich geringerem OHSS-Risiko [124]. Die Überprüfung durch Datta et al. anhand der ausgewerteten 31 randomisiert-kontrollierten Studien legte nahe, eine milde ovarielle Stimulation als Alternative zur klassischen Stimulation zur Senkung der Behandlungsdauer und Kosten bei gleichbleibenden Schwangerschaftsergebnisse in Betracht zu ziehen[124].

5.6 Limitationen der Studie

Die in unserer Studie verwendeten Daten wurden retrospektiv erhoben. Die retrospektive Datenerfassung machte es unmöglich, fehlende Daten rückwirkend zu vervollständigen. Da man auf teils lückenhafte Unterlagen angewiesen ist, sind solche Studienarten anfälliger für Fehler. Prospektive Datenerhebungen lassen sich hingegen genauer auf die Studienanforderungen zuschneiden und bieten somit einen klaren Vorteil in der Genauigkeit der Datenerhebung und der Zuverlässigkeit lückenloser Dokumentation. In unserer Arbeit konnten wir aufgrund des retrospektiven Charakters keine Aussagen darüber treffen, inwiefern sich unserer Ergebnisse von einer reinen Ultraschallkontrollenerhebung unterscheiden hätten. Da in der IVF-Ambulanz Homburg standardisiert sowohl Hormon- als auch kombiniertes Ultraschallmonitoring durchgeführt wird, fehlte die Möglichkeit zur vergleichenden Subgruppenbildung rein ultraschallgesteuerter Monitoringzyklen.

Limitierend auf die Patientinnenvergleichbarkeit wirkten sich die uneinheitlichen Messzeitpunkte des Serum-E2, der sonographischen Follikelanzahl sowie der Endometriumdicke aus. Zudem wurde sowohl die sonographischen Follikelzählung und die Endometriumdickenvermessung wie auch die Follikelpunktion von unterschiedlichen Ärztinnen/Ärzten an der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt. Dies limitierte unsere Arbeit dadurch, dass die Ärztinnen/Ärzte unterschiedliche Erfahrungskompetenzen sowohl in Hinblick auf die sonografische Erfahrung als auch auf die praktische Erfahrung bei der Durchführung der Follikelpunktion hatten sowie individuelle Vorgehensweisen. Eine Objektivierbarkeit des Verfahrens war kaum möglich.

Zusätzlich war die diagnostische Aussagekraft dieser Studie durch die fehlende Ersichtlichkeit der Ursache der Sterilität innerhalb des Patientinnenkollektivs eingeschränkt. Dies limitierte

zum einen die Vergleichbarkeit mit aktueller Literatur, in welcher meistens auf durch eine bestimmte Pathologie definierte Sterilitätskollektive eingegangen wird und zum anderen wurde das Berücksichtigen sterilitätsbedingender Einflussfaktoren auf den Behandlungsverlauf unmöglich.

Auch war es in unserer Arbeit nicht möglich, Aussagen bezüglich der erzielten Lebendgeburtenrate zu tätigen, da die Zuständigkeit und hiermit auch die Dokumentation des Schwangerschaftsverlaufes in der IVF-Ambulanz Homburg mit dem Nachweis einer eingetretenen SS endet und die SS ab diesem Punkt durch andere Ambulanzen betreut wird.

5.7 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit sollten Einflussfaktoren der Follikelentwicklung, der Eizellgewinnung und des Outcomes identifiziert sowie die Praktikabilität der Monitoringparameter im klinischen Alltag beurteilt werden. Es wurde untersucht ob ein Zusammenhang zwischen Serum-E2, sonographischer Follikelanzahl und Anzahl gewonnener Eizellen vorlag, wie sich das Zyklusmonitoring in Bezug auf die diagnostische Erfolgsabschätzung präsentierte und ob es prädiktive Parameter für den Behandlungserfolg gab. Überdies sollte die Frage nach modifizierbaren Parametern zur Optimierung der IVF/ICSI-Behandlungen beantwortet werden.

In der Datenauswertung ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen E2-Serumspiegel und sonographischer Follikelanzahl. Die Wichtigkeit der Serum-E2-Bestimmung im Zyklusmonitoring als prädiktiver Faktor für die zu erwartende Follikelanzahl findet in Zusammenschau mit der gegenwärtigen Literatur, hierin Bestätigung. Unsere Studie identifizierte überdies einen signifikanten Zusammenhang zwischen Serum-E2 und sonographischer Follikelanzahl mit der Anzahl gewonnener Eizellen. Es ist davon auszugehen, dass über den E2-Serumspiegel gewisse zu erwartende Eizellanzahlen eingrenzbar sind, diese aber nur bedingte Aussagekraft und Genauigkeit versprechen. Um prädiktive Aussagen für den klinischen Alltag ableiten zu können, war es auch Ziel der Studie Mittelwertdifferenzen zwischen sonographischer und punktierter Follikelanzahl sowie der Anzahl hieraus gewonnener Eizellen zu generieren. Wir ermittelten keinen signifikanten Unterschied zwischen sonographischer und punktierter Follikelanzahl jedoch Mittelwertdifferenzen von 3,28 beziehungsweise 3,63 Stück zwischen sonographischen und punktierten Follikelanzahlen mit der Anzahl gewonnener Eizellen. Hieraus bestätigt sich eine Abschätzbarkeit der zu erwartenden

Eizellanzahlen durch die sonographische Follikelzählung im Monitoring wie auch der Follikelanzahl in der Punktion selbst.

Limitierend auf die Ergebnisse und einflussreich im klinischen Zyklusmonitoring zeigten sie die abweichenden Serum-E2-Messtage. Wir identifizierten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Tag der Blutentnahme und dem gemessenen Serum-E2. Dies spielt vor allem bei der Verwendung des Serum-E2 als Kriterium zur Ovulationsinduktion eine Rolle. Zur Vergleichbarkeit der Ausgangslage der Patientinnen zum Zeitpunkt der Ovulationsinduktion sollte die Ovulationsinduktion bei Erfüllung der erforderlichen Kriterien am selbigen Tag wie die induziert werden. Da sich eine zeitlich festgelegte Abnahme an einheitlichen Tagen im Zyklus in der Klinik als schwer umsetzbar erwies, sollte das Bestreben örtlich flexiblere Messmethoden durchführbar zu machen bestehen. Rottiers et al. zeigten als möglichen Lösungsansatz die Messung des Speichel-E2 als flexiblere, kostengünstigere und besser planbare Heimmessung auf [81]. Die sonographische Follikelanzahl wurde hingegen nicht durch die verschiedenen Messtage beeinflusst. Schlussfolgernd lässt sich festhalten, dass die sonographische Follikelkontrolle zeitlich variierend in der Klinik durchgeführt werden kann, während es bei Abnahme des Serum-E2 genauerer zeitlicher Einhaltung der vorgesehenen Messtermine bedarf.

In der Analyse möglicher modifizierbarer Einflussfaktoren auf die IVF/ICSI zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Endometriumdicke und dem Serum-E2 sowie der Anzahl gewonnener Eizellen aber nicht mit der sonographischen Follikelanzahl. Limitiert durch fehlende Objektivierbarkeit der Endometriumvermessung kann die Endometriumdicke nur eingeschränkt als prädiktiver Parameter zur Beschreibung der untersuchten Parameter (Serum-E2 und Eizellzahl) herangezogen werden. Die Korrelationsanalysen zeigten überdies einen negativen Einfluss steigenden Alters auf die entscheidenden Parameter der IVF/ICSI (Serum-E2, sonographische Follikelanzahl, gewonnene Eizellzahl). Für den BMI, den Nikotinkonsum sowie verschiedene Stimulationsprotokolle zeigten sich keine direkten Zusammenhänge mit den untersuchten Parametern. Auf Grundlage dieser Ergebnisse kommen wir zu dem Schluss, dass jüngeres Alter bei Inanspruchnahme von ART der einzige positiv beeinflussbare Faktor der Patientinnencharakteristika auf die entscheidenden Monitoring-Parameter ist. Bezüglich des Outcomes konnten wir keinen Einfluss des Serum-E2, der Anzahl sonographisch sichtbarer Follikel und der Anzahl gewonnener Eizellen identifizieren.

Unsere Studie zeigt die Wichtigkeit eines sorgfältig durchgeführten Zyklusmonitorings in Bezug auf die prädiktive Abschätzung des IVF/ICSI-Verlaufes auf und verdeutlicht einmal

mehr die hohe Komplexität und gleichzeitig hohe damit erreichbare Erfolgsaussicht von modernen Kinderwunschbehandlungen. Es besteht daher die Notwendigkeit zukünftig Referenzpunkte sowie allgemeingültige Leitlinien und Vorgehensweisen zur optimalen Durchführung der IVF/ICSI vereinheitlichend festzulegen.

Literaturverzeichnis

1. Wippermann C (2021) BMFSFJ - Ungewollte Kinderlosigkeit 2020.
2. Deutsches IVF-Register (2022) Jahrbuch 2021 DIR. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie
3. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G (2003) Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Human Reproduction* 18:1959–1966
4. Gnoth C, Maxrath B, Skonieczny T, Friol K, Godehardt E, Tigges J (2011) Final ART success rates: a 10 years survey. *Hum Reprod* 26:2239–2246
5. Kaufmann M, Costa S-D, Scharl A (2012) Die Gynäkologie (German Edition). Springer, Berlin, Heidelberg
6. Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S (2001) Definition and causes of infertility. *Reprod Biomed Online* 2:173–185
7. Jean-Pierre Allam rer nat Verena Nordhoff med Nicole Sängner med P (2022) DFP/CME: Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Ovarialinsuffizienz - ein Update. Teil 2: Hyperprolaktinämische und primäre Ovarialinsuffizienz. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie - Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology* 7:106–112
8. Leidenberger F, Strowitzki T, Ortmann O (2014) Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. 5. Springer, Heidelberg, Berlin
9. Te Velde ER, Pearson PL (2002) The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 8:141–154
10. Yan J, Wu K, Tang R, Ding L, Chen Z-J (2012) Effect of maternal age on the outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). *Sci China Life Sci* 55:694–698
11. Aumüller G, Aust G, Conrad A, et al (eds) (2020) Duale Reihe Anatomie. 5. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
12. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH (eds) (2018) Prometheus - Innere Organe. 5. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
13. Lüllmann-Rauch R, Asan E (2019) Taschenlehrbuch Histologie. 6. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
14. Oktem O, Oktay K (2008) The ovary: anatomy and function throughout human life. *Ann N Y Acad Sci* 1127:1–9
15. Sadler TW, Langman J (2003) Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
16. Oktem O, Urman B (2010) Understanding follicle growth in vivo. *Hum Reprod* 25:2944–2954
17. Rankin T, Familiar M, Lee E, Ginsberg A, Dwyer N, Blanchette-Mackie J, Drago J, Westphal H, Dean J (1996) Mice homozygous for an insertional mutation in the Zp3 gene lack a zona pellucida and are infertile. *Development* 122:2903–2910

18. Ludwig M, Nawroth F, Keck C (2015) *Kinderwunschsprechstunde*. 3. Springer, Heidelberg, Berlin
19. Knight PG, Glister C (2006) TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction* 132:191–206
20. Revelli A, Martiny G, Delle Piane L, Benedetto C, Rinaudo P, Tur-Kaspa I (2014) A critical review of bi-dimensional and three-dimensional ultrasound techniques to monitor follicle growth: do they help improving IVF outcome? *Reproductive Biology and Endocrinology* 12:107
21. Mehri S, Levi Setti PE, Greco K, Sakkas D, Martinez G, Patrizio P (2014) Correlation between follicular diameters and flushing versus no flushing on oocyte maturity, fertilization rate and embryo quality. *J Assist Reprod Genet* 31:73–77
22. Reed BG, Carr BR (2018) *The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation*. Endotext
23. Wilcox AJ, Dunson D, Baird DD (2000) The timing of the “fertile window” in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. *BMJ* 321:1259–1262
24. Plant TM (2015) 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *J Endocrinol* 226:T41–T54
25. Goding JR, Catt KJ, Brown JM, Kaltenbach CC, Cumming IA, Mole BJ (1969) Radioimmunoassay for Ovine Luteinizing Hormone. Secretion of Luteinizing Hormone During Estrus and Following Estrogen Administration in the Sheep. *Endocrinology* 85:133–142
26. Liu YX, Liu XM, Nin LF, Shi L, Chen SR (2013) Serine protease and ovarian paracrine factors in regulation of ovulation. *Frontiers in Bioscience* 18:650–664
27. Ling N, DePaolo L V., Bicsak TA, Shimasaki S (1990) Novel ovarian regulatory peptides: inhibin, activin, and follistatin. *Clin Obstet Gynecol* 33:690–702
28. Beshay VE, Carr BR (2013) *Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis and Control of the Menstrual Cycle* BT - *Clinical Reproductive Medicine and Surgery: A Practical Guide*. Clinical Reproductive Medicine and Surgery
29. Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, Rollyson MK, McIntush EW (2000) Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiol Rev* 80:1–29
30. Devoto L, Fuentes A, Kohen P, Céspedes P, Palomino A, Pommer R, Muñoz A, Strauss JF (2009) The human corpus luteum: life cycle and function in natural cycles. *Fertil Steril* 92:1067–1079
31. Cheng CK, Leung PCK (2005) Molecular biology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-I, GnRH-II, and their receptors in humans. *Endocr Rev* 26:283–306
32. Plant M, Zeleznik J (eds) (2015) *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. 4. Elsevier, München
33. Bernard DJ, Fortin J, Wang Y, Lamba P (2010) Mechanisms of FSH synthesis: what we know, what we don't, and why you should care. *Fertil Steril* 93:2465–2485

34. Gregg DW, Schwall RH, Nett TM (1991) Regulation of Gonadotropin Secretion and Number of Gonadotropin-Releasing Hormone Receptors by Inhibin, Activin-A, and Estradiol. *Biol Reprod* 44:725–732
35. Hillier SG (1994) Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis. *Hum Reprod* 9:188–191
36. C.J.M. Fauser B, Soto D, Czekala NM, J.W. Hsueh A (1989) Granulosa cell aromatase bioassay: changes of bioactive FSH levels in the female. *J Steroid Biochem* 33:721–726
37. Qiufang Z, Quan B, Yang Y, Ping L, Jie Q (2010) Assessment of seminal estradiol and testosterone levels as predictors of human spermatogenesis. *J Androl*. <https://doi.org/10.2164/jandrol.109.007609>
38. Pal L, Torrealday S, Kodaman P (2017) Premature Ovarian Insufficiency - an update on recent advances in understanding and management. *F1000Res*. <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.11948.1/DOI>
39. Universitätsklinikum des Saarlandes - Analysenspektrum und Referenzwerte. https://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/zentrallabor/analysenspektrum_und_referenzwerte. Accessed 6 Apr 2023
40. Rossmanith W, Wirth U (1993) Einflüsse des Schlafes auf die Gonadotropinsekretion. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1023619>
41. Chappel SC, Howles C (1991) Reevaluation of the roles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the ovulatory process. *Hum Reprod* 6:1206–1212
42. Deswal R, Nanda S, Dang AS (2019) Association of Luteinizing hormone and LH receptor gene polymorphism with susceptibility of Polycystic ovary syndrome. *Syst Biol Reprod Med* 65:400–408
43. Payne AH, Hales DB (2004) Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev* 25:947–970
44. Hom YK, Young P, Wiesen JF, Miettinen PJ, Derynck R, Werb Z, Cunha GR (1998) Uterine and Vaginal Organ Growth Requires Epidermal Growth Factor Receptor Signaling from Stroma. *Endocrinology* 139:913–921
45. Lin DY, Tsai FJ, Tsai CH, Huang CY (2011) Mechanisms governing the protective effect of 17 β -estradiol and estrogen receptors against cardiomyocyte injury. *Biomedicine (Taipei)* 1:21–28
46. Hristian C, Ruber JG, Alter W, Schugguel T, Chneeberger S, Ohannes J, Uber CH (2002) Review Article Mechanisms of Disease 340 ·. *N Engl J Med* 346:
47. Hassan MAM, Killick SR (2004) Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril* 81:384–392
48. Diedrich, Klaus; Ludwig, Michael; Griesinger G (2020) Reproduktionsmedizin, Second. Springer Berlin Heidelberg
49. Höllen F, Bohlmann M Endoskopische Techniken in der Reproduktionsmedizin. https://doi.org/10.1007/978-3-662-55601-6_18-1

50. Toth B, Baston-Büst DM, Behre HM, et al (2019) Diagnosis and Therapy Before Assisted Reproductive Treatments. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Register Number 015-085, February 2019) - Part 1, Basic Assessment of the Woman. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 79:1278–1292
51. Pal A, Ambulkar P, Sontakke B, Talhar S, Bokariya P, Gujar V (2019) A Study on Chromosomal Analysis of Patients with Primary Amenorrhea. *J Hum Reprod Sci* 12:29–34
52. Beke A, Piko H, Haltrich I, Csomor J, Matolcsy A, Fekete G, Rigo J, Karcagi V (2013) Molecular cytogenetic analysis of Xq critical regions in premature ovarian failure. *Mol Cytogenet* 6:1–8
53. Hameed AK, AbdulFatah BN (2020) Assessment of post coital test in females with unexplained infertility in Baghdad city 2018- 2019. *Ann Trop Med Public Health*. <https://doi.org/10.36295/ASRO.2020.231232>
54. (1891) III. Preliminary note on the transplantation and growth of mammalian ova within a uterine foster-mother. *Proceedings of the Royal Society of London* 48:457–458
55. Steptoe PC, Edwards RG (1970) LAPAROSCOPIC RECOVERY OF PREOVULATORY HUMAN OOCYTES AFTER PRIMING OF OVARIES WITH GONADOTROPHINS. *The Lancet* 295:683–689
56. Edwards RG (1965) MATURATION IN VITRO OF HUMAN OVARIAN OOCYTES. *The Lancet* 286:926–929
57. de Kretzer D, Dennis P, Hudson B, Leeton J, Lopata A, Outch K, Talbot J, Wood C (1973) Transfer of a human zygote. *Lancet* 2:728–729
58. Steptoe PC, Edwards RG (1978) Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 2:366
59. Wikland M, Hamberger L (1984) Ultrasound as a diagnostic and operative tool for in vitro fertilization and embryo replacement (IVF/ER) programs. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1:213–216
60. Trotnow S, Kniewald T, Al-Hasani S, Becker H (1982) Pregnancy after in vitro fertilization of an oocyte aspirated during tubal surgery. *Arch Gynecol* 231:321–323
61. Trounson A, Mohr L (1983) Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature* 305:707–709
62. Findekle S, Grewe S, Diedrich K (2021) Ovarian stimulation for fertility treatment. *Gynakologe* 54:447–453
63. Wang R, Lin S, Wang Y, Qian W, Zhou L (2017) Comparisons of GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with normal ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 12:e0175985
64. Gui J, Ni Y, Liu Q, Wang X, Xie Q (2022) Comparison of clinical effects between early follicular prolonged GnRH agonist protocol and GnRH antagonist protocol in 3310 cycles: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* 22:1–8
65. ESchG - Gesetz zum Schutz von Embryonen. <https://www.gesetze-im-internet.de/eschg/BJNR027460990.html>. Accessed 31 May 2022

66. Saravelos SH, Li TC (2019) Embryo transfer techniques. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 59:77–88
67. Tsoumpou I, Muglu J, Gelbaya TA, Nardo LG (2009) Symposium: Update on prediction and management of OHSS - Optimal dose of HCG for final oocyte maturation in IVF cycles: Absence of evidence? *Reprod Biomed Online* 19:52–58
68. Diedrich K, Ai-Hasani S, Van Der Ven H, Bauer O, Werner A, Krebs D (1992) Indications for in-vitro fertilization and results. *Human Reproduction* 7:115–121
69. Scott LA, Smith S (1998) The successful use of pronuclear embryo transfers the day following oocyte retrieval. *Hum Reprod* 13:1003–1013
70. Hu S, Xu B, Huang B, Jin L (2020) The impact of male infertility or intracytoplasmic sperm injection technique on perinatal outcomes. <https://doi.org/10.10080/1476705820201730802> 35:685–691
71. Van Peperstraten AM, Proctor ML, Johnson NP, Philipson G (2008) Techniques for surgical retrieval of sperm prior to intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) for azoospermia. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002807>.PUB3
72. Stanger JD, Stevenson K, Lakmaker A, Woolcott R (2001) Pregnancy following fertilization of zona-free, coronal cell intact human ova: Case Report. *Human Reproduction* 16:164–167
73. Chan AWS, Luetjens CM, Dominko T, Ramalho-Santos J, Simerly CR, Hewitson L, Schatten G (2000) Foreign DNA transmission by ICSI: injection of spermatozoa bound with exogenous DNA results in embryonic GFP expression and live Rhesus monkey births. *Mol Hum Reprod* 6:26–33
74. (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Switzerland
75. Weiß C (2019) *Basiswissen Medizinische Statistik*. 7. Springer, Heidelberg, Berlin
76. Cohen J (eds) (2013) *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2. Academic press, New York
77. Bortz J, Lienert GA, Boehnke K (2008) *Analyse von Rangdaten. Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik* 197–294
78. Strawn EY, Roesler M, Granlund A, Bohling S (2007) In vitro fertilization can be successfully accomplished without routine estradiol monitoring: a randomized pilot study. *Fertil Steril* 88:S147
79. Wiser A, Gonen O, Ghetler Y, Shavit T, Berkovitz A, Shulman A (2012) Monitoring stimulated cycles during in vitro fertilization treatment with ultrasound only--preliminary results. *Gynecol Endocrinol* 28:429–431
80. Lass A (2003) Monitoring of in vitro fertilization-embryo transfer cycles by ultrasound versus by ultrasound and hormonal levels: A prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril* 80:80–85
81. Rottiers AS, Dalewyn L, Somers S, Alper MM, Sakkas D, Gerris J (2018) Correlation between sonographic follow-up of follicular growth, serum and salivary estradiol in

women undergoing controlled ovarian stimulation (IVF/ICSI). *Facts Views Vis Obgyn* 10:173–179

82. Malathi A, Balakrishnan S, B. S. L (2021) Correlation between estradiol levels on day of HCG trigger and the number of mature follicles, number of oocytes retrieved, and the number of mature oocytes (M2) after oocyte aspiration in ICSI cycles. *Middle East Fertil Soc J* 26:34
83. Kapoor A, Sharma G, Bakshi R (2021) Correlation of mature mean follicle on transvaginal ultrasound and serum estradiol levels on day of trigger injection of ovulation in ovarian stimulation cycle of in vitro fertilization with retrieved oocytes. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 10:466
84. Huang Q, Niu Y, Xu L, Chen B, Zhang Y, Song LJ, Jing X, Wei B, Ma T (2018) Relationship between a low ratio of serum estradiol to follicle number and fertility treatment outcomes: A retrospective cohort study of 516 cases. *Medicine* 97:e12017
85. Li X, Zeng C, Shang J, Wang S, Gao XL, Xue Q, Chen LM (2019) Association between serum estradiol level on the human chorionic gonadotrophin administration day and clinical outcome. *Chin Med J (Engl)* 132:1194–1201
86. Morales HSG, Guiot ML, López GGP, Córtes DV, Maldonado BF, Hernández HS, Torres GCR, Camacho FMR, Montoya GA (2021) Serum estradiol level on the day of trigger as a predictor of number of metaphase II oocytes from IVF antagonist cycles and subsequent impact on pregnancy rates. *JBRA Assist Reprod* 25:447–452
87. Kara M, Kutlu T, Sofuoglu K, Devranoglu B, Cetinkaya T (2012) Association between serum estradiol level on the hCG administration day and IVF-ICSI outcome. *Iran J Reprod Med* 10:53–58
88. Li X, Zeng C, Shang J, Wang S, Gao X-L, Xue Q (2019) Association between serum estradiol level on the human chorionic gonadotrophin administration day and clinical outcome. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000251>
89. Mittal S, Gupta P, Malhotra N, Singh N (2014) Serum estradiol as a predictor of success of in vitro fertilization. *J Obstet Gynaecol India* 64:124–129
90. Abbara A, Vuong LN, Ho VNA, et al (2018) Follicle Size on Day of Trigger Most Likely to Yield a Mature Oocyte. *Front Endocrinol (Lausanne)* 9:193
91. Revelli A, Carosso A, Grassi G, Gennarelli G, Canosa S, Benedetto C (2017) Empty follicle syndrome revisited: definition, incidence, aetiology, early diagnosis and treatment. *Reprod Biomed Online* 35:132–138
92. Rosen MP, Shen S, Dobson AT, Rinaudo PF, McCulloch CE, Cedars MI (2008) A quantitative assessment of follicle size on oocyte developmental competence. *Fertil Steril* 90:684–690
93. Wang Y, Zhang M, Shi H, Yi S, Li Q, Su Y, Guo Y, Hu L, Sun J, Sun YP (2022) Causes and Effects of Oocyte Retrieval Difficulties: A Retrospective Study of 10,624 Cycles. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12:1
94. Benaglia L, Busnelli A, Biancardi R, Vegetti W, Reschini M, Vercellini P, Somigliana E (2018) Oocyte retrieval difficulties in women with ovarian endometriomas. *Reprod Biomed Online* 37:77–84

95. Reichman DE, Hornstein MD, Jackson K V., Racowsky C (2010) Empty follicle syndrome--does repeat administration of hCG really work? *Fertil Steril* 94:375–377
96. Georgiou EX, Melo P, Brown J, Granne IE (2018) Follicular flushing during oocyte retrieval in assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004634.PUB3>
97. Kyrrou D, Popovic-Todorovic B, Fatemi HM, Bourgain C, Haentjens P, Van Landuyt L, Devroey P (2009) Does the estradiol level on the day of human chorionic gonadotrophin administration have an impact on pregnancy rates in patients treated with rec-FSH/GnRH antagonist? *Human Reproduction* 24:2902–2909
98. Ng EHY, Chan CCW, Tang OS, Yeung WSB, Ho PC (2004) Comparison of endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound between stimulated and natural cycles in the same patients. *Hum Reprod* 19:2385–2390
99. Li X, Zeng C, Shang J, Wang S, Gao X-L, Xue Q (2019) Association between serum estradiol level on the human chorionic gonadotrophin administration day and clinical outcome. *Chin Med J (Engl)* 132:1194–1201
100. Cai QF, Wan F, Huang R, Zhang HW (2011) Factors predicting the cumulative outcome of IVF/ICSI treatment: a multivariable analysis of 2450 patients. *Human Reproduction* 26:2532–2540
101. Biljan MM (2000) The outcome of IVF-embryo transfer treatment in patients who develop three follicles or less. *Human Reproduction* 15:2140–2144
102. Cai Q, Wan F, Huang K, Zhang H (2013) Does the number of oocytes retrieved influence pregnancy after fresh embryo transfer? *PLoS One* 8:e56189
103. van der Gaast M, Eijkemans M, van der Net J, de Boer E, Burger C, van Leeuwen F, Fauser B, Macklon N (2006) Optimum number of oocytes for a successful first IVF treatment cycle. *Reprod Biomed Online* 13:476–480
104. Hsu MI, Wang CW, Chen CH, Tzeng CR (2016) Impact of the number of retrieved oocytes on pregnancy outcome in in vitro fertilization. *Taiwan J Obstet Gynecol* 55:821–825
105. Mahutte N, Hartman M, Meng L, Lanes A, Luo Z-C, Liu KE (2022) Optimal endometrial thickness in fresh and frozen-thaw in vitro fertilization cycles: an analysis of live birth rates from 96,000 autologous embryo transfers. *Fertil Steril* 117:792–800
106. Rehman R, Zafar A, Ali AA, Baig M, Alam F (2020) Impact of serum and follicular fluid kisspeptin and estradiol on oocyte maturity and endometrial thickness among unexplained infertile females during ICSI. *PLoS One* 15:e0239142
107. Dietterich C, Check JH, Choe JK, Nazari A, Lurie D (2002) Increased endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotropin injection does not adversely affect pregnancy or implantation rates following in vitro fertilization–embryo transfer. *Fertil Steril* 77:781–786
108. Habibzadeh V, Mahani SNN, Kamyab H (2011) The correlation of factors affecting the endometrial thickness with pregnancy outcome in the IUI cycles. *Iran J Reprod Med* 9:41–46

109. Giannaris D, Zourla A, Chrelias C, Loghis C, Kassanos D (2008) Ultrasound assessment of endometrial thickness: correlation with ovarian stimulation and pregnancy rates in IVF cycles. *Clin Exp Obstet Gynecol* 35:190–193
110. Janny L, Menezo YJR (1996) Maternal age effect on early human embryonic development and blastocyst formation. *Mol Reprod Dev* 45:31–37
111. Reza A, Moghadam E, Taheri Moghadam M, Hemadi M, Saki G (2022) Oocyte quality and aging. *JBRA Assist Reprod* 26:105–122
112. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T (2011) Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 23:421–439
113. Friedler S, Cohen O, Liberty G, Saar-Ryss B, Meltzer S, Lazer T (2017) Should high BMI be a reason for IVF treatment denial? *Gynecological Endocrinology* 33:853–856
114. Caillon H, Fréour T, Bach-Ngohou K, Colombel A, Denis MG, Barrière P, Masson D (2015) Effects of female increased body mass index on in vitro fertilization cycles outcome. *Obes Res Clin Pract* 9:382–388
115. Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, Lane M, Norman RJ (2009) Obese Women Exhibit Differences in Ovarian Metabolites, Hormones, and Gene Expression Compared with Moderate-Weight Women. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1533–1540
116. DeMarini DM (2004) Genotoxicity of tobacco smoke and tobacco smoke condensate: a review. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 567:447–474
117. Neal MS, Hughes EG, Holloway AC, Foster WG (2005) Sidestream smoking is equally as damaging as mainstream smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod* 20:2531–2535
118. Van Voorhis BJ, Dawson JD, Stovall DW, Sparks AET, Syrop CH (1996) The effects of smoking on ovarian function and fertility during assisted reproduction cycles. *Obstetrics and Gynecology* 88:785–791
119. El-Nemr A, Al-Shawaf T, Sabatini L, Wilson C, Lower AM, Grudzinskas JG (1998) Effect of smoking on ovarian reserve and ovarian stimulation in in-vitro fertilization and embryo transfer. *Human Reproduction* 13:2192–2198
120. Spohr HL (2005) Teratogene effekte von nikotin, drogen und alkohol. *Gynakologe* 38:25–32
121. Lai Q, Zhang H, Zhu G, et al (2013) Comparison of the GnRH agonist and antagonist protocol on the same patients in assisted reproduction during controlled ovarian stimulation cycles. *Int J Clin Exp Pathol* 6:1903–1910
122. Moraloglu O, Kilic S, Karayalçin R, Yuksel B, Tasdemir N, Işik A, Ugur M (2008) Comparison of GnRH agonists and antagonists in normoresponder IVF/ICSI in Turkish female patients. *Adv Ther* 25:266–273
123. Cheung LP, Lam PM, Lok IH, Chiu TTY, Yeung SY, Tjer CC, Haines CJ (2005) GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial. *Human Reproduction* 20:616–621

124. Datta AK, Maheshwari A, Felix N, Campbell S, Nargund G (2021) Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor, normal and hyper-responders: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 27:229–253

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Abschnitte und anatomischer Aufbau der inneren weiblichen Geschlechtsorgane. [12].....	8
Abbildung 2: Vergleichende Darstellung sonographischer Follikelanzahl, punktierter Follikelanzahl und gewonnener Eizellen anhand Rangvergleich im Balkendiagramm. (Quelle: eigene Darstellung mittels SPSS).....	40
Abbildung 3: Vergleich der Korrelationen nach Spearman zwischen Serum-E2 und sonographischer Follikelanzahl/gewonnener Eizellen zwischen den Abnahmetag-Subgruppen im Säulendiagramm. (Quelle: eigene Darstellung)	42
Abbildung 4: Korrelationen nach Spearman zwischen sonographischer Follikelanzahl und Serum-E2 sowie gewonnener Eizellen zu verschiedenen Messzeitpunkten im Säulendiagramm. (Quelle: eigene Darstellung)	43
Abbildung 5: Korrelationen nach Spearman zwischen Endometriumdicke und Serum-E2 sowie sonographischer Follikelanzahl in verschiedenen Subgruppen nach Messtag im Säulendiagramm. (Quelle: eigene Darstellung)	44
Abbildung 6: Graphische Darstellung des Mann-Whitney-U-Test für Serum-E2 zwischen Raucherinnen und Nicht-Raucherinnen. (Quelle: eigene Darstellung mittels SPSS)	46
Abbildung 7: Graphische Darstellung des Mann-Whitney-U-Test für sonographische Follikelanzahl zwischen Raucherinnen und Nicht-Raucherinnen. (Quelle: eigene Darstellung mittels SPSS)	46
Abbildung 8: Graphische Darstellung des Mann-Whitney-U-Test für gewonnene Eizellen zwischen Raucherinnen und Nicht-Raucherinnen. (Quelle: eigene Darstellung mittels SPSS)	47
Abbildung 9: Graphische Darstellung des Mann-Whitney-U-Test für Serum-E2 zwischen GnRH-Agonisten- und Antagonistenprotokoll. (Quelle: eigene Darstellung mittels SPSS)	48
Abbildung 10: Graphische Darstellung des Mann-Whitney-U-Test für sonographische Follikelanzahl	49
Abbildung 11: Graphische Darstellung des Mann-Whitney-U-Test für gewonnene Eizellen zwischen GnRH-Agonisten- und Antagonistenprotokoll. (Quelle: eigene Darstellung mittels SPSS)	49
Abbildung 12: Graphische Darstellung des Vergleich von sonographischer Follikelanzahl, punktierter Follikelanzahl und gewonnener Eizellen nach Friedman im Balkendiagramm. (Quelle: eigene Darstellung mittels SPSS)	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Phasenabhängige Referenzbereiche Serum-FSH für geschlechtsreife Frauen. [41]	15
Tabelle 2: Phasenabhängige Referenzbereiche Serum-LH für geschlechtsreife Frauen. [44]	16
Tabelle 3: Phasenabhängige Referenzbereiche Serum-E2 für geschlechtsreife Frauen. [41]	16
Tabelle 4: Einteilung in Messzeitpunkt-Subgruppen. (Quelle: eigene Darstellung nach Datenerhebung)	33
Tabelle 5: Einteilung in Subgruppen anhand des Messzeitpunktes der Follikelzählung. (Quelle: eigene Darstellung nach Datenerhebung)	33
Tabelle 6: Einteilung in Subgruppen anhand des Messzeitpunktes der Endometriumsdicke. (Quelle: eigene Darstellung nach Datenerhebung)	34
Tabelle 7: Einteilung in Subgruppen nach dem Patientenalter. (Quelle: eigene Darstellung nach Datenerhebung)	34
Tabelle 8: Vergleich der Subgruppen nach dem BMI bezüglich des Serum-E2. (Quelle: eigene Darstellung nach Datenerhebung)	35
Tabelle 9: Übersicht deskriptive Parameter Patientenkollektiv. (Quelle: eigene Darstellung nach Datenerhebung)	37
Tabelle 10: statistische Kennwerte bezüglich der im Zyklusmonitoring erhobenen Messparameter. (Quelle: eigene Darstellung nach Datenerhebung)	38

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen herzlich danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Zuerst gebührt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Erich-Franzn Solomayer, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin in Homburg, für die Zuteilung des spannenden Themas und die freundliche Unterstützung.

Besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Sebastian Findekleee für sein großes Engagement, außerordentliche wissenschaftliche Betreuung und kontinuierliche sowohl fachliche als auch persönliche Unterstützung. Seine Hilfestellung und Motivation haben die Anfertigung dieser Dissertation erst ermöglicht.

Den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der IVF-Ambulanz der Universitätsklinik Homburg möchte ich für die gute Arbeitsatmosphäre und außerordentliche Hilfsbereitschaft danken. Insbesondere bedanke ich mich bei Frau Dr. Simona Baus Scheuer die mir für Rückfragen stets zur Verfügung stand.

Ebenso bedanke ich mich herzlich bei Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums des Saarlandes für die geduldige und immer hilfreiche Beratung und Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung. Ohne Ihre Hilfe wäre die statistische Arbeit nicht zustande gekommen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei meiner Schwester Ronja für die Unterstützung bei der Formatierung meiner Arbeit, das Korrekturlesen sowie ihre konstruktive Kritik und ihre liebevollen motivierenden Worte.

Abschließend gilt mein größter Dank meinen Eltern. Danke für eure bedingungslose Unterstützung, eure Geduld, die vielen aufbauenden Worte und Gesten und eure unerschöpfliche Liebe, die mir während meines gesamten Studiums sowie der Entstehung dieser Arbeit immer wieder Kraft gegeben hat und mich zu der Person gemacht hat die ich heute bin.

Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht