

Diplomarbeit

Beurteilung der verschiedenen Methoden zur Messung der endometrialen Rezeptivität in der Fertilitätsmedizin

eingereicht von

Nina Ritz

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Dr. med.univ. Rüdiger Hochstätter und

Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. Dr.in scient.med. Martina Kollmann, Msc.

Graz, am 29. August 2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 29. August 2021

Nina Ritz eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich im Rahmen meiner Diplomarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gebührt Dr. med.univ. Rüdiger Hochstätter, der meine Diplomarbeit betreut hat und mir während der gesamten Zeit der Anfertigung der Arbeit für Fragen zur Verfügung stand. Für die hilfreichen Anregungen, auch in Zeiten der SARS-CoV-2 Pandemie, möchte ich mich hiermit herzlich bedanken.

Außerdem gilt mein Dank auch der Zweitbetreuerin meiner Diplomarbeit Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. Dr.in scient.med. Martina Kollmann Msc., die mein Interesse in ihrer Vorlesung für dieses Thema geweckt hat.

Bedanken möchte ich mich ebenfalls bei meinem Partner Jonathan, der meinen Arbeitsfortschritt mit viel Geduld unterstützt hat und mir stets mit einem offenen Ohr zur Seite steht.

Abschließend danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meiner Großmutter, die mir mein Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht haben. Vielen Dank für eure Hilfsbereitschaft und motivierenden Beistand.

Nina Ritz

29. August 2021

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG	II
INHALTSVERZEICHNIS	III
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VII
TABELLENVERZEICHNIS	VIII
ZUSAMMENFASSUNG	IX
ABSTRACT	X
1 EINLEITUNG	1
1.1 FERTILITÄT UND REPRODUKTION	3
1.1.1 Reifung und Transport der Spermien	3
1.1.2 Reifung und Transport der Eizellen	5
1.1.3 Die Rolle des Endometriums	7
1.1.4 Implantation und Schwangerschaft	8
1.2 STERILITÄT	11
1.2.1 Ovarielle Sterilität	12
1.2.1.1 Hypothalamisch-hypophysäre Unterfunktion (Gruppe I)	13
1.2.1.2 Hypothalamisch-hypophysäre Dysfunktion (Gruppe II)	14
1.2.1.3 Primäre Ovarialinsuffizienz (Gruppe III)	14
1.2.1.4 Gruppe IV-VI	15
1.2.2 Tubare Sterilität	15
1.2.3 Uterine Sterilität	16
1.2.4 Zervikale Sterilität	16
1.2.5 Vaginale Sterilität	17
1.2.6 Extragenitale Sterilität	17
1.2.7 Psychische Sterilität	17
1.2.8 Behandlungsmöglichkeiten der verschiedenen Sterilitätsursachen	18
1.3 ASSISTIERTE REPRODUKTIONSMEDIZIN	20
1.3.1 IVF	20
1.3.1.1 Indikationen	21
1.3.1.2 Durchführung	23
1.3.1.3 Kryokonservierung	25
1.3.1.4 Nebenwirkungen	26
1.3.2 ICSI	27
1.3.3 IVM	28
1.4 ENDOMETRIALE REZEPTIVITÄT	29
	III

2 MATERIAL UND METHODEN	32
3 ERGEBNISSE UND RESULTATE	33
3.1 SONOGRAPHISCHE MESSUNG DES ENDOMETRIUMS	33
3.1.1 Endometriale Dicke (EMT)	33
3.1.2 Endometriales Volumen (EMV)	40
3.1.3 Endometriale Morphologie (EMP)	45
3.1.4 Endometriale Perfusion	50
3.2 GENETISCHE PARAMETER ZUR BEURTEILUNG DER ENDOMETRIALEN REZEPTIVITÄT	57
3.2.1 Endometrial Receptivity Array (ERA)	60
3.2.2 RT-qPCR	65
3.2.3 miRNAs	67
3.3 HORMONELLE PARAMETER ZUR BEURTEILUNG DER ENDOMETRIALEN REZEPTIVITÄT	71
4 DISKUSSION	80
4.1 LIMITATIONEN	90
5 CONCLUSIO	94
6 LITERATURVERZEICHNIS	97

Abkürzungsverzeichnis

A

A.	Arteria
ART	assisted reproduction therapy

C

CCS	comprehensive chromosome screening
COH	controlled ovarian hyperstimulation
COS	controlled ovarian stimulation

E

E ₂	Östradiol
EMP	endometrial pattern
EMT	endometrial thickness
EMV	endometrial volume
ERA	endometrial receptivity array
ET	Embryonentransfer

F

FET	frischer Embryonentransfer
FI	Flussindex

G

GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
------	-------------------------------

H

hCG	humanes Choriongonadotropin
HMG	humanes menopausales Gonadotropin
HRT	hormonal replacement therapy

I

ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IL	Interleukin
IR	implantation rate
IUI	intrauterine Insemination
IVF	In vitro Fertilisation
IVM	In-vitro-Maturation

K

Kryo kryokonserviert

M

MESA microsurgical sperm extraction

O

OHSS ovarielles Hyperstimulationssyndrom

P

P Progesteron

PGT-A preimplantation genetic test for aneuploidy

R

RIF repeated implantation failure

ROS reactive oxygen species

RT-qPCR quantitative reverse transcription polymerase chain reaction

T

TBC Tuberculose

TESE testicular sperm extraction

V

VEGF vascular endothelial growth factor

VFI Vaskularisationsflussindex

VI Vaskularisationsindex

VOCAL virtual organ computer-aided analyses

W

WHO World Health Organization

WOI window of implantation

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: WANDERUNG DER ZYGOTE DURCH DIE TUBE BIS ZUR IMPLANTATION INS ENDOMETRIUM	9
ABBILDUNG 2: WHO-EINTEILUNG DER OVARIALINSUFFIZIENZEN	12
ABBILDUNG 3: DIAGNOSTISCHES VORGEHEN BEI OVARIALINSUFFIZIENZ NACH WHO	13
ABBILDUNG 4: IVF-VERSUCHE IN ÖSTERREICH ZWISCHEN 2001-2018	21
ABBILDUNG 5: INDIKATIONEN IVF-FOND ÖSTERREICH	22
ABBILDUNG 6: IVF-FOND-INDIKATIONEN BEI DER FRAU	22
ABBILDUNG 7: IN-VITRO ENTWICKLUNG DES EMBRYOS	24
ABBILDUNG 8: TRIPLE LINE PATTERN	46
ABBILDUNG 9: WIDERSTANDS- UND PULSATILITÄTSINDEX DER A. UTERINA	51
ABBILDUNG 10: SUBENDOMETRIALER BLUTFLUSS (RI, PI)	52
ABBILDUNG 11: AFFYMETRIX GENECHIP®	57
ABBILDUNG 12: HORMONKONZENTRATIONEN WÄHREND DES MENSTRUATIONSZYKLUS	72

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: KORRELATION ZWISCHEN EMT UND ART-ERGEBNISSEN	34
TABELLE 2: KORRELATION ZWISCHEN EMV UND ART-ERGEBNISSEN	41
TABELLE 3: KORRELATION ZWISCHEN EMP UND ART-ERGEBNISSEN	46
TABELLE 4: KORRELATION ZWISCHEN EP UND ART-ERGEBNISSEN	53

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Anzahl der Personen mit unerfülltem Kinderwunsch steigt kontinuierlich an. Immer mehr sterile Paare entscheiden sich dabei für die Techniken der assistierten Reproduktionsmedizin. Seit der Geburt von Louise Brown, dem ersten Retortenbaby 1978, wurden über acht Millionen weitere Kinder durch Methoden der künstlichen Befruchtung auf die Welt gebracht. Nach über 40 Jahren der Forschung, bleibt die Erfolgsrate mit rund 30% pro Zyklus allerdings gering. Es besteht nur ein kurzes Implantationsfenster, indem das Endometrium für einen Embryonentransfer empfänglich ist, daher ist es von großer Bedeutung Möglichkeiten zu finden, um die Rezeptivität des Endometriums beurteilen und somit die Erfolgchancen für ART-Zyklen verbessern zu können.

Methode: Dazu wurde eine umfangreiche Literaturrecherche über die Online-Datenbanken *PubMed* und *Google Scholar* durchgeführt.

Resultate: Es existieren mehrere sonographische Parameter des Endometriums, die im Zusammenhang mit der Implantations- und Schwangerschaftsrate stehen, welche sich in einigen Studien als signifikant erwiesen haben, während andere Studien diese Korrelation nicht bestätigen konnten. Ein Ultraschall des Endometriums könnte zwar als wegweisender Richtwert innerhalb von ART-Zyklen fungieren, sollte aufgrund der kontroversen Datenlage aber nicht als alleiniger Prädiktor eingesetzt werden. Auf molekularer Ebene wurden einige Tests entwickelt, die eine Genexpressionsanalyse des Endometriums zur Auffindung des Implantationsfensters zulassen. Der ERA®-Test, ein Microarray-Chip, könnte vor allem bei Frauen mit rezidivierendem Implantationsversagen von Vorteil sein. Allerdings liegen zu den genetischen Parametern keine eindeutigen Ergebnisse vor. Einen potentiell wichtigen Faktor der endometrialen Rezeptivität stellt die Progesteronkonzentration am Tag der hCG-Verabreichung dar, die in der überwiegenden Zahl der Studien signifikant mit der Schwangerschaftsrate korreliert. Jedoch existiert momentan kein einheitlich festgelegter Grenzwert, der zur Beurteilung des Endometriums herangezogen werden kann.

Conclusio: Die heterogene Studienlage zu den einzelnen Parametern zur Beurteilung der endometrialen Rezeptivität lässt keine evidenzbasierte Empfehlung zu. Dafür bedarf es weiterer Forschungsarbeit.

Abstract

Background: The number of people with an unfulfilled desire to have children is rising continuously. More and more sterile couples are opting for assisted reproductive techniques. Since the birth of Louise Brown, the first test-tube baby in 1978, over eight million more children have been born using artificial insemination methods. However, after over 40 years of research, the success rate remains low at around 30 % per cycle. There is only a short window of implantation in which the endometrium is receptive to embryo transfer, so it is of great importance to find ways to assess the receptivity of the endometrium and thus improve the chances of success for ART cycles.

Methods: For this purpose, an extensive literature search was performed using the online databases PubMed and Google Scholar.

Results: Several sonographic parameters of the endometrium exist that are related to implantation and pregnancy rates, which have been shown to be significant in some studies, while other studies have failed to confirm this correlation. Endometrial ultrasound could act as a landmark predictor within ART cycles, but should not be used as the sole predictor due to controversial data. At the molecular level, some tests have been developed that allow gene expression analysis of the endometrium to find the window of implantation. The ERA® test, a microarray chip, could be particularly beneficial in women with recurrent implantation failure. However, no clear results are available on genetic parameters. A potentially important factor of endometrial receptivity is the progesterone concentration on the day of hCG administration, which correlates significantly with pregnancy rates in the vast majority of studies. Nevertheless, there is currently no uniformly established threshold value that can be used to assess endometrial receptivity.

Conclusion: The heterogeneous study situation on the individual parameters for the assessment of endometrial receptivity does not allow an evidence-based recommendation. Further research is needed for this purpose.

1 Einleitung

Noch heute ist der Wunsch nach einem Kind für einige Paare existentiell, wodurch ein unerfüllter Kinderwunsch zu starken Belastungen und einem hohen Leidensdruck führen kann. Die Fähigkeit schwanger zu werden und ein Kind zu gebären, „stellt für viele Frauen die Essenz ihrer Weiblichkeit dar“. Dadurch kann das Ausbleiben einer Schwangerschaft weitreichende soziale und psychologische Folgen nach sich ziehen (1).

Sollte die Kinderlosigkeit oder eine Adoption keine Alternative für das Paar darstellen, kann im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung versucht werden die Sterilitätsursachen zu beseitigen. Ziel einer Kinderwunschbehandlung ist es durch eine möglichst sichere und günstige Methode einen ovulatorischen Zyklus mit daraus resultierender Schwangerschaft zu erreichen. Dies wird meist durch medikamentöse Stimulation der Ovarien erreicht (1).

Bleibt die Kinderwunschbehandlung durch Medikamente erfolglos, entscheiden sich immer mehr Paare für eine künstliche Befruchtung.

In Österreich wurden im Jahr 2018 etwa 10.800 IVF-Versuche von IVF-Zentren im Rahmen des IVF-Fonds durchgeführt, das sind bereits 5,9 % mehr als im Jahr 2017.

In knapp 9.000 Versuchen fand ein Embryotransfer statt und in circa 3.000 Fällen resultierte daraus eine Schwangerschaft. Somit liegt die Erfolgsrate für In-vitro-Fertilisationen in Österreich bei etwa 33 % (2).

Im Zuge von solch assistierten Reproduktionstherapien spielt die Rezeptivität des Endometriums eine wesentliche Schlüsselrolle für die Entstehung einer gesunden Schwangerschaft und dessen erfolgreichen Erhalt (3).

Im Rahmen dieser Literaturarbeit soll auf den derzeitigen Stand der Wissenschaft in Bezug auf die Beurteilung der endometrialen Rezeptivität eingegangen werden. Unter anderem sollen sonographische, hormonelle und genetische Parameter identifiziert werden, welche die Bestimmung des optimalen Implantationsfensters für die Kinderwunschbehandlung ermöglichen und damit zur Optimierung von Behandlungsergebnissen beitragen.

Als Implantationsfenster wird der Zeitraum, in dem das Endometrium für den Embryonentransfer empfänglich ist, bezeichnet. Dieser ist auf eine kurze Periode zwischen Tag 20 und 24 des Zyklus, während der Sekretionsphase, begrenzt (4).

Die Methoden zur Bestimmung des optimalen Zeitpunkts einer Implantation werden anhand der derzeit vorhandenen Studienlage analysiert und diese anschließend nach Kosten und Nutzen evaluiert, um ein geeignetes Vorgehen für die Klinik zu finden.

1.1 Fertilität und Reproduktion

Um eine erfolgreiche Fortpflanzung zu ermöglichen, müssen mehrere Organe, die sich gegenseitig beeinflussen, zusammenarbeiten.

Dabei steht vor allem das Endometrium im Vordergrund, da sich ein Embryo nur einnisten kann, wenn die Gebärmutterschleimhaut regelrecht vorbereitet wurde (5).

Die Fähigkeit des Endometriums eine Implantation zu ermöglichen, wird als Rezeptivität bezeichnet. Die Implantation des Embryos ist ein komplexer Prozess, der den Embryo selbst und das mütterliche Endometrium involviert (6).

Physiologische Voraussetzungen für die Empfängnis ist auch die Entwicklung der männlichen Gameten, die Spermatogenese und die Entwicklung der weiblichen Keimzellen, die Oogenese, sowie die Follikelreifung, die dem Einfluss der Sexualsteroiden unterliegt (7).

Die Spermatozoen müssen durch Vagina, Zervix, Uterus und Eileiter wandern, während die befruchtete Eizelle über die Eileiter in den Uterus gelangen muss. Diese beiden Wanderungen werden durch ein endokrines Kontrollsystem reguliert. Hypothalamus und Hypophyse beeinflussen die Ovarien und diese regulieren wiederum zentrale Vorgänge über positive und negative Rückkopplungen (5).

1.1.1 Reifung und Transport der Spermien

Die männliche Gametogenese beginnt erst in der Pubertät und findet unter Einfluss der Androgene, die in den Hoden gebildet werden, statt. Aus einer männlichen Keimzelle entstehen durch die Spermatogenese vier Spermatiden, die sich zu reifen Spermien entwickeln. Die Spermienproduktion findet ab der Pubertät kontinuierlich statt, wobei Qualität und Quantität der Spermien variieren (8).

Auf dem Weg der Spermatozoen durch Zervix, Uterus und Tuben, findet eine Selektion der Spermatozoen statt. Dabei werden fehlgeformte und schlecht mobile Spermien aussortiert und von den ursprünglich 300-500 Millionen Spermien einer Ejakulation (2-6 ml), gelangen 100.000 bis 300.000 Spermien in den Zervikalkanal.

Im sauren Vaginalmilieu mit einem pH-Wert von 4-5 können Spermatozoen nur eine Stunde überleben. Im oberen Scheidendrittel liegt hingegen schon ein höherer pH-Wert von 7-8,5 durch das alkalische Zervixsekret vor, wodurch die Spermienaszension begünstigt wird.

Während der Ovulation, also dem maximalen Östrogeneinfluss, verändert sich der Zervixschleim zu einem dünnflüssigen Sekret, das zu 95 % aus Wasser besteht und dadurch optimale Bedingungen für die Penetrationsfähigkeit der Spermatozoen schafft. Die Schleimfäden fungieren als Filter für fehlgebildete Spermien, wodurch die Zahl weiter reduziert wird.

Während der Lutealphase, also unter Progesteroneinfluss, ist der Zervixschleim hingegen weniger wasserhaltig, folglich zähflüssiger und weniger durchlässig. Schon einen bis zwei Tage nach dem Eisprung sind die Spermien nicht mehr fähig den Zervixschleim zu passieren.

Die Spermatozoen können jedoch für mehrere Tage in den Krypten der Zervix überleben, welche in der Östrogenphase zu 20 % besiedelt sein können und unter Progesteroneinfluss nur zu 5 % (5, 7).

In den Tuben werden die Spermien dann weiter auf wenige hundert reduziert, sodass nur „optimale Spermien“ mit hoher Qualität übrigbleiben (5).

Auf dieser Wanderung durchlaufen die Spermien nicht nur eine Selektion, sondern auch einen Reifungsprozess, der zur Befruchtungsfähigkeit führt und als Kapazitation bezeichnet wird (7).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die wichtigsten Faktoren für den Spermatozoentransport einerseits die Motilität und große Anzahl der Spermatozoen selbst, andererseits der durchlässige Zervixschleim durch Östrogeneinfluss, die normale Transportfunktion von Vagina, Zervix, Uterus und Eileiter, sowie die Größe der Zervikalkrypten als Speicherreservoir sind (5).

Insgesamt sind die Spermien durchschnittlich zwei bis vier Tage lang befruchtungsfähig, teilweise sogar bis zu sieben Tage nach der Ejakulation. Die Befruchtungsfähigkeit der Eizelle beschränkt sich nur auf 12-24 Stunden nach der Ovulation (7).

1.1.2 Reifung und Transport der Eizellen

Bereits im Mutterleib erhält der weibliche Fetus bis zur 20.

Schwangerschaftswoche an die sechs bis sieben Millionen Keimzellen. Bis zur Geburt reduziert sich die Anzahl der Gameten auf etwa ein bis zwei Millionen durch Follikelatresie und Apoptose. Die Eizellreserve sinkt bis zur Pubertät dann auf circa 300.000, welche zur Fortpflanzung bereitstehen (9).

Nach der Pubertät werden bei der Frau keine neuen primären Oozyten mehr gebildet, im Gegensatz zum Mann, der bis ins hohe Alter immer wieder neue Spermatozyten bildet (8).

Die Oozyten, die zur Ovulation bereitstehen, befinden sich in einem Ruhestadium der ersten Reifeteilung der Meiose, welche erst kurz vor dem Eisprung abgeschlossen wird.

Die ruhenden Oozyten werden von einem einschichtigen Epithel umgeben und gemeinsam als Primärfollikel bezeichnet (7).

Diese übrig gebliebenen Eizellen unterliegen dann dem zyklischen Einfluss der Hormone. Durch die pulsatile GnRH-Freisetzung werden die Gonadotropine angeregt und FSH fördert dann die Follikelreifung. Wird das Follikel Epithel um die Eizelle mehrschichtig, spricht man vom Sekundärfollikel. Zu Beginn dieser Follikelreifungsphase wird ein dominanter Follikel aus den vorliegenden Sekundärfollikel ausgewählt und die anderen Follikel gehen zugrunde. Es entsteht ein Tertiärfollikel, der einen Durchmesser von 20 mm erreicht. Die Epithelzellen, die den Follikel auskleiden, bilden einen Eihügel, den Cumulus oophorus, in dem sich die Eizelle befindet, die von einer mukopolysaccharidhaltigen Masse umgeben ist, der Zona pellucida (7, 10).

Mit zunehmendem Reifegrad des dominanten Follikels, steigt die Östrogenproduktion durch die Granulosazellen des Ovars an, was durch negative Rückkopplung zur Hemmung der FSH-Sekretion führt. Der rasche Anstieg der Östradiolkonzentration während der späten Follikelphase fördert dann die LH-Synthese, -Speicherung und -Sekretion.

LH führt anschließend zur Luteinisierung des Follikels, was wiederum präovulatorisch Progesteron ansteigen lässt. Progesteron verstärkt die positive

Feedback-Wirkung der Östrogene, wodurch die LH-Sekretion weiter gefördert wird.

Der vollständig ausgereifte, etwa 25 mm große Follikel, der sogenannte Graaf-Follikel, ist unter ausreichender Gonadotropinwirkung bereit zur Ovulation, die durch proteolytische Enzyme und Prostaglandine ermöglicht wird. Die Ovulation findet etwa am 14. Zyklustag statt. Die gesprungene Eizelle wird nun gemeinsam mit der Follikelflüssigkeit aus dem Cumulus oophorus herausgeschwemmt (7, 10).

Zum Zeitpunkt der Ovulation stülpen sich die Fimbrien der Tube um den Cumulus oophorus, um die Eizelle aufzufangen und die Zilien schlagen das Ei rhythmisch durch die Tube Richtung Uterus. Nun besteht maximal 24 Stunden die Möglichkeit die Eizelle im ampullären Teil der Tube zu befruchten. Findet keine Befruchtung statt, geht die Eizelle zugrunde (5).

Der Vorgang der Befruchtung wird als Fertilisation bezeichnet. Dabei dringen mehrere kapazitierte Spermien durch die Corona radiata, ein Kranz aus Follikelepithelzellen, welche die Eizelle umgeben, durch freigesetzte Enzyme ein. Normalerweise penetriert nur ein Spermium die innerste Eihülle, die Zona pellucida, ebenfalls mithilfe eines Enzyms, dem Akrosin. Damit nur einem Spermium die Penetration gelingt, findet die kortikale Reaktion statt, bei der sich die Zona pellucida verhärtet und damit einen sogenannten Polyspermieblock bildet (7).

Nach der Penetration folgt die Fusion der Membranen von Spermium und Oozyte, woraufhin die Oozyte die 2. Reifeteilung beendet und der Zellkern zum Pronukleus wird. Der Spermienkopf wird zum männlichen Pronukleus. Beide Vorkerne können nun zu einer Zelle mit 46 Chromosomen fusionieren, der Zygote (7).

Die befruchtete Zygote wird anschließend unter weiterer Teilung durch den Isthmus transportiert, wo sie drei Tage nach der Konzeption das Cavum uteri erreicht und sich bereits mindestens im 8-Zell-Stadium befindet. Der Embryo kann sich nur in die Gebärmutterschleimhaut einnisten, wenn diese zuvor durch Hormonstimulation aufgebaut und vorbereitet wurde (5).

Daher spielt das Endometrium eine wichtige Rolle für die Implantationsfähigkeit.

1.1.3 Die Rolle des Endometriums

Das Endometrium kann in drei verschiedene Lagen eingeteilt werden: die Basalzone, die ans Myometrium grenzt, die darauffolgende Intermediärzone und die Compacta, die unterhalb der Endometriumoberfläche liegt. Diese Schichten durchlaufen während dem Menstruationszyklus verschiedene histologische Umbauprozesse (11).

Während der Proliferationsphase ist das Endometrium nur bis zu 2 mm dick mit engen, gerade verlaufenden Drüsen und ohne Spiralarterien. Das Stroma ist in dieser Phase aufgelockert und enthält Spindelzellen. Unter dem Einfluss von Östrogen wird das Endometrium dann aufgebaut und die Basalzellschicht proliferiert, um die Epithelzellschicht zu regenerieren. Die Basalzone selbst unterliegt während dem Zyklus nur einem geringen Wandel und bleibt während der Blutung erhalten. Die mitotische Aktivität der Stroma- und Drüsenzellen nimmt zu.

Richtung Zyklusmitte beginnt eine glanduläre Hyperplasie, die Drüsen fangen an sich zu schlängeln und werden von einem hoch zylindrischen, mehrreihigen Epithel ausgekleidet.

Das Endometrium erreicht dabei eine Dicke von bis zu 6 mm und durch das auftretende Stromaödem, nimmt auch das Stroma an Dicke zu und Spiralarterien entwickeln sich (10, 11).

Findet nach der Ovulation keine Befruchtung statt, so atresiert der Corpus luteum und die Progesteronkonzentration sinkt deutlich ab, wodurch eine Entzugsblutung ausgelöst wird. Der Gelbkörper vernarbt dann durch Bindegewebszellen zum Corpus albicans.

Während der Menstruationsblutung kommt es zur Demarkation der oberflächlichen Schleimhautschichten, die abgestoßen werden. Die Basalis bleibt allerdings intakt. Durch Prostaglandine, die sich im Endometrium anlagern, wird eine Vasokonstriktion der Arteriolen ausgelöst, wodurch die obere Endometriumhälfte ungenügend durchblutet wird. Dilatieren die Arteriolen wieder, beginnt die Blutung. Danach folgt wieder eine Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation, um den Blutverlust gering zu halten und bereits am 2. Zyklustag erfolgt eine Reepithelisierung, wie oben beschrieben (10, 11).

Tritt jedoch eine Schwangerschaft ein, vergrößert sich das Corpus luteum zum Corpus luteum graviditatis. Das hCG, das vom Trophoblasten gebildet wird, regt das Corpus luteum graviditatis zur Bildung von Progesteron an. Durch den Progesteroneinfluss kommt es zur Umwandlung des Endometriums in ein sekretorisches Epithel, damit die Schwangerschaft aufrechterhalten werden kann. Die auf die Schwangerschaft vorbereitete Funktionalis des Endometriums wird als Dezidua bezeichnet. Man unterteilt sie in drei Schichten: Dezidua basalis zwischen Keimanlage und Myometrium, die Dezidua capsularis ist zum Cavum uteri gerichtet und überzieht den Keim und die Dezidua parietalis kleidet das Uteruscavum außerhalb der Implantationsstelle aus. Dezidua capsularis und parietalis verschmelzen dann bei fortgeschrittener Schwangerschaft und das Uteruscavum obliteriert (7).

Von der Dezidualisierung ist vor allem das Stroma betroffen: Die Stromazellen werden größer und lagern Glykogen und Fett ein. Es bildet sich eine extrazelluläre Matrix und immunkompetente Zellen wandern in das Endometrium ein (5).

Das Endometrium unterliegt während dem Menstruationszyklus also starken Veränderungen und spielt auch eine essenzielle Rolle bei der Implantation des Embryos.

Da sich nicht alle transferierten Embryonen in das Endometrium einnisten, konnte man feststellen, dass die endometriale Rezeptivität eine wichtige Komponente der Implantationsfähigkeit darstellt. Die besten Implantationserfolge konnten erzielt werden, wenn das Alter des Embryos mit dem Tag der „Pseudoschwangerschaft“ der Empfängerin übereinstimmten. Als optimales Implantationsfenster werden etwa sechs Tage während der Lutealphase angesehen (12).

1.1.4 Implantation und Schwangerschaft

Wie oben erwähnt, entwickelt sich die Zygote bereits auf ihrem Weg durch die Tube. 30 Stunden nach der Befruchtung teilt sie sich das erste Mal in zwei Blastomere, die sich wiederum weiter teilen (7).

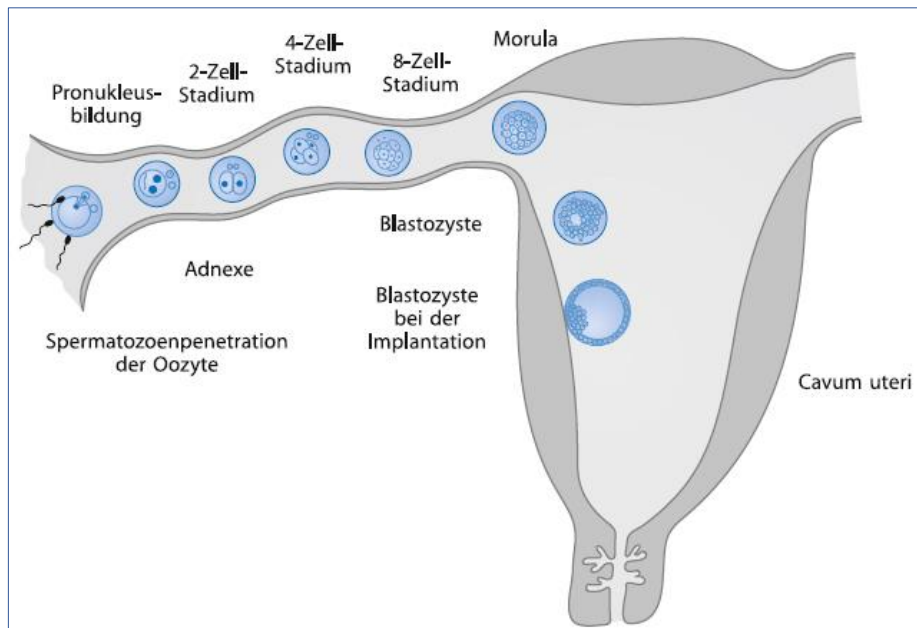


Abbildung 1: Wanderung der Zygote durch die Tube bis zur Implantation ins Endometrium (5).
Übernommen von Krieg J., Hornung D., Kiesel L., 2013, S. 75.

Nach 3 Tagen wird der Zellhaufen als Morula bezeichnet und besteht bereits aus 32 Zellen.

Anschließend lagert sich am vierten Tag Flüssigkeit in die Morula ein, man spricht von einer Blastozyste, wodurch eine Höhle mit zwei abgrenzbaren Zellhaufen entsteht: zentral befindet sich der Embryoblast, aus dem der Embryo entsteht und außen entsteht der Trophoblast, der sich zu Plazenta und Chorion entwickelt.

Am 5. und 6. Tag legt sich die Blastozyste nach Auflösen der Zona pellucida mit ihrem embryonalen Pol an das Endometrium.

Der Trophoblast differenziert sich in einen äußeren dickeren Synzytiotrophoblasten ohne erkennbare Zellgrenzen und in einen inneren teilungsaktiven Zytotrophoblasten mit erhaltenen Zellmembranen. Die im Zytotrophoblasten gebildeten Zellen wandern in den Synzytiotrophoblasten, um zu verschmelzen (7).

Die Implantation in die Dezidua findet zwischen 7. und 12. Tag, meist im oberen Bereich der Uterushinterwand, statt. Der Keimling wird zuerst histiotroph durch den Zerfall von Deziduazellen ernährt und ab dem 9. Tag hämatotroph durch mütterliches Blut aus arrodieren Kapillaren des Endometriums, das sich in Lakunen befindet. Ab diesem Zeitpunkt lässt sich die Schwangerschaft durch hCG-Nachweis im Blut feststellen (7).

Ab dem 8. Tag bildet sich zwischen Embryo- und Trophoblast die Amnionhöhle aus und der Embryoblast entwickelt sich zur zweiblättrigen Keimscheibe aus Ekto- und Entoderm, das dazwischenliegende Mesoderm entwickelt sich erst um den 13. Tag.

Die Implantation ist mit Tag zehn vollständig abgeschlossen, wenn der Keim dicht unter der Dezidua liegt. Bis zum 12. Tag wird der Epitheldefekt, der bei der Einnistung entstanden ist, epithelialisiert.

Nun kann sich die Plazenta entwickeln, die bis zur 14. Schwangerschaftswoche ihre endgültige Struktur erreicht. Der fetale Teil der Plazenta wird durch das Chorion, das den Keim ummantelt, gebildet und der mütterliche Anteil der Plazenta wird durch das Endometrium gebildet. Zwischen Chorion und Dezidua befindet sich der intervillöse Raum, der mit maternalem Blut gefüllt ist, welches aus etwa 70 Spiralarterien der Dezidua basalis eintritt. Im intervillösen Raum findet der Gas- und Stoffaustausch mit dem fetalen Blut statt. Die Vena umbilicalis versorgt den Fetus mit Sauerstoff und Nährstoffen und über zwei Umbilikalarterien gelangt das sauerstoffarme und mit Abbauprodukten beladene Blut zurück und wird über die Venen der Dezidua wieder in den mütterlichen Kreislauf gebracht. Auf diese Art und Weise kann der Fetus mit den notwendigen Stoffen versorgt werden und sich entwickeln (7).

Bei der Vorbereitung auf eine Schwangerschaft sind also zahlreiche Prozesse involviert.

Da die Fortpflanzung von so vielen Faktoren abhängt, kann einer dieser Vorgänge auch gestört sein, worauf im folgenden Kapitel eingegangen wird.

1.2 Sterilität

Die *American Society of Reproductive Medicine* definiert den Begriff Sterilität als eine anhaltende Infertilität. Eine Infertilität liegt vor, wenn nach 12 Monaten regelmäßigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr keine Schwangerschaft eintritt. Die Störung der Fortpflanzungsfähigkeit kann auf einen oder auf beide Partner zurückzuführen sein (13).

Die Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft hängt von verschiedenen Faktoren, wie dem Alter der Frau, der Funktion der Eileiter und der Spermien, sowie von der Anzahl der Kohabitationen, ab.

Bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr werden 92% der Frauen im Alter zwischen 19 und 26 Jahren nach einem Jahr und 98% der Frauen in dieser Altersgruppe nach zwei Jahren schwanger (14).

Man unterscheidet eine primäre Sterilität, bei der es noch zu keiner Schwangerschaft kam, von einer sekundären Sterilität, bei der bereits eine Schwangerschaft vorlag, unabhängig davon, ob eine Geburt, Fehlgeburt oder Extrauterin gravidität stattgefunden hat (15).

Häufiger liegt eine sekundäre Sterilität zugrunde, die oft auf abgelaufene Infektionen des Reproduktionstraktes zurückzuführen ist (16).

Die Prävalenz der ungewollten Kinderlosigkeit wird je nach Literatur zwischen 10 und 20 % angegeben, wobei die Tendenz zuletzt steigend ist. Dies ist einerseits auf den späteren Kinderwunsch, bedingt durch längere Ausbildungszeiten, und Berufstätigkeit der Frau zurückzuführen. Auf der anderen Seite werden verschiedene Umwelteinflüsse, wie etwa die Schadstoffbelastung als Ursache der Unfruchtbarkeit herangezogen. Außerdem können Faktoren, welche die Sterilität begünstigen, wie etwa Entzündungen, bei späterem Kinderwunsch über eine längere Zeitspanne wirken und auch die Eizellreserven der Ovarien nehmen mit steigendem Alter ab (1, 15).

Laut einem Review von Borgh et Wyns beginnt die weibliche Fertilität bereits zwischen dem 25.-30. Lebensjahr abzunehmen und das durchschnittliche Alter der letzten Geburt durch natürliche Fertilität beträgt 40 Jahre (16).

Nicht immer ist es möglich Aussagen über die exakte prozentuelle Ursachenverteilung zu tätigen, da in einigen Fällen Konzeptionshindernisse bei beiden Partnern auftreten und die epidemiologischen Studien begrenzt vorhanden sind. Man nimmt an, dass die Sterilitätsursachen bei der Frau zu 30 % ovariell und zu 30 % tubar sind. In jeweils 5 % handelt es sich um eine uterine, zervikale oder vaginale Sterilität und zwischen 10-30 % sind durch psychische Probleme verursacht. Etwa 15 % der Sterilitätsfälle sind auf extragenitale Ursachen (immunologisch, idiopathisch) zurückzuführen (1, 15).

1.2.1 Ovarielle Sterilität

Für die erfolgreiche Reproduktion benötigt die Frau eine gesunde Ovarialfunktion, die von Hypothalamus und Hypophyse, sowie vom Uterus und den Ovarien selbst abhängt. Voraussetzung der Fertilität ist also das komplexe Zusammenspiel mehrerer, sich gegenseitig beeinflussender Organe (9).

Dementsprechend wird die Ovarialinsuffizienz laut WHO in sieben verschiedene Gruppen eingeteilt (Abb. 2), die nach einem bestimmten Algorithmus (Abb. 3) durch Hormonparameter diagnostiziert werden können (17).

Gruppeneinteilung nach WHO	Diagnose	Hormonparameter
I	Hypothalamisch-hypophysäre Unterfunktion	Hochgradiger Östrogenmangel, Normoprolaktinämie
II	Hypothalamisch-hypophysäre Dysfunktion	Bis auf Progesteron normale Hormonparameter
III	Primäre Ovarialinsuffizienz	Erhöhte FSH-Werte, normale Prolaktinspiegel
IV	Kongenitale oder erworbene Anomalien im Genitaltrakt, des Endometriums, des Uterus oder der Vagina	Normale Hormonparameter, Störungen mit negativem Östrogentest
V	Hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz	Nachweisbarer Tumor der Hypophyse (Prolaktinom)
VI	Hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz	Kein nachweisbarer Tumor, funktionell oder medikamentös induziert
VII	Hypothalamisch-hypophysäre Störungen	Im Gegensatz zu den Gruppen I und II werden die Störungen der Gruppe VII durch Tumoren ohne Hyperprolaktinämie hervorgerufen

Abbildung 2: WHO-Einteilung der Ovarialinsuffizienzen (17).
 Übernommen von Krieg, J., Bäckert-Sifeddine, I.-T., Kiesel, L., 2013, S. 118.

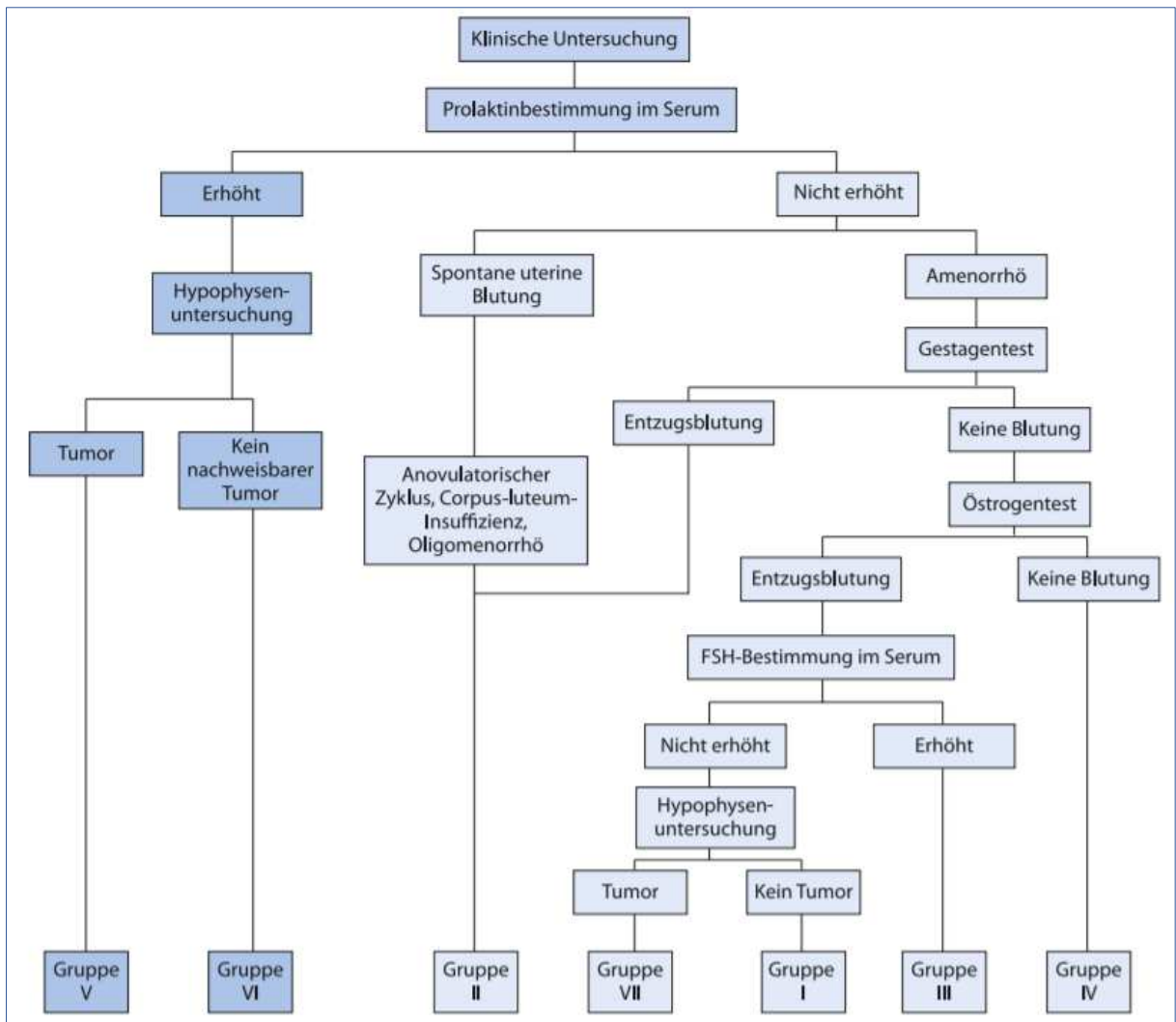


Abbildung 3: Diagnostisches Vorgehen bei Ovarialinsuffizienz nach WHO (17).
Übernommen von Krieg, J., Bäckert-Sifeddine, I.-T., Kiesel, L., 2013, S. 119.

1.2.1.1 Hypothalamisch-hypophysäre Unterfunktion (Gruppe I)

Die Gruppe I der WHO Klassifikation entspricht der hypothalamisch-hypophysären Ovarialinsuffizienz, bei der ungenügend GnRH ausgeschüttet wird und somit vermindert LH und FSH freigesetzt werden (15). Dadurch besteht keine endogene Östrogenproduktion. Es liegt also ein hypogonadotroper Hypogonadismus vor (1).

In Folge kann sich eine Amenorrhö, anovulatorische Zyklen oder eine Corpus-luteum-Insuffizienz entwickeln (15).

Eine häufige Ursache für die verminderte GnRH-Produktion ist eine starke psychische Belastung durch Stress. Auch starke physische Belastungen, wie

Hochleistungssport, die in weiterer Folge zu Untergewicht führen, können ebenso wie eine Anorexia nervosa zu hypothalamischen Ovarialinsuffizienzen führen. Denn für eine intakte GnRH-Sekretion ist eine Mindestfettmasse von 22 % des Körpergewichts erforderlich, das entspricht einem BMI von über 19 (17).

Das Kallmann-Syndrom oder eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz sind weitere mögliche Ursachen für eine hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz (15).

1.2.1.2 Hypothalamisch-hypophysäre Dysfunktion (Gruppe II)

Bei der zweiten Gruppe ist die hypothalamisch-hypophysäre Steuerung gestört. Hier ist die endogene Östradiolsekretion allerdings normal (1).

Es handelt sich also um eine normogonadotrope normoprolaktinämische Ovarialinsuffizienz, dessen Ursache vermutlich eine Störung der pulsatilen GnRH-Ausschüttung ist (15).

Die häufigste Ursache dieser Gruppe ist das polyzystische Ovarialsyndrom, bei der eine Hyperandrogenämie im Vordergrund steht. Vom PCOS sind etwa drei bis fünf Prozent der Allgemeinbevölkerung betroffen (1).

Bei der Gruppe VII handelt es sich ebenfalls um eine hypophysäre-hypothalamische Störung, allerdings liegt hier ein Tumor zugrunde, wodurch auch neurologische Symptome hinzukommen können (15).

1.2.1.3 Primäre Ovarialinsuffizienz (Gruppe III)

Die primäre Ovarialinsuffizienz, die sich durch eine Störung im Ovar selbst auszeichnet, wird zur Gruppe III gezählt. Ursächlich für die Unfähigkeit der Ovarien auf Gonadotropine zu reagieren, können beispielsweise Chromosomenanomalien, wie das Ullrich-Turner-Syndrom, oder eine Ovarialagenese sein. Die Ovarialinsuffizienz kann außerdem durch exogene Noxen, wie Chemo- oder Radiotherapie, aber auch durch Nikotinkonsum, Autoimmunerkrankungen oder Virusinfektionen herbeigeführt werden. Die Hypophyse versucht dann durch vermehrte LH- und FSH-Produktion den

niedrigen Östradiolspiegel zu kompensieren, es liegt also eine hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz vor (17).

1.2.1.4 Gruppe IV-VI

Die Gruppe IV zeichnet sich, wie in Abb. 1 erwähnt, durch anatomische Fehlbildungen aus, bei denen die Hormonparameter im Normbereich liegen. Diese Anomalien können sowohl angeboren als auch erworben sein (17).

Des Weiteren gibt es hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienzen, wobei zu unterscheiden ist, ob ein Tumor der Hypophyse zugrunde liegt (Gruppe V) oder nicht (Gruppe VI) (15).

In beiden Fällen führt der Überschuss des Prolaktins zur Hemmung der Dopaminproduktion, was folglich die GnRH-Freisetzung hemmt und in weiterer Folge zur Follikelreifungsstörung durch ungenügend FSH führt.

Neben dem Prolaktin produzierenden Hypophysentumor gibt es etliche weitere Ursachen für eine hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz.

Andere hypophysäre Störungen, die zugrunde liegen können, sind Morbus Cushing, Entzündungen oder Bestrahlungen der Hypophyse.

Die Hyperprolaktinämie kann auch durch eine Enzephalitis, eine primäre Hypothyreose oder ein Empty-sella-Syndrom ausgelöst werden, sowie durch psychiatrische Erkrankungen, Medikamente oder eine Niereninsuffizienz (17).

Neben den Ovarien können auch die Tuben die Ursache einer zugrunde liegenden Sterilität darstellen.

1.2.2 Tubare Sterilität

Die häufigsten tubaren Sterilitätsursachen sind Adnexitiden und Endometriose. Entzündungen der Eileiter werden in den meisten Fällen durch Chlamydien ausgelöst, können aber auch durch Gonorrhö, Lues oder Urogenitaltuberkulose verursacht sein, was in den Industrieländern jedoch seltener vorkommt. Die Entzündungen führen dann zu Veränderungen des Tubenepithels, sowie zu Verwachsungen des Tubenlumens, wodurch die Eileiter eingeschränkt oder gar

nicht mehr durchgängig sind und damit den Eizelltransport behindern. Auch Verwachsungen der Tuben mit der Umgebung sind möglich. Solche Adhäsionen schränken dann die Beweglichkeit der Tuben ein, sodass die Eizellen nicht mehr aufgenommen werden können (15).

Endometriose ist eine benigne chronische Erkrankung, bei der es zur Verschleppung von Endometrium-ähnlichen Gewebe außerhalb des Uterus kommt. Neueste Studien weisen darauf hin, dass möglicherweise in bis zu 50 % eine Endometriose für die Sterilität verantwortlich ist (18).

Man vermutet, dass 6-8 % aller Frauen im reproduktionsfähigen Alter eine Endometriose aufweisen (19).

Die Endometriose kann einerseits die Eizellqualität beeinträchtigen, wenn sie im Ovar lokalisiert ist und andererseits die Tubenfunktion einschränken, zum Tubenverschluss oder Adhäsionen führen (15).

1.2.3 Uterine Sterilität

Zu den uterinen Sterilitätsursachen zählen anatomische Fehlbildungen, Myome und Synechien.

Die anatomischen Fehlbildungen, wie beispielsweise ein Uterus bicornis oder eine Hypoplasie des Uterus, stellen zwar per se kein Konzeptionshindernis dar, aber es kommt bei Vorliegen von Fehlbildungen häufig zu Fehlgeburten.

Myome können zur Beeinträchtigung des Endometriumaufbaues oder zur Verlegung beziehungsweise zur Kompression des Tubenlumens führen.

Bei Synechien handelt es sich um Verwachsungen innerhalb des Cavums, die sich nach Infektionen oder wiederholten Curettagen ausbilden können (15).

1.2.4 Zervikale Sterilität

Auch hier können anatomische Ursachen zugrunde liegen, wie etwa alte Zervixrisse, Veränderungen durch lokale Entzündungen oder Veränderungen nach Konisationen. Diese Veränderungen können folglich die Spermienaszension behindern.

Wie im Kapitel 1.1.1 Reifung und Transport der Spermien bereits erwähnt, spielt auch der Zervixschleim eine wichtige Rolle bei der Reproduktionsfähigkeit. Ist der Zervixfaktor gestört, kann dies ebenfalls zu Sterilität führen. Von einer Störung des Zervixfaktors wird gesprochen, wenn sich der Zervixschleim nicht in ein dünnflüssiges Sekret wandelt, zum Beispiel durch Östrogenmangel. Ein Östrogenmangel wirkt sich außerdem nicht nur negativ auf die Zervixschleimhaut aus, sondern auch auf die Kapazitation der Spermien, da dieser Vorgang durch Östrogene normalerweise gefördert werden würde.

Auch eine Spermaimmunität ist möglich. Das bedeutet, dass die Spermien an der Aszension durch Antikörper im Zervixschleim behindert werden (15).

1.2.5 Vaginale Sterilität

Zu den Ursachen der vaginalen Sterilität zählen Fehlbildungen, posttraumatische Stenosen, Entzündungen oder funktionelle Anomalien, welche die Kohabitation erschweren oder diese sogar unmöglich machen (15).

1.2.6 Extragenitale Sterilität

Jegliche Faktoren, die im komplexen Fortpflanzungssystem involviert sind, können gestört sein. Eine Schilddrüsenüberfunktion kann ebenso wie eine Schilddrüsenunterfunktion zur Sterilität beitragen.

Auch Diabetes mellitus und Nebennierenrindenstörungen, wie Morbus Cushing und Morbus Addison können ursächlich für eine Sterilität der Frau sein, wenn auch eher selten.

Des Weiteren kann die Fertilität auch durch schwere Erkrankungen, die Einnahme bestimmter Medikamente oder Drogen-, Alkohol- und Nikotinabusus negativ beeinflusst werden (15).

1.2.7 Psychische Sterilität

Hierbei wird zwischen symptomatischer und asymptomatischer psychogener Sterilität unterschieden.

Bei symptomatischer psychischer Sterilität liegen psychische Konflikte zugrunde, die über endokrine und neurovegetative Vorgänge zu Sexualstörungen, Anovulationen oder Amenorrhö führen.

Bei der asymptomatischen psychischen Sterilität kann keine andere Ursache im Zuge der Sterilitätsdiagnostik gefunden werden, es handelt sich also um die idiopathische Sterilität. Durch eine psychosomatisch orientierte Anamnese könnten Konflikte, wie Unsicherheit gegenüber einer Schwangerschaft, aufgedeckt werden (15).

1.2.8 Behandlungsmöglichkeiten der verschiedenen Sterilitätsursachen

Je nachdem, durch welche Störung die Unfruchtbarkeit bedingt ist, können Frauen mit Kinderwunsch medikamentös oder operativ therapiert werden. Es wird versucht die zugrunde liegende Ursache individuell zu behandeln und mit wenig invasiven Methoden zu beginnen (15).

Bei den Kinderwunschbehandlungen stehen mit bis zu 40 % die ovariellen Funktionsstörungen im Vordergrund (1).

Bei Hormonmangel, wie zum Beispiel bei der primären Ovarialinsuffizienz, wo ein Östrogenmangel vorliegt, wird mittels kombinierter Östrogen-, Gestagensubstitution als Zweiphasenpräparat entsprechend dem normalen Zyklus therapiert (17).

Eine Östrogensubstitution kann auch bei gestörter Zervixsekretion hilfreich sein. Soll die Follikelreifung stimuliert werden, gibt es Substanzen mit antiöstrogener Wirkung, die zur Follikelreifung und Ovulation führen. Dazu zählen zum Beispiel Clomifen, Tamoxifen oder Cyclofenil. Die zuvor genannten Medikamente werden zu Zyklusbeginn eingenommen und werden bei Corpus-luteum-Insuffizienz, anovulatorischen Zyklen oder normogonadotroper Amenorrhö angewandt. Wenn die Therapie mit antiöstrogen wirksamen Substanzen nicht erfolgreich ist, können Gonadotropine, wie HMG zur Stimulation der Eierstöcke eingesetzt werden.

Bei hypothalamischer Amenorrhö können GnRH-Analoga zur Anwendung kommen (15).

Liegt eine hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz vor, muss der Prolaktinspiegel normalisiert werden, was unter anderem durch Dopaminagonisten erreicht werden kann. Tumore erfordern eine neurochirurgische Behandlung, sofern dies möglich ist. Möglicherweise ist bei bestimmten Karzinomen auch eine Radiatio oder Chemotherapie notwendig (17).

Bei Entzündungen ist entweder eine lokale oder eine systemische medikamentöse Therapie notwendig.

Operativ wird bei einigen uterinen und vaginalen Sterilitätsursachen behandelt. Wenn möglich, werden Myome und Synechien laparoskopisch oder hysteroskopisch entfernt und Uterus- und Vaginalfehlbildungen operativ korrigiert (15).

Auch bei der tubaren Sterilität bleibt die Operation, trotz der steigenden Zahlen an In-vitro-Fertilisationen, eine mögliche Behandlungsmethode (20).

Hierbei werden beispielsweise laparoskopisch etwaige Adhäsionen entfernt und verschlossene Tubenabschnitte können rezisiert und neu miteinander verbunden werden (15).

Die Erfolgsrate bei Eingriffen an der Tube liegt zwischen 9 % bei schweren Krankheiten der Tube bis zu 69 % bei mildereren Störungen. Aufgrund der Gefahr von intraoperativen Komplikationen, sollte die Wirksamkeit der Operation gegenüber alternativen Behandlungsmethoden, wie IVF, abgewogen werden (20).

Patientinnen mit psychischen Erkrankungen, wie Anorexia nervosa, sollten eine Psychotherapie erhalten und es sollte eine Normalisierung des Gewichtes und somit auch eine Normalisierung des Zyklus erreicht werden (17).

Die psychosomatische Behandlung kann auch Behandlungspausen beinhalten, um den Druck auf die Frau zu reduzieren.

Jegliche Störungen des endokrinen Systems, die zur Sterilität beitragen könnten, sollten aus dem Weg geräumt werden. Auch eine gestörte Schilddrüsenfunktion muss daher adäquat behandelt werden (15).

Einige Paare mit unerfülltem Kinderwunsch entscheiden sich für Verfahren der Fortpflanzungsmedizin, wie der Befruchtung von Eizellen außerhalb des Körpers (IVF) oder der Spermieninjektion in die Eizelle (ICSI) (21).

1.3 Assistierte Reproduktionsmedizin

Die Zahl der Paare mit unerfülltem Kinderwunsch, der zu starken Belastungen führen kann, steigt einerseits durch Störungen des Fortpflanzungssystems selbst, andererseits durch längere Ausbildungszeiten und den Aufschub der Familienplanung ins höhere Alter.

Für diese Paare bietet sich die Fortpflanzungsmedizin an (21).

„Unter assistierter Reproduktion versteht man alle Maßnahmen, die über die Zyklusoptimierung hinausgehen, wie die In-vitro-Fertilisation (IVF) und die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI).“ (1)

In Deutschland kommen heutzutage bereits 3 % aller Kinder durch assistierte Fortpflanzung auf die Welt. Jedoch bleiben auch nach Kinderwunschbehandlung einige Paare noch kinderlos, da IVF und ICSI nicht immer ausreichend sind, wenn die Anzahl und Qualität der Spermien oder Eizellen sehr stark eingeschränkt sind, wenn keine reproduktionsfähigen Gameten produziert werden können oder keine Schwangerschaft ausgetragen werden kann (21).

1.3.1 IVF

Als In-vitro-Fertilisation wird die Befruchtung von Eizellen außerhalb des Körpers zur Entstehung einer Schwangerschaft bezeichnet.

Diese war 1978 mit der Geburt von Louise Brown in England das erste Mal erfolgreich. Dieser Erfolg ist dem Gynäkologen Patrick Steptoe und dem Physiologen Robert Edwards zu verdanken (1).

Seit der Geburt von Louise Brown wurden über acht Millionen weitere Kinder geboren, die durch IVF oder andere Methoden der ART gezeugt wurden (22).

Die Grundlagenforschung begann bereits 1878, als die ersten Experimente zur IVF gemacht wurden. Die 1950er und 60er Jahre werden auch als das „goldene Zeitalter“ der IVF bezeichnet, da zu dieser Zeit die Spermienkapazität entdeckt und die ersten erfolgreichen Versuche an einigen Säugetieren durchgeführt wurden (23).

Weltweit steigt die Anzahl der ART-Zyklen durch den globalen Trend des späteren Kinderwunsches und besseren Erfolgsraten der IVF immer weiter an. Der IVF-Dienstleistungsmarkt erzielte 2017 einen Umsatz von 10,5 Milliarden US-Dollar. Die Daten der globalen ART-Registrierungsberichte bestätigen, dass die Anzahl der ART-Zyklen weiterhin steigen wird und mit einem jährlichen Wachstum des Marktes um fast 10 %, ist anzunehmen, dass mit 2025 bereits 22,5 Milliarden US-Dollar erwirtschaftet werden könnten (22).

Auch in Österreich stieg die Anzahl der durchgeführten IVF-Versuche an spezialisierten Zentren in den letzten Jahren massiv an. Die unten angeführte Grafik verdeutlicht den Anstieg der Versuchsanzahl im Rahmen des IVF-Fonds (2).

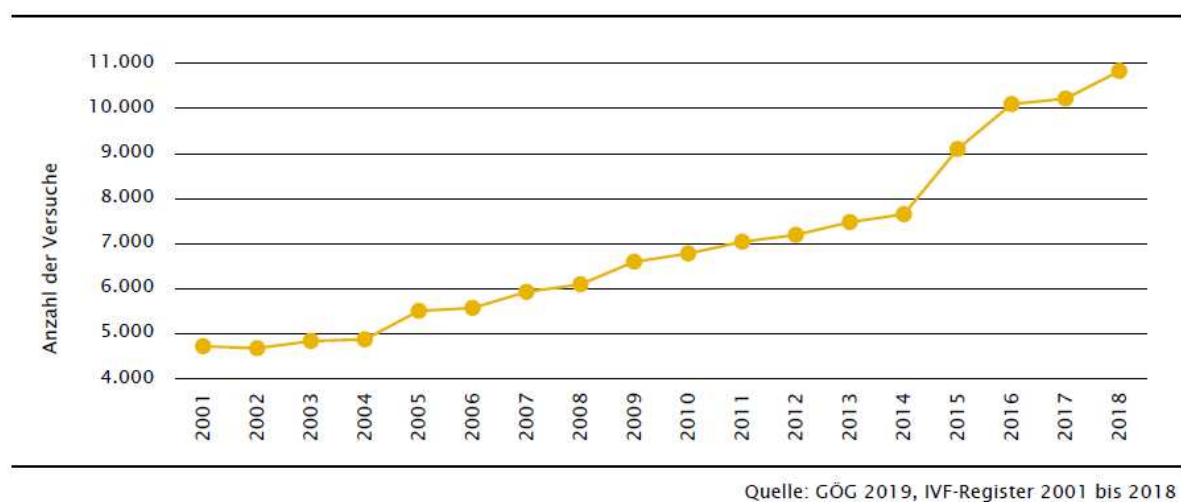


Abbildung 4: IVF-Versuche in Österreich zwischen 2001-2018 (2).
Übernommen von Kern, R., 2019, S.25.

1.3.1.1 Indikationen

Österreichische Daten zeigen, dass die Indikation für die Durchführung einer IVF in über 50 % ausschließlich beim Mann besteht, in etwa 14 % ausschließlich die Frau und in den restlichen Fällen beide Partner betrifft (2).

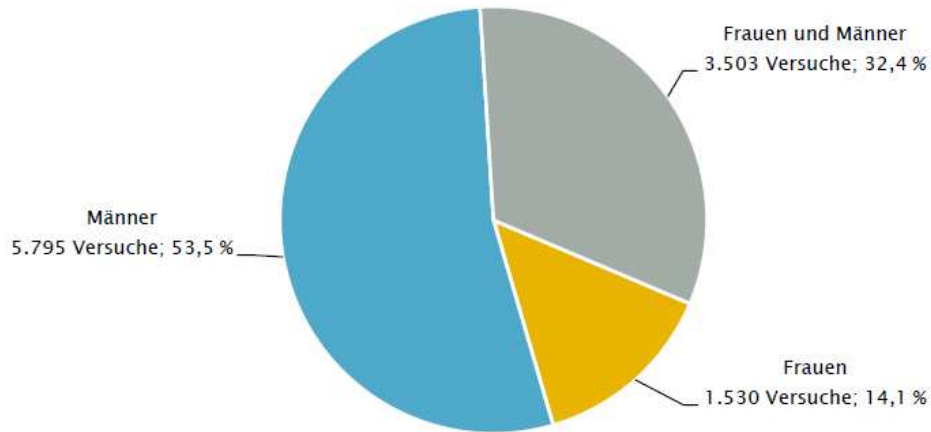


Abbildung 5: Indikationen IVF-Fond Österreich (2).
Übernommen von Kern, R., 2019, S. 9.

Indikationen zur In-vitro-Fertilisation sind Störungen der Spermienqualität, nicht korrigierbare Störungen der Tuben, Endometriose Grad III und IV, nach erfolgloser hormoneller Stimulationsbehandlung und idiopathische Sterilitätsformen (14).

Die ART stellt außerdem die einzige Möglichkeit bei erfolgloser Behandlung des PCOS dar (1).

Im Rahmen des österreichischen IVF-Fonds stellt das PCO-Syndrom die häufigste Indikation bei der Frau zur Durchführung der IVF dar. Darauf folgt der Tubenfaktor und anschließend die Endometriose (2).

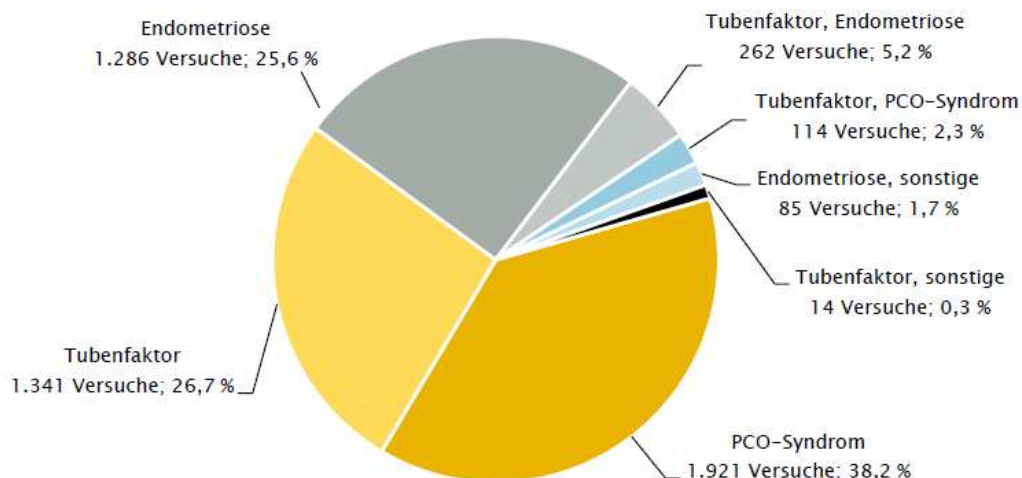


Abbildung 6: IVF-Fond-Indikationen bei der Frau (2).
Übernommen von Kern, R., 2019, S. 9.

Mittlerweile steigt auch die Nachfrage nach IVF von gesunden, fertilen Pärchen, die die Übertragung von genetisch vererbten Krankheiten verhindern möchten. Die Pränataldiagnostik ermöglicht es auch rezessiv vererbte Erkrankungen bei Paaren ohne bekannte Familienanamnese zu erkennen (22).

1.3.1.2 Durchführung

Die Phasen der IVF bestehen aus kontrollierter ovarieller Stimulation, anschließender ultraschallgezielter Follikelpunktion, In-vitro-Kultivierung und abschließendem Embryonentransfer.

Zuerst erfolgt die kontrollierte ovarielle Hyperstimulation, um mehrere Eizellen aus den sprungreifen Follikeln entnehmen zu können (15).

Das Konzept der ovariellen Hyperstimulation mit Gonadotropinen wurde erstmals 1957 von Fowler und Edwards in Mäusen studiert und seit den 1980er Jahren werden GnRH-Analoga für die kontrollierte ovarielle Hyperstimulation verwendet. Heute werden zwei unterschiedliche Typen der Analoga in den ART Protokollen eingesetzt:

Die kontinuierliche Verabreichung von GnRH-Agonisten führt initial zur LH- und FSH-Hypersekretion (flare-up) und nach etwa 10 Tagen kommt es zur Suppression der LH- und FSH-Sekretion durch Aufbrauchen der Gonadotropinreserven der Hypophyse, wodurch eine künstliche, jedoch reversible Menopause erzeugt wird.

Als Alternative werden GnRH-Antagonisten verwendet, die durch sofortige Bindung an den Rezeptor der Hypophyse die Gonadotropinsekretion ohne initiale Hypersekretion supprimieren, wodurch die Verwendung als physiologischer betrachtet wird.

Wird die Downregulation mit einem GnRH-Agonist in der Luteal- oder Follikelphase des letzten Menstruationszyklus begonnen, spricht man vom „langen Protokoll“.

Beim „kurzen Protokoll“ wird das Analogon von Tag 1 bis zur Ovulationsinduktion mit hCG verabreicht. Es existiert auch ein „ultrakurzes Protokoll“, wobei nur 3 Dosen des Agonisten an Tag 2, 3 und 4 verabreicht werden (24).

Während der Follikelstimulation wird das Wachstum regelmäßig sonographisch kontrolliert und bei einer bestimmten Größe des Follikels, kann die Ovulation mittels hCG ausgelöst werden.

Anschließend erfolgt die Follikelpunktion unter transvaginalem Ultraschall zur Gewinnung der Eizellen. Dabei wird der Inhalt mehrerer Follikel abgesaugt und mit Hilfe eines Mikroskops wird nach reifen Eizellen gesucht, welche in Kulturschalen in ein spezielles Medium eingebracht und im Brutschrank gelagert werden.

Nach einer Inkubationszeit von drei bis sechs Stunden werden aufbereitete Spermien dem Kulturmedium beigemischt. Nach weiteren 16-20 Stunden wird unter dem Mikroskop untersucht, ob sich Vorkerne in den Eizellen gebildet haben. Wurden Eizellen befruchtet, werden sie in ein frisches Medium übertragen und können sich zu Embryonen weiterentwickeln (15).

In der nachfolgenden Abbildung 7 wird diese Entwicklung sichtbar.

Im ersten Bild erkennt man das Vorkernstadium mit dem kleineren weiblichen und dem größeren männlichen Vorkern innerhalb des Eizellplasmas. Im zweiten Bild hat sich der Embryo bereits zu zwei gleich großen Blastomeren geteilt und das dritte Bild zeigt das 8-Zell-Stadium, wobei in jeder Blastomere ein Zellkern zu sehen ist. Das Embryo ist hierbei immer von der Zona pellucida umgeben (1).



*Abbildung 7: In-vitro Entwicklung des Embryos (1).
Übernommen von Beyer, D. A., Amari, F., Ludwig, A. K., Ludwig, M., Felberbaum, R. E., Diedrich, K., 2013, S. 183.*

Der Embryonentransfer erfolgt typischerweise am 5. Tag im Morulastadium mit einem dünnen Katheter unter sterilen Bedingungen.

Wurde der Transfer vollbracht, erhält die Frau hCG oder Progesteron zur Unterstützung der Gelbkörperphase und der Implantation. Die übrigen Eizellen

können eingefroren asserviert werden, um sie nach dem Auftauen in einem späteren Zyklus zu transferieren (15).

1.3.1.3 Kryokonservierung

Das elektive Einfrieren von Eizellen, um die Fruchtbarkeit zu erhalten, ist mittlerweile fester Bestandteil von ART. Diese Methodik ist einerseits für Frauen mit Krebs hilfreich, andererseits auch für Frauen, die aufgrund von sozialen und finanziellen Gründen die Geburt erst ins höhere Alter verschieben wollen (22).

Die Kryokonservierung erfolgt bei -196°C in flüssigem Stickstoff.

Die Lagerungsdauer hat dabei keinen Einfluss auf die Entwicklungsfähigkeit der Eizellen, während Gefrier- und Auftauprozesse sehr wohl zu Limitierungen führen, sodass nur mehr 30 % der ursprünglichen Zellen für einen Transfer verwendet werden können. Auch die Implantationschance ist dabei im Vergleich zu nicht eingefrorenen Zellen reduziert.

Eine effektive Alternative stellt die Vitrifikation dar, bei der die Proben durch das Eintauchen in flüssigen Stickstoff ohne Kristallisation in einen amorphen glasförmigen Zustand gebracht werden. Dieses Verfahren bietet Überlebensraten der Eizellen von bis zu 70 % (1).

Heutzutage erzielen vitrifizierte und anschließend erwärmte Blastozysten beinahe gleiche Implantations- und Schwangerschaftsraten, wie frische Blastozysten. Auch die Anzahl der Embryonen, die transferiert werden, kann durch Kryokonservierung reduziert werden, wodurch die Wahrscheinlichkeit von Mehrlingsschwangerschaften sinkt und die Anzahl von gesunden Implantationen steigt (25).

Komplikationen, die beim Einfrieren entstehen können, resultieren entweder durch zu schnelles Einfrieren, wodurch es zu intrazellulären Eisbildung kommt oder durch zu langsames Einfrieren, wodurch es zur extrazellulären Eisbildung mit hohen intrazellulären Elektrolytkonzentrationen und somit zur Schrumpfung der Eizelle kommt. Beide Probleme können zur Zellschädigung führen, allerdings sind vor allem langsam eingefrorene Zellen von den Schäden betroffen.

Daher erweist sich die Vitrifikation als optimale Alternative zum traditionellen langsamen Einfrieren (25).

1.3.1.4 Nebenwirkungen

Mögliche Komplikationen, die bei einer IVF auftreten können, sind Mehrlingsschwangerschaften, Aborte und Frühgeburten. Außerdem gibt es ein paar Fälle mit letalem Ausgang (15).

Im Jahr 2018 verzeichnete das österreichische IVF-Register 40 Mehrlingsschwangerschaften von insgesamt 489 dokumentierten Schwangerschaften durch IVF, das entspricht einer Wahrscheinlichkeitsrate für Mehrlingsschwangerschaften bei IVF von 8,2 % (2).

Das deutsche IVF-Register meldete 2009 eine Abortrate zwischen 15-30 % nach IVF und nach ICSI, während die Abortrate bei einer Spontankonzeption zwischen 10-15 % liegt. Allerdings ist hier zu erwähnen, dass die erhöhte Abortrate der Kinderwunschpatientinnen im Vergleich zur Normalbevölkerung wahrscheinlich durch die behandelten Patientinnen selbst und nicht durch die ART zustande kommt. Das Patientenkollektiv weist nämlich einige Risikofaktoren, wie das höhere mütterliche Alter, auf, das generell einen prädisponierenden Faktor für Frühaborte darstellt (1).

Eine weitere mögliche Komplikation, die nach einer Sterilitätsbehandlung mit IVF zustande kommen kann, ist die Organverletzung oder Gefäßpunktion während einer Follikelpunktion, die zu intraabdominellen Blutung führen kann. Das Risiko wird mit 1:1000 angegeben. Nachfolgende Entzündungen, wie ein Tuboovarialabszess, treten extrem selten auf (1).

Eine relativ häufige Komplikation einer ovariellen Stimulation ist mit 0,5-5 % das ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS), das potentiell lebensbedrohlich ist. Die Ätiologie ist nicht genau geklärt. Durch erhöhte Gefäßpermeabilität kommt es zur Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebung und in weiterer Folge zu Elektrolytstörungen, Ödemen und erhöhter Blutviskosität durch den erhöhten Hämatokrit. Dadurch können Thrombosen und thromboembolische Ereignisse auftreten (1).

Nicht eindeutig geklärt, ist die Frage, ob eine ovarielle Stimulationsbehandlung eventuell auch ein onkogenes Risiko aufweist. Möglicherweise erhöht sich nach mehreren Therapiezyklen mit Clomiphen das Risiko für die Entwicklung eines Ovarialkarzinoms (1).

Dieser Zusammenhang wurde im systematischen Review von Rizzuto, Behrens und Smith untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass Medikamente zur Infertilitätsbehandlung das Risiko für Eierstockkrebs tatsächlich geringfügig erhöhen können im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung oder subfertilen Frauen, die nicht behandelt wurden (26).

Das Risiko für Brustkrebs durch eine IVF-Behandlung erhöht sich allerdings nicht. Das konnte in der Kohortenstudie von Van den Belt-Dusebout et al. mit über 25.000 Teilnehmerinnen gezeigt werden (27).

1.3.2 ICSI

Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion wurde vom italienischen Arzt Gianpiero Palermo erstmals 1992 beschrieben.

Der Ablauf ist ähnlich wie bei einer IVF, denn auch im Zuge der ICSI erfolgt eine ovarielle Stimulation, eine Follikelpunktion und ein Embryonentransfer, nur die Labormethoden unterscheiden sich (1).

Bei dieser Methode wird ein einziger Samenfaden durch eine dünne Glaspipette direkt in die Oozyte eingebracht. Die Samenfäden werden zuvor aus dem Hoden (TESE) oder aus dem Nebenhoden (MESA) entnommen (15).

Nach individueller Beurteilung der Spermienmorphologie und -Motilität werden funktionierende Spermien für die ICSI ausgewählt. Nach der Injektion werden die Eizellen wie bei der IVF in den Inkubator eingebracht (1).

Die ICSI wird bei schweren Formen der Samenstörungen, zum Beispiel bei einer Azoospermie oder einer Ejakulationsstörung, sowie bei Erfolglosigkeit der IVF eingesetzt (14, 15).

In den letzten Jahren wurde die eigentliche Indikation der schweren männlichen Infertilität ausgeweitet, sodass ICSI etwa auch bei milden Formen der männlichen

Infertilität, bei idiopathischer oder gemischt männlicher und weiblicher Infertilität angewandt wird (22).

Da ICSI aber keine Vorteile gegenüber der konventionellen IVF bietet, wird empfohlen ICSI nur in Fällen der männlichen Infertilität zu verwenden (28).

1.3.3 IVM

Eine aufkommende Alternative zu den hormonbasierten ART-Zyklen stellt die In-vitro-Maturation dar. Sie bietet den Vorteil, dass wenig bis keine Stimulation mit Gonadotropinen erfolgen muss, indem unreife Oozyten aus den Follikel entnommen werden, die in-vitro heranreifen. Somit besteht auch kein Risiko für das OHSS. Die Schwangerschaftsraten pro Embryonentransfer betragen zwischen 35 bis 43%. Da es sich um eine neue Technologie handelt, sind die Daten über die Sicherheit noch begrenzt vorhanden, allerdings zeigen bisherige Berichte vielversprechende Erfolge (22).

Trotz der vielseitigen Errungenschaften in der Reproduktionsmedizin, bleibt die niedrigere Implantationsrate pro Embryonentransfer innerhalb der ART-Zyklen im Vergleich zur natürlichen Konzeption ein Problem, das hauptsächlich auf die Rezeptivität des Uterus zurückzuführen ist (29).

Seit der Einführung von künstlichen Befruchtungsmethoden wurden etliche Techniken zur Verbesserung der ovariellen Stimulation, der Eizellentnahme und der Embryonenkultur entwickelt, während die Messung der endometrialen Rezeptivität vernachlässigt wurde (30).

Bereits Robert Edwards beschrieb den Implantationsprozess in das Endometrium als die „letzte Barriere in assistierter Reproduktionsmedizin“ (31).

1.4 Endometriale Rezeptivität

Um eine erfolgreiche Implantation und Schwangerschaft zu gewährleisten, müssen mehrere Faktoren gegeben sein. Einer dieser Schlüsselfaktoren für positive Resultate innerhalb der ART-Zyklen ist das Endometrium, das unter dem ständigen Einfluss der Hormone Östradiol und Progesteron steht.

Während einer kurzen Zeitspanne, dem Implantationsfenster, ist das Endometrium am empfänglichsten für die Blastozyste, nachdem es sich unter dem Hormoneinfluss optimal durch Proliferation, Transformation und Sekretion vorbereitet hat. Das Endometrium wird während der Proliferationsphase dicker und ermöglicht dem Embryo sich einzunisten und ernährt den Embryo auch in den ersten Wochen, bis sich die Plazenta vollständig ausgebildet hat (3).

Der Begriff der endometrialen Rezeptivität beschreibt somit das kurze Zeitfenster, in dem die Gebärmutter Schleimhaut dem Embryo die Anhaftung ermöglicht und zu lokalen Veränderungen, der Dezidualisierung, führt. Dieses Phänomen wurde zuerst an Ratten festgestellt und später an anderen Spezies bestätigt (32).

Somit stellt das Endometrium die Schnittstelle zur Interaktion zwischen Embryo und fetoplazentarer Einheit dar und gilt als kritisches Gewebe für die normale Fruchtbarkeit und reproduktive Ergebnisse. Eine Implantation kann nur durch eine komplexe Synchronisation zwischen der Blastozyste und dem Endometrium während etwa vier Tagen (Implantationsfenster) stattfinden (22).

„Das Endometrium kann als Gatekeeper betrachtet werden, der es Embryonen nur unter optimalen Konditionen ermöglicht sich zu befestigen.“
(4)

Daraus lässt sich ableiten, dass das Endometrium eine wichtige Rolle für eine erfolgreiche ART darstellt. Um die endometriale Rezeptivität, die eine Voraussetzung für eine erfolgreiche Schwangerschaft darstellt, ermitteln zu können, benötigt man einfache Messmethoden (3).

Ursprünglich wurde die endometriale Histologie als Indikator zur endometrialen Rezeptivität herangezogen. Die histologische Beurteilung des Endometriums durch eine Biopsie wird heutzutage aufgrund der fehlenden Präzision allerdings nicht mehr angewandt. Weitere Nachteile der Histologie sind die subjektive

Interpretation je nach Experten und die inkonsistenten Ergebnisse je nachdem, von welchem Teil des Endometriums Gewebe entnommen wurde.

Diese Methode gilt daher als veraltet (6, 12, 33).

Die Beurteilungsmethode der endometrialen Rezeptivität zur Festlegung des Implantationsfensters und somit zur Optimierung der ART-Resultate sollte nicht invasiv und kostengünstig sein. Ein Ultraschall würde diese beiden Kriterien erfüllen, sonographisch können nämlich die Veränderungen des Endometriums während des Zyklus verfolgt werden (30).

Es existieren verschiedene Parameter des Endometriums, die sonographisch gemessen werden können: die endometriale Dicke (EMT), das endometriale Volumen (EMV), die endometriale Morphologie (EMP) und der endometriale bzw. subendometriale Blutfluss (PI, RI).

In Kapitel 3.1 Sonographische Messung des Endometriums wird näher auf die einzelnen Parameter eingegangen. Momentan besteht keine einheitliche Empfehlung darüber, welche Messung am sinnvollsten ist, da sich die Studienlage als äußerst kontrovers erweist.

Eine alternative Option zur Evaluierung der endometrialen Rezeptivität besteht in der Erhebung von genetischen Parametern.

Mehrere Studien haben das Potential der verschiedenen Muster der Genexpression im proliferativen und im sekretorischen Endometrium zur Analyse der endometrialen Rezeptivität untersucht. Durch umfangreiche molekulare Analyse dieses Expressionsmusters des Endometriumgewebes, wurde der ERA[®]-Test zur Datierung des Implantationsfensters entwickelt. Während der verschiedenen Stadien des endometrialen Zyklus wurden 238 verschiedene Gene, die vom Endometrium exprimiert werden, entdeckt. Es konnte gezeigt werden, dass der ERA genauere Informationen über das optimale Implantationsfenster zulässt als histologische Analysen (34).

Allerdings handelt es sich hierbei um eine invasive Methode, da in der mittleren Lutealphase eine Biopsie vorgenommen werden muss, um beurteilen zu können, ob es sich um ein „prärezeptives“, „rezeptives“ oder „postrezeptives“ Endometrium handelt. Momentan wird dieser Test kommerziell angeboten, der Nutzen zur Optimierung der Lebendgeburtenraten ist allerdings noch nicht geklärt (22).

Weitere genetische Untersuchungsmöglichkeiten des Endometriums werden in Kapitel 3.2 Genetische Parameter zur Beurteilung der endometrialen Rezeptivität beschrieben.

Die dritte Variante zur Beurteilung der Rezeptivität des Endometriums, auf die in dieser Arbeit eingegangen wird, stellt die Messung von Hormonkonzentrationen dar, speziell dem Serumspiegel des Progesterons am Tag der hCG-Verabreichung, der mit der Schwangerschaftsrate korreliert (29).

Die Resultate der Studien zur Assoziation zwischen dem Progesteronspiegel und den Erfolgsergebnissen von ART-Zyklen werden in Kapitel 3.3 Hormonelle Parameter zur Beurteilung der endometrialen Rezeptivität behandelt.

2 Material und Methoden

Die Diplomarbeit verfolgte das Ziel den derzeitigen Stand der Wissenschaft in Bezug auf die Beurteilung der endometrialen Rezeptivität zu evaluieren.

Dazu wurden die derzeit vorhandenen Möglichkeiten zur Messung der Empfänglichkeit des Endometriums untersucht: sonographische, genetische und hormonelle Parameter. Dementsprechend wurde die Arbeit auch aufgebaut.

Die Einleitung schafft einen Überblick über die Grundlagen der Fertilität und den verschiedenen Fertilitätsstörungen und behandelt anschließend die unterschiedlichen Möglichkeiten diese durch assistierte Reproduktionsmedizin zu behandeln.

Im Anschluss wird genauer auf die endometriale Rezeptivität und die diversen Möglichkeiten der Messung und Beurteilung dieser eingegangen, welche optimalerweise nicht invasiv sein sollten.

Die Recherche zielte darauf ab, herauszufinden, ob jene Messmethoden einen prädiktiven Wert aufweisen und somit einen Richtwert für die weitere Vorgehensweise in ART-Zyklen darstellen. Erweist sich das Endometrium als nicht rezeptiv genug, könnte dann beispielsweise eine Kryokonservierung empfohlen und der Embryonentransfer auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Zeigt sich das Endometriumgewebe während des Implantationsfensters jedoch optimal auf die Implantation des Embryos vorbereitet, kann die Erfolgsrate durch Methoden der assistierten Reproduktionsmedizin verbessert werden.

Die Literaturrecherche erfolgte aufgrund der aktuellen SARS-CoV-2-Pandemie überwiegend online. Einerseits anhand von Fachbüchern aus dem Bestand der Online-Bibliothek der Medizinischen Universität Graz und andererseits aus den Online-Datenbanken *PubMed* und *Google Scholar*. Zusätzlich wurde anhand der Referenzlisten nach weiterer geeigneter Literatur gesucht. Zur Verwaltung und Auswertung der Studien wurde das Programm *EndNote*, das mir von der Medizinischen Universität Graz zur Verfügung gestellt wurde, verwendet. Anschließend an die Suche nach passender Literatur über die Bibliothek und die Online-Datenbanken, wurde ein erster Überblick über die Thematik geschaffen, nachfolgend die Einleitung für die Diplomarbeit verfasst und letztendlich die Ergebnisse aller verwendeten Studien zusammengefasst.

3 Ergebnisse und Resultate

3.1 Sonographische Messung des Endometriums

Die Sonographie stellt eine nicht-invasive und kosteneffiziente Methode dar, Veränderungen des Endometriums während des Zyklus zu bestimmen (30).

Bei der Untersuchung der verschiedenen sonographischen Parameter fielen die Ergebnisse sehr unterschiedlich aus.

3.1.1 Endometriale Dicke (EMT)

Die Funktionalis beginnt unter dem hormonellen Einfluss des Östrogens, das bis zu Beginn des LH-Anstieges sein Maximum erreicht, zu wachsen. Betrachtet man das Endometrium sonographisch, kann man während der Follikelphase also die zunehmende Dicke beobachten, die um den Tag der Ovulation ihr Maximum erreicht (35).

Die endometriale Dicke wurde meist vom äußeren Ende der Endometrium-Myometrium-Grenze bis zur äußeren Grenze der dicksten Stelle des Endometriums gemessen und in den meisten Fällen wurde die Dicke am Tag der Ovulationsinduktion erhoben. In einigen Studien wurde die EMT entweder zusätzlich oder ausschließlich am Tag des Embryonentransfers ermittelt. Die variablen Messzeitpunkte, sowie die unterschiedlichen Methoden der ART, könnten die Vergleichbarkeit der Studien etwas minimieren.

28 der insgesamt 30 untersuchten Studien (siehe Tabelle 1) konnten zwar eine signifikante Korrelation zwischen der Dicke des Endometriums und den Schwangerschaftsraten feststellen und assoziierten höhere EMT-Werte mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer gesunden Schwangerschaft.

Allerdings blieb die Meinung hinsichtlich der Wertigkeit der EMT-Messung als Prädiktor einer Schwangerschaft durch ART divergent. 12 Publikationen sahen die EMT als nützlichen prädiktiven Wert für ART-Zyklen an, während 8 Veröffentlichungen die EMT als prädiktiven Marker ablehnten.

In der folgenden Tabelle befinden sich die wichtigsten Ergebnisse der vorhandenen Studien zusammengefasst und nach Erscheinungsdatum geordnet.

Tabelle 1: Korrelation zwischen EMT und ART-Ergebnissen

Autor und Jahr	Studien-Design und (n)	ART-Methode und Tag der EMT-Messung	Die wichtigsten Ergebnisse
Tomic et al. (36) 2020	Retrospektive Studie aus 552 ETs	IVF Tag der hCG-Verabreichung	Unter dem Schwellenwert von 7 mm sank die PR rapide und mehr als 50 % der Schwangerschaften mit einer EMT < 7 mm endeten als Spontanabort. In dieser Studie wurde die EMT mit dem Grenzwert von 7 mm als optimaler Prädiktor für eine erfolgreiche Schwangerschaft gewertet.
Simeonov et al. (37) 2020	Kohorten-Studie mit 5.133 Zyklen	FET-IVF Tag des Triggers	Mit zunehmender EMT stieg die LBR. Nach der Berücksichtigung von verschiedenen Störfaktoren stellte sich die EMT als signifikanter unabhängiger Prädiktor für die LBR heraus.
Shaodi et al. (38) 2020	Retrospektive Kohorten-Studie mit 10.165 ETs	Kryo-ET Tag des ETs	Signifikanter Zusammenhang zwischen EMT und IR, PR und LBR. Der Schwellenwert lag bei 8,7 mm . Bis zu diesem Grenzwert stiegen die IR, PR und LBR mit zunehmender EMT. Ab einer endometrialen Dicke von 8,7 mm blieben die klinischen Ergebnisse stabil und ab Werten von über 14,5 mm nahm die Erfolgsrate wieder ab. Bei zu niedriger oder zu hoher EMT reduzierte sich die LBR, weswegen der ET ab einer EMT von 8,7 mm empfohlen wird.
Nishihara et al. (39) 2020	Retrospektive Kohorten-Studie mit 792 Zyklen in 792 Frauen	FET (IVF) Tag der Triggerung (Buserelin) + Tag des ETs	Die Patientinnen wurden am <u>Tag der Triggerung</u> in 4 Gruppen eingeteilt: A: EMT < 6 mm, B: EMT 6 - 7 mm C: EMT 7 - 8 mm, D: EMT > 8 mm. Verminderte EMT am Tag der Triggerung war auch nach der Regressionsanalyse signifikant mit einer reduzierten PR assoziiert. Am <u>Tag des ETs</u> wurden die Frauen erneut in 4 Gruppen eingeteilt: A: EMT < 9 mm, B: EMT 9 – 10 mm C: EMT 10 – 11 mm, D: EMT > 11 mm.

Am Tag des ETs konnte nach Adjustierung der Störfaktoren keine signifikante Assoziation zwischen PR und EMT gefunden werden. Weitere Analysen ergaben einen Schwellenwert von **7 mm** am Tag der Triggerung für eine erfolgreiche Schwangerschaft. Daher kann die EMT am Tag der Triggerung als prädiktiver Faktor herangezogen werden.

Lv et al. (40) 2020	Retrospektive Kohorten-Studie mit 15.012 Zyklen	FET (IVF, ICSI) Tag der hCG-Verabreichung	Die LBR stieg mit zunehmender EMT und ab einem Schwellenwert von 11 mm konnten bessere Ergebnisse erzielt werden. Allerdings scheint die Embryonenqualität, welche einen signifikanten prädiktiven Wert für Schwangerschaftsergebnisse aufweist, verglichen mit der EMT eine wichtigere Rolle in ART-Zyklen zu spielen.
Huang et al. (41) 2020	Retrospektive Kohorten-Studie mit 2.620 Frauen	FET (IVF, ICSI) Tag der hCG-Triggerung + Tag des ETs	Die Patientinnen wurden je nach prozentuellen Veränderungen der EMT zwischen dem Tag der Triggerung und dem Tag des ETs in 3 Gruppen eingeteilt: > 10 % Abnahme, +/- 10 % oder > 10 % Zunahme der EMT. Es wurden keine signifikanten Differenzen in den absoluten und prozentuellen Veränderungen der EMT hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft gefunden, daher sollte die EMT nicht als Richtwert für Entscheidungen innerhalb ART-Zyklen herangezogen werden.
Masrouf et al. (42) 2019	Prospektive Querschnitts-Studie mit 100 Frauen	IUI Tag der hCG-Verabreichung	Die Frauen wurden in 3 Gruppen geteilt: 1: EMT > 7 mm 2: EMT 7 – 14 mm 3: EMT > 14 mm. Es ergaben sich signifikante Unterschiede der EMT zwischen den Frauen, die schwanger wurden und denen, die nicht erfolgreich schwanger wurden, aber es konnte kein Schwellenwert gefunden werden.
Eftekhar et al. (43) 2019	Retrospektiver Review aus 1.000 Zyklen	FET (IVF, ICSI) Tag der hCG-Verabreichung	Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen EMT und PR nachgewiesen. Die höchsten Schwangerschaftsraten wurden zwischen 8 – 11 mm EMT erreicht. Stieg die EMT > 14 mm an, sank die PR auf null.
Bu et al. (44) 2019	Kohorten-Studie mit 3.091 Frauen	Kryo-ET	In der Gruppe, wo das Endometrium zwischen Tag der Progesteron-Verabreichung und Embryonentransfer um > 20 % an Dicke

		Tag der Progesteron Verabreichung + Tag des ETs	abnahm war die PR signifikant niedriger als in der Gruppe wo die EMT > 20 % zunahm. Ein dünnes Endometrium gilt als negativer Prädiktor für eine Schwangerschaft.
Groenewoud et al. (45) 2018	Prospektive Kohorten-Studie mit 463 Frauen	Kryo-ET Tag der hCG-Verabreichung	Die Regressionsanalyse zeigte, dass allein die Embryonenqualität einen signifikanten Prädiktor für eine Schwangerschaft darstellt. Die mittlere EMT unterschied sich nicht zwischen schwangeren und nicht schwangeren Frauen. Daher sollte die EMT nicht als prädiktiver Wert für ETs verwendet werden.
Yang et al. (46) 2018	Retrospektive Kohorten-Studie mit 1.512 Zyklen	Kryo-ET (IVF, ICSI) Tag der Progesteron Verabreichung	Signifikanter Zusammenhang zwischen EMT > 8 mm und höherer PR, aber keine Unterschiede in Abort- und Lebendgeburtenraten → kein effektiver Prädiktor für Lebendgeburten nach IVF.
Liu et al. (47) 2018	Retrospektive Kohorten-Analyse aus 44.477 Zyklen (24.363 FET, 20.114 Kryo-ET)	FET, Kryo-ET Tag der hCG-Verabreichung	<u>FET</u> : PR und LBR sanken mit jedem abnehmenden mm bei EMT < 8 mm , während Abortrate zunahm: EMT > 8 mm: LBR = 34 % EMT < 6 mm: LBR = 18 %. <u>Kryo-ET</u> : PR und LBR sanken mit jedem abnehmenden mm bei EMT < 7 mm , jedoch kein Unterschied in Abortrate: EMT > 8 mm: LBR = 28 % EMT < 6 mm: LBR = 15 %. Die Chance auf eine EMT > 8 mm nahm mit zunehmenden Alter ab. → EMT = wichtiger Richtwert für Arzt / Ärztin und Patient / Patientin.
Chan et al. (35) 2018	Retrospektive Kohorten-Studie mit 162 Frauen	FET (IVF, ICSI) Tag der hCG-Verabreichung	Schwellenwert von 8 mm führt zur höheren PR, während Abort- und Lebendgeburtenrate nicht mit EMT assoziiert waren. EMT < 8 mm kann die PR negativ beeinflussen. Auch die Gruppe mit EMT > 14 mm wies eine höhere PR auf → Annahme, dass zu hohe EMT-Werte die PR reduzieren würde, wurde widerlegt.
Griesinger et al. (48) 2018	Retrospektive Datenanalyse aus 1.401 Zyklen	FET (IVF, ICSI) Tag des ETs	EMT > 9 mm → höhere PR als EMT zwischen 3-8 mm. EMT = statistisch signifikanter Marker für LBR. Dieser Fund impliziert, dass bei einer LBR

von 20 % eine Erhöhung der EMT um 2 mm nur zu einer Erhöhung der LBR um 1,6 % führt.
Die Wertigkeit der EMT allein wird als gering eingeschätzt.

Gallos et al. (49) 2018	Retrospektive Datenanalyse aus 25.767 Zyklen	IVF-FET während der Gonadotropin-Stimulation	EMT < 5 mm: LBR = 15,6 % und Abortrate = 42 %. EMT = 10 mm: PR = 33 % und Abortrate = 26,5 %. Eine EMT über 10 mm begünstigte eine Schwangerschaft und verringerte die Abortwahrscheinlichkeit → EMT blieb unabhängiger prognostischer Marker auch nach Deletion der Störfaktoren Alter, Oozytenzahl, Anzahl der ETs, Stimulationsprotokoll und Embryoqualität.
Fang et al. (50) 2016	Retrospektive Studie mit 756 Frauen	FET (IVF, ICSI) Tag der hCG-Verabreichung	EMT < 8 mm → PR, IR, LBR signifikant niedriger, kein Unterschied in Abortrate. EMT > 8 mm → höhere PR und ab EMT > 14 mm wurde kein negatives Schwangerschaftsergebnis beobachtet. EMT ist ein unabhängiger prognostischer Marker.
Bu et al. (51) 2016	Retrospektive Datenanalyse mit 2.997 Frauen	Kryo-ET Tag des ETs	EMT < 8 mm: PR = 33 %, LBR = 24 % EMT 9 – 13 mm: PR = 41 %, LBR = 32 % EMT > 14 mm: PR = 45 %, LBR = 34 % Nach Einbeziehung möglicher Störgrößen, bleibt die EMT ein signifikanter, unabhängiger Faktor für PR und LBR.
Abdel Kader et al. (52) 2016	Prospektive Beobachtungs-Studie mit 100 Frauen	FET (IVF, ICSI) Tag der hCG-Verabreichung	Bei einer EMT unter 8 mm konnten keine Schwangerschaften erzielt werden. Der Schwellenwert für erfolgreiche ART-Zyklen von 7 mm wies eine Sensitivität und Spezifität von 100 % auf. Eine EMT zwischen 8 und 12 mm erwies sich als guter prognostischer Wert für IVF-, ICSI-Zyklen.
Yuan et al. (53) 2016	Retrospektive Studie mit 10.787 Zyklen bei 8.690 Frauen	FET (IVF, ICSI) Tag der hCG-Verabreichung	EMT < 8 mm: PR = 23 %, LBR pro klinischer Schwangerschaft = 63 % 8 – 11 mm: PR = 37 %, LBR pro klinischer Schwangerschaft = 72 % 11 – 15 mm: PR = 46 %, LBR pro klinischer Schwangerschaft = 78 % > 15 mm: PR = 53 %, LBR pro klinischer Schwangerschaft = 80 % Nicht nur die PR und LBR stiegen signifikant mit zunehmender EMT, sondern auch die

			Abortrate und die ektope PR nahmen signifikant ab. Regressionsanalysen bestätigten, dass EMT als autonomer Vorhersagewert für die PR, LBR, spontane Abortrate und ektope PR herangezogen werden kann.
Rehman et al. (54) 2015	Experimentelle Studie mit 282 Frauen	ICSI Vor der hCG Injektion	Die Frauen wurden in 2 Gruppen unterteilt: EMT < 8 mm / > 8 mm. Die PR war höher, wenn der Schwellenwert von 8 mm erreicht wurde.
Hussein et al. (55) 2015	Randomisierte prospektive Studie mit 124 Frauen	IUI 12h vor hCG-Verabreichung	Die EMT war signifikant größer in Frauen, die schwanger wurden (8,38 +/- 0,86 mm) verglichen mit der nicht-schwangeren Gruppe (7,67 +/- 1,4 mm). Außerdem wiesen alle erfolgreichen Schwangerschaften eine EMT > 7 mm auf.
Bu et al. (56) 2015	Retrospektive Kohorten-Studie mit 10.406 Frauen	FET-IVF Tag der hCG-Verabreichung	Die PR war signifikant höher in Frauen mit höherer EMT, während eine dünnere EMT die PR negativ beeinflusst. Keinen negativen Einfluss auf die Ergebnisse durch IVF zeigte sich bei EMT-Werten > 14 mm.
Zhao et al. (57) 2014	Retrospektive Kohorten-Studie mit 3.319 Frauen	FET-IVF Tag 3 der Gonadotropin-Stimulation + Tag der hCG-Verabreichung	Positiv linearer Zusammenhang zwischen EMT am Tag der hCG-Stimulation und PR: dickere EMT begünstigt eine Schwangerschaft. Es konnte jedoch kein prädiktiver Schwellenwert gefunden werden.
Kasius et al. (58) 2014	Systematischer Review, Meta-analyse aus 10.724 Zyklen aus 22 Studien	Kryo-ET, FET (IVF) Tag der hCG-Verabreichung	EMT = / < 7 mm : PR = 23 % EMT > 7 mm: PR = 48 % → signifikanter Zusammenhang, aber EMT hat eine limitierte Kapazität als prognostischer Marker, da EMT < 7 mm in nur 2,4 % der Fälle beobachtet wurde. Es ist daher nicht gerechtfertigt EMT als Entscheidungsinstrument für Zyklusabbruch, Kryokonservierung und spätere IVF-Behandlung heranzuziehen.
Zhao et al. (59) 2012	Retrospektive Kohorten-Studie mit 1.933 Frauen	FET-IVF Tag der hCG-Verabreichung	Die PR war signifikant höher in Gruppe 3 (EMT > 14 mm: 63,5 %) als in Gruppe 2 (EMT 7 – 14 mm: 52,1 %) und Gruppe 1 (EMT > 7 mm: 25,5 %). EMT konnte mit hoher Sensitivität und Spezifität die PR vorhersagen. Der Schwellenwert lag bei 9 mm .

Habibzadeh et al. (60) 2011	Retrospektive Studie mit 680 Frauen	IUI Tag der hCG-Verabreichung	Die Frauen wurden je nach EMT in 3 Gruppen eingeteilt: < 6 mm, 6-10 mm und > 10 mm. In allen Altersgruppen war die PR bei Vorliegen einer EMT < 6 mm niedriger und die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft wurde höher, wenn Werte zwischen 6 und 10 mm erreicht wurden.
Kehila et al. (61) 2010	Retrospektive Studie aus 414 Zyklen	IVF Tag der hCG-Verabreichung	Signifikanter Zusammenhang zwischen EMT und PR, kein signifikanter Zusammenhang zwischen EMT und Gonadotropin-Stimulation. EMT < 7 mm: PR = 19 % EMT 7 – 12 mm: PR = 22 % EMT > 12 mm: PR = 43 % EMT über 12 mm verbessert IVF-Ergebnisse.
Traub et al. (62) 2009	Retrospektive Kohorten-Studie mit 114 Frauen	IVF-FET (Blastozyst) Tag der hCG-Verabreichung	EMT > 9,4 mm konnte mit 83%iger Sensitivität eine klinische Schwangerschaft vorhersagen, Spezifität nur 47 % → schlechter Gesamtindikator für PR.
Okohue et al. (63) 2009	Prospektive Analyse mit 251 Frauen	IVF, ICSI	Die Frauen wurden in 3 Gruppen eingeteilt: EMT < 7 mm, EMT 7 – 14 mm und EMT > 14 mm. Es ergaben sich signifikant höhere PR in der Gruppe mit einer EMT zwischen 7 und 14 mm als in den anderen beiden Gruppen (< 7 und > 14 mm).
Bozdogan et al. (64) 2009	Retrospektive Studie mit 1.087 Zyklen bei 758 Frauen	ICSI-FET Tag der hCG-Verabreichung	EMT < 7 mm ist assoziiert mit niedrigerer PR (35 %) verglichen mit EMT zwischen 7 und 14 mm (43 %), erreichte aber keine Signifikanz. Trotzdem rechtfertigt eine PR von 35 % es den FET nicht aufzugeben. Signifikant höher war die PR in der Gruppe mit einer EMT > 14 mm (59 %).

Außer zwei (41, 45) der oben angeführten Untersuchungen hinsichtlich der EMT konnten alle anderen 28 Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen der endometrialen Dicke und der Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft herstellen. Je höher die EMT, desto besser waren die Resultate der ART. Der durchschnittliche Schwellenwert lag bei etwa **8,5 mm** (die Werte für den Cut-Off reichten von 7 bis 12 mm). Während 12 Autoren die EMT als unabhängigen prädiktiven Marker anerkannten (36-39, 44, 47, 49-53, 59), kamen 8 Analysen zu dem Schluss, dass die EMT

allein kein zuverlässiger Parameter zur Vorhersage von ART-Ergebnissen sei (40, 41, 45, 46, 48, 57, 58, 62).

Es scheint daher nicht gerechtfertigt zu sein, die EMT allein als Richtwert für Entscheidungen über die Unterbrechung eines IVF-Zyklus, das Einfrieren der Embryonen oder das Unterlassen einer weiteren IVF-Behandlung zu verwenden (58).

Sehr wohl könnten die behandelnden ÄrztInnen ihre Patientinnen aber nach Messung der EMT bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Schwangerschaft beraten, da eine signifikante Korrelation zwischen den beiden Faktoren besteht und es sich um eine schnell durchführbare, nicht invasive und kostengünstige Maßnahme handelt.

Die *European Society of Human Reproduction and Embryology* empfiehlt nach derzeitiger Studienlage keine routinemäßige Überwachung der endometrialen Dicke während der ovariellen Stimulation. Es besteht jedoch die Möglichkeit einer einzelnen Messung der EMT während dem Tag der Auslösung der Ovulation oder am Tag der Oozyten-Entnahme, um Patientinnen mit niedrigeren EMT-Werten zu beraten, dass diese potentiell niedrigere Schwangerschaftschancen aufweisen (65).

3.1.2 Endometriales Volumen (EMV)

Mit der Einführung der VOCAL-Software wurde es ermöglicht das endometriale Volumen zu messen. Dies war zuvor aufgrund der Form des Endometriums nicht möglich. Da es zahlreiche Beobachtungen gab, bei denen das Endometrium bei erfolgreicher Konzeption dicker zu sein schien als bei erfolglosen Zyklen, konnten mit Hilfe der VOCAL-Software weitere Untersuchungen zum endometrialen Volumen durchgeführt werden (66).

Die Präzision der 2D- und 3D-sonographischen Messung des Uterus hat Yaman et al. evaluiert. Bei 48 Frauen wurde unmittelbar vor einer Hysterektomie eine transvaginale Sonographie durchgeführt und das wahre Volumen des Uterus nach dessen Entfernung im Wasserbad gemessen und die Werte miteinander

verglichen. Während sich die gemessenen Volumina durch einen 3D-Ultraschall nicht signifikant von den tatsächlichen Volumina unterschieden, waren die Ergebnisse der 2D-Messung signifikant different. Bei der 3D-Messung lag die mittlere Fehlerrate bei 7,4 % und bei der 2D-Messung bei 22,2 %.

Die Limitation lag in der Größe des Uterus. Wies dieser ein Volumen über 220 ml auf, konnte das Gebärmuttervolumen nicht genau gemessen werden (67).

Die Ergebnisse der aktuellen Studienlage hinsichtlich des Nutzens des endometrialen Volumens zur Vorhersage einer Schwangerschaft fielen kontrovers aus: 11 der 18 Studien stellten einen signifikanten Zusammenhang zwischen EMV und den klinischen Ergebnissen nach ART-Zyklen her und bewerteten das endometriale Volumen als prognostisch relevanten Parameter (68-78).

Auch Martins et al. konnte zwar eine Korrelation zwischen EMV und Schwangerschaftsrate feststellen, aber es konnte kein signifikanter Schwellenwert als prädiktiver Faktor gefunden werden (79).

Yaman et al. entdeckte wiederum, dass der Schwellenwert von 2,5 ml eine Schwangerschaft zwar begünstigt, aber nicht als effektiver Parameter zur Vorhersage einer Schwangerschaft herangezogen werden kann (80).

Die restlichen 5 der 18 Studien konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen EMV und Schwangerschaftsergebnissen finden (81-85).

Die verschiedenen Forschungsergebnisse wurden in Tabelle 2 angeführt.

Tabelle 2: Korrelation zwischen EMV und ART-Ergebnissen

Autor und Jahr	Studien-Design und (n)	ART-Methode und Tag der EMV-Messung	Die wichtigsten Ergebnisse
Boza et al. (81) 2020	Prospektive Studie mit 142 Frauen	FET, Kryo-ET (Blastozysten-Stadium) 3D Messung kurz vor dem ET	Patientinnen wurden je nach EMV in Perzentilen eingeteilt: es ergab sich keine signifikante Assoziation zwischen EMV und LBR und es konnte auch kein signifikanter Schwellenwert gefunden werden, unter welchem eine Schwangerschaft unwahrscheinlich war → EMV ist nicht nützlich, um eine Schwangerschaft durch ET vorherzusagen.

Mayer et al. (68) 2019	Retrospektive Kohorten-Studie mit 62 Frauen	3D Messung 30min vor dem Kryo-ET	Das EMV war signifikant größer in der schwangeren Kohorte (3,17 +/- 0,84 ml) verglichen mit der nicht schwangeren Kohorte (2,36 +/- 0,9 ml) und mit zunehmenden Volumen stieg die PR. Die EMV stellte einen nützlichen prädiktiven Parameter für Ergebnisse durch ART dar.
Maged et al. (69) 2019	Kohortenstudie mit 82 Frauen	ICSI 2D- und 3D Messung am Tag der hCG-Stimulation + des ETs	Signifikanter Unterschied der schwangeren Gruppe verglichen mit den nicht-schwangeren Frauen an beiden Messtagen → es besteht eine Assoziation zwischen EMV und PR und höheres endometriales Volumen führe zu besseren Schwangerschaftsraten. Es wurde ein Schwellenwert von > 3,265 ml festgelegt, der eine 70%ige Sensitivität und 80%ige Spezifität aufwies.
Singh et al. (70) 2018	Prospektive Beobachtungs-Studie mit 90 Frauen	IVF Tag der hCG-Triggerung	Es wurden signifikante Unterschiede im EMV zwischen den Frauen, die schwanger wurden und denen, die keine Schwangerschaft erreichten, gefunden. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Schwellenwert des EMV am Tag der Triggerung von 3,5 cm³ (Sensitivität 75 %, Spezifität 37 %). Trotz der niedrigeren Spezifität könnte die EMV als prädiktives Werkzeug in ETs eingesetzt werden.
El-Shahawy et al. (85) 2016	Prospektive Studie mit 150 Frauen	IVF, ICSI Tag der hCG-Triggerung	Die Frauen wurden je nach EMV in 3 Gruppen unterteilt: < 3 ml, 3 – 5 ml, > 5 ml. Hierbei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen schwangeren und nicht-schwangeren Frauen gefunden werden. Auch konnte keine signifikante Reduktion der PR bei einem EMV < 2 ml (verglichen mit Volumina > 2 ml) gefunden werden. Dadurch erweist sich das EMV nicht als prädiktiver Wert für IVF Erfolge.
Joo et al. (71) 2016	131 ETs bei 73 Frauen	Tag des Kryo-ETs (Blastozysten-Stadium)	Das EMV war signifikant höher bei Schwangeren (2,32 +/- 0,86 ml) als bei nicht Schwangeren (1,96 +/- 0,62 ml) → nützlicher Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft.
Zollner et al. (72) 2012	Prospektive Studie mit 108 Frauen	IVF, ICSI 3D-Messung unmittelbar vor dem Kryo-ET	Bei der Gruppe mit <u>spontanem Zyklus</u> (68 ETs) konnte keine Assoziation zwischen EMV (+ EMT) und der PR festgestellt werden. Bei der Gruppe mit <u>künstlichem Zyklus</u> (40 ETs) war das EMV signifikant höher bei Frauen, die schwanger wurden als bei denen, die nicht schwanger wurden (3,9 vs. 2,5 ml).

			In künstlichen Zyklen ist ein niedriges EMV daher mit geringerer Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft assoziiert → objektiver Parameter für die endometriale Rezeptivität.
Engels et al. (84)	Studie aus 79 Zyklen	Künstliche Insemination	Das durchschnittliche endometriale Volumen betrug 4,7 +/- 2,66 ml. Es wurden keine Unterschiede des EMV zwischen Frauen, die schwanger wurden und denen, die nicht schwanger wurden, gefunden → Entstehung einer Schwangerschaft hängt nicht vom EMV ab.
2011		3D Messung, Tag nicht angegeben	
Martins et al. (79)	Studie mit 40 Frauen	IVF	Signifikante Differenz zwischen des EMV bei Schwangeren (6,49 +/- 1,97 ml) und Nicht-Schwangeren (3,40 +/- 1,11 ml).
2007		3D Messung 1 Woche nach dem ET	Unter dem Schwellenwert von 3,8 ml konnte zwar keine Schwangerschaft erzielt werden, aber es wurde kein signifikanter Cut-Off-Wert als Prädiktor gefunden werden.
Kovachev et al. (73)	Klinische Studie mit 58 Frauen	IVF	EMV < 2 ml wies signifikant niedrigere PR auf und stellt einen negativen Prädiktor und ein EMV > 2 ml einen positiven Prädiktor für ART Ergebnisse dar.
2005		3D Messung am Tag des ETs	
Aboulghar et al. (74)	Studie mit 103 Frauen	IVF, ICSI	Ein EMV < 3,3 ml konnte mit einer signifikant niedrigeren PR assoziiert werden. Eine weitere Analyse zeigte, dass das EMV ein signifikant besserer Prädiktor für ART-Ergebnisse darstellt als die EMT.
2004		Tag der hCG-Triggerung	
Zollner et al. (75)	Prospektive Studie mit 125 Frauen	IVF, ICSI	Das EMV (+ die EMT) waren signifikant höher bei schwangeren Frauen (4,5 ml) als bei nicht-schwangeren Frauen (3,3 ml). Der Schwellenwert von 2,5 ml erwies sich statistisch als am stärksten. Der negative prädiktive Wert lag dabei bei 90,6 %, der positive prädiktive Wert bei 35 %. Das EMV erwies sich trotz der niedrigen Spezifität als guter Richtwert für Entscheidungen innerhalb von ART-Zyklen.
2003		Tag des ET	
Zollner et al. (76)	Prospektive Studie mit 104 Zyklen	IUI	Auch in dieser Studie wies ein EMV < 2 ml einen hohen negativen prädiktiven Wert auf (96 %) und stellt somit einen objektiven Parameter für die endometriale Rezeptivität dar.
2003		Unmittelbar vor der Insemination	
Tur-Kaspa et al. (77)	Prospektive Beobachtungs-Studie mit 56 Frauen	IVF	Die Frauen wurden in 3 Gruppen unterteilt: EMV < 2 ml, 2 – 4 ml, > 4 ml.
2002		Tag der hCG-Triggerung + Tag des ET	Am Tag des ETs waren sowohl die Implantationsrate als auch die PR signifikant niedriger bei EMV-Werten < 2 ml verglichen mit

Werten > 4 ml. Keine signifikanten Differenzen wurden am Tag der Triggerung gefunden. Ein EMV > 2 ml am Tag des ET stellt also einen wichtigen negativen prognostischen Faktor für IVF-Ergebnisse dar.

Schild et al. (82) 2001	Prospektive Studie mit 135 Frauen	IVF Vor der Oozyten-Entnahme	Weder EMT noch EMV korrelierten mit der Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Implantation. Schwellenwerte, die mit einer Schwangerschaft assoziiert wurden: EMT > 6,9 mm und EMV > 1,59 ml . EMT und EMV stellten jedoch keine validen Prädiktoren dar.
Kupesic et al. (83) 2001	Prospektive Studie mit 89 Frauen	IVF 2D- und 3D Messung am Tag des ETs	Weder die EMT und das EMV noch andere Parameter des Endometriums, wie die Morphologie, konnten mit der PR assoziiert werden und stellten keinen prädiktiven Wert hinsichtlich der Schwangerschaftsrate dar.
Yaman et al. (80) 2020	Prospektive Studie mit 65 Zyklen	IVF 2D- und 3D Messung am Tag der hCG-Stimulation	Der durchschnittliche Wert des EMV der 21 schwangeren Frauen (4,53 +/- 1,79 ml) unterschied sich nicht signifikant von den 44 nicht schwangeren Frauen (4,16 +/- 1,97 ml). Signifikant war aber der Nutzen des Schwellenwertes von 2,5 ml , der eine Schwangerschaft begünstigt. Außerdem wurde festgestellt, dass der prädiktive Wert des 3D-Ultraschalls besser ist als der des 2D-Ultraschalls. Trotzdem stellt das endometriale Volumen keinen effektiven Parameter zur Einschätzung der Schwangerschaftsrate dar, auch wenn Patientinnen mit einem endometrialen Volumen unter 2,5 ml eine geringere Schwangerschaftswahrscheinlichkeit aufweisen.
Raga et al. (78) 1999	Prospektive Studie mit 72 Zyklen	IVF 3D Messung am Tag des ETs	Einteilung erfolgte in 3 Gruppen: A: EMV < 2 ml, B: EMV 2 – 4 ml C: EMV > 4 ml. PR und Implantationsrate waren signifikant niedriger in Gruppe A und bei EMV < 1 ml konnte gar keine Schwangerschaft erzielt werden. Endometriale Rezeptivität kann mittels 3D-Ultraschallmessung akkurat gemessen werden.

Die widersprüchlichen Ergebnisse, dass einige Studien von einer Korrelation sprechen und andere wiederum nicht, lässt sich durch die Heterogenität bei der Durchführung der Studien erklären. Es werden unterschiedliche Stimulationsprotokolle genutzt, verschiedene Parameter evaluiert und die sonographische Messung des Endometriums findet zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt (83).

Basierend auf dieser kontroversen Literatur, besteht die Möglichkeit, dass ein gewisses Minimum an endometrialem Volumen eine Schwangerschaft zwar begünstigt, aber es ist unwahrscheinlich, dass bereits vor dem Embryonentransfer ein signifikanter Unterschied in der endometrialen Dicke oder Volumen bestehen (79).

3.1.3 Endometriale Morphologie (EMP)

Ein weiterer Messwert, der zur sonographischen Beurteilung des Endometriums herangezogen werden kann, ist dessen Morphologie.

Das sonographische Muster des Endometriums spiegelt die anatomischen Veränderungen des Menstruationszyklus unter Progesteroneinfluss wider und kann genutzt werden, um die Empfänglichkeit während der Implantationsphase zu evaluieren. Möglicherweise kann ein optimiertes Muster zu besseren Resultaten durch assistierte Reproduktionsmedizin führen (86).

Zeigt sich das Endometrium im Ultraschall mehrschichtig mit einer prominenten äußeren und einer zentralen hyperechogenen Linie, sowie einem inneren hypoechogenen (schwarzen) Bereich, wird in der Literatur von einem „triple-line-pattern“ gesprochen (siehe Abbildung 8) (87).

Diese triple-line Struktur im Ultraschall reflektiert die endometriale Proliferation und konnte in einigen Studien mit besseren Schwangerschaftsraten assoziiert werden. Sind diese drei Linien sonographisch nicht nachweisbar, kann dies ein Hinweis auf beginnende sekretorische Veränderungen sein und somit ein Zeichen, dass die Zeit der maximalen endometrialen Rezeptivität bereits verstrichen ist (57).

Das Fehlen einer triple-line Struktur könnte zwar darauf hinweisen, dass die Phase der maximalen endometrialen Rezeptivität bereits vorüber ist, trotzdem ist eine Schwangerschaft auch ohne eine triple-line Struktur möglich (88).

Die triple-line Morphologie wird signifikant vom Alter der Patientin beeinflusst. Das Vorhandensein der drei Linien im Ultraschall findet sich mit höherer Wahrscheinlichkeit bei jüngeren Patientinnen (89).



Abbildung 8: triple line pattern
übernommen aus Singh et al., 2011 (90), lizenziert unter [CC 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/)

8 der 13 Studien konnten eine signifikante Korrelation zwischen EMP und ART-Zyklen nachweisen (46, 57, 59, 87, 91-94), wovon die EMP in 5 Studien einen prädiktiven Wert aufwies (57, 87, 91, 93, 94).

In 5 der 13 Studien wurde kein Zusammenhang zwischen EMP und Schwangerschaftsergebnissen gefunden (86, 90, 95-97).

Die Resultate finden sich in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 3: Korrelation zwischen EMP und ART-Ergebnissen

Autor und Jahr	Studien-Design und (n)	ART-Methode und Tag der EMP-Messung	Die wichtigsten Ergebnisse
Li et al. (91) 2019	Prospektive Kohorten-Studie mit 146 Frauen	IVF Tag der hCG-Triggerung +	Das Endometrium wurde je nach Echogenität in 5 Gruppen unterteilt: < 60 %, 61 – 70 %, 71 – 80 %, 81 – 90 %, > 90 %. Sowohl die klinische PR als auch die IR korrelierten mit der

		Tag 1 – 3 nach der Oozyten-Entnahme	Echogenität. Den größten prädiktiven Wert hatte die Messung der endometrialen Echogenität am Tag 2 nach der Oozytenentnahme. Der Schwellenwert für diesen Messtag lag bei 76,5 % (mit einer Sensitivität von 61 % und Spezifität von 82 %). Die Studie empfiehlt bei einer Echogenität über 81 % am Tag 2 der Oozytenentnahme einen frischen ET und bei einer EMP < 70 % eine Kryokonservierung durchzuführen.
Benhoud et al. (92) 2019	Querschnitts-Studie mit 200 Frauen	Die infertilen Frauen erhielten lediglich eine Ovulations-Induktion	Die EMP wurde danach eingeteilt, ob eine triple-line-Struktur oder ein homogenes Endometrium vorlag. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der PR: 35,3 % der Frauen mit einer triple-line-Struktur wurden schwanger (pos. β -hCG-Test), während nur 3,3 % der Frauen mit homogener Struktur schwanger wurden. Die Wahrscheinlichkeit eines positiven β -hCG-Testes erwies sich für triple-line-Endometrien 15x höher als für homogene Endometrien.
Yang et al. (46) 2018	retrospektive Kohorten-Studie mit 1.512 Zyklen	Kryo-ET (IVF, ICSI mit Blastozysten) Tag der Progesteron-Stimulation	Die Frauen wurden zuerst nach EMT in 2 Gruppen geteilt (< 8 mm, > 8 mm) und dann je nach Morphologie wiederum in 2 Gruppen unterteilt (mit triple-line / ohne triple-line). Es konnten signifikante Unterschiede der EMT und EMP zwischen der schwangeren und der nicht-schwangeren Gruppe gefunden werden. Frauen mit EMT > 8 mm und triple-line-Struktur wiesen signifikant höhere PR auf, zeigten aber keine Unterschiede in LBR oder Abortrate. Die Studie kam zu dem Schluss, dass eine EMT > 8 mm gemeinsam mit einer triple-line-Struktur eine Schwangerschaft zwar begünstigt, aber weder die EMT und die EMP individuell betrachtet noch gemeinsam einen prädiktiven Wert für Lebendgeburten darstellen.
Flores et al. (93) 2017	Retrospektive Kohorten-Studie mit 100 Zyklen	Kryo-ET	Die EMP wurde klassifiziert in triple-line-Struktur, intermediäre oder homogene Echogenität. Das Vorliegen einer triple-line-Struktur wurde mit einer 3x höheren Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft assoziiert und stellte einen unabhängigen signifikanten Prädiktor für kryokonservierte ET-Zyklen dar.

Ahmadie et al. (87) 2017	Prospektive Studie mit 280 Zyklen	IVF, ICSI Tag der hCG-Triggerung	Die Einteilung der Echogenität wurde wie folgt durchgeführt: triple-line, heterogen-echogen und homogen-echogen. Die höchste PR wies die Gruppe mit triple-line-Struktur auf. Die Studie schlussfolgerte, dass ein triple-line-Endometrium eine Schwangerschaft begünstigt und die EMP daher als prädiktiver Wert für ART-Zyklen eingesetzt werden kann.
Masrouf et al. (95) 2016	Prospektive Studie mit 100 Frauen	IUI Tag der Insemination	Die EMP wurde eingeteilt in: triple-line, isoechogen mit zentraler Linie und homogen-hyperechogen. In dieser Studie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den echogenen Typen des Endometriums nachgewiesen werden und folglich konnte auch kein prädiktiver Wert aus der EMP gezogen werden.
Gingold et al. (86) 2015	Retrospektive Kohorten-Studie mit 356 Zyklen bei 277 Frauen (176 FET, 180 Kryo-ETs)	FET + Kryo-ET Tag der Triggerung + Tag des ETs	Die EMP wurde in 3 Kategorien unterteilt: 1: < 50 % hyperechogen 2: > 50 % hyperechogen 3: homogen-hyperechogen von der Basalis bis zum Lumen. Am Tag der Triggerung konnten keine Differenzen in der IR oder PR gefunden werden. Auch am Tag der Triggerung konnten keine signifikanten Effekte der EMP auf die PR gefunden werden. Typ 3 EMP wies hierbei allerdings eine schlechtere IR auf. Insgesamt erwies sich die EMP als kein valider Richtwert.
Zhao et al. (57) 2014	Retrospektive Kohortenstudie mit 3.319 Frauen	FET-IVF Tag 3 der Gonadotropin Stimulation + Tag der hCG-Triggerung	Die EMP wurde eingeteilt in: A: triple-line-Struktur B: Endometrium mit gleicher Reflexion wie das Myometrium mit schlecht zu erkennender zentraler Linie C: homogen-hyperechogen. Am Tag der hCG-Triggerung wiesen Gruppe A und B signifikant höhere PR auf als Gruppe C (A: 55,2 %, B: 50,9 %, C: 37,4 %). Wurde die EMP allein betrachtet, so beeinflusst eine triple-line-Struktur die Resultate einer Schwangerschaft positiv. In Kombination mit der EMT konnte jedoch keine korrekte Vorhersage getroffen werden.
Gahlot et al. (96) 2014	Prospektive Studie mit 112 Zyklen	IVF Tag der hCG-Triggerung	Diese Studie konnte keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der EMP und der PR finden.

Zhao et al. (59) 2012	Retrospektive Kohorten-Studie mit 1.933 Frauen	FET-IVF Tag der hCG-Triggerung	Die Patientinnen wurden zuerst nach EMT eingeteilt (< 7 mm, 7 – 14 mm, > 14 mm) und anschließend nach EMP unterteilt: siehe Einteilung Zhao et al. 2014 (57). Die PR und IR in Gruppe A und B waren signifikant höher als in Gruppe C. EMP liefert zwar wichtige prädiktive Informationen, sollte aber nicht als absoluter Prädiktor für ART-Zyklen herangezogen werden.
Singh et al. (90) 2011	Prospektive Studie mit 101 Frauen	IVF Tag der hCG-Triggerung	Auch hier wurde das Endometrium in triple-line, isoechogen und hyperechogen eingeteilt. Es konnte zwar keine Korrelation zwischen EMP und PR festgestellt werden, es wurde trotzdem empfohlen, Patientinnen mit einem dünnen Endometrium (< 7 mm) und fehlendem Vorliegen einer triple-line-Struktur eine Kryokonservierung vorzuschlagen.
Chen et al. (94) 2010	Retrospektive Kohorten-Studie mit 2.896 Frauen	FET (IVF, ICSI) Tag der hCG-Triggerung	Die Frauen wurden in 3 Kohorten nach EMT eingeteilt: < 7 mm, 7 – 14 mm, > 14 mm. Auch hier wurden die Gruppen wiederum nach Morphologie in A (triple-line) und B (ohne triple-line) unterteilt. In Gruppe A und B stieg die PR signifikant mit steigender EMT. Laut Chen et al. könnte die kombinierte Analyse der EMT und EMP wertvoller sein als die separate Beurteilung dieser Parameter. Patientinnen mit einer dünneren EMT (< 7mm) und ohne triple-line-Struktur könnte somit eine Kryokonservierung empfohlen werden.
Corbacioglu et al. (97) 2009	Retrospektive Studie aus 241 Zyklen	Tag der hCG-Verabreichung	Die EMP wurde in triple-line, isoechogen und hyperechogen unterteilt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der PR gefunden werden. Daher wurde die Messung der EMP als nutzlos für die Prädiktion von ART-Zyklen betrachtet.

Die verringerte Implantationsrate bei Patientinnen mit homogenem Endometrium am Tag der Triggerung suggeriert, dass zu frühe Luteinisierung zum Implantationsversagen führt. Bei Patientinnen mit homogenem Endometrium wurden nämlich erhöhte Progesteron-Konzentrationen gefunden, welche einen bekannten Faktor für prämatüre Ovulation darstellen, was wiederum zu einem vorzeitigen Öffnen und dadurch auch zu einem vorzeitigen Schließen des

Implantationsfensters führt. Daher sollte versucht werden den Eisprung bereits vor der Umwandlung in ein homogenes Endometrium auszulösen (86).

Die endometriale Rezeptivität wird also von einer Vielzahl an Faktoren beeinflusst, unter anderem auch von der Perfusion des Endometriums.

3.1.4 Endometriale Perfusion

Die Angiogenese spielt eine wichtige Rolle in weiblichen Reproduktionsprozessen, wie etwa der Rekrutierung des dominanten Follikels, der Entwicklung des Corpus luteum, sowie dem Wachstum des Endometriums und der Implantation. Um eine erfolgreiche Implantation zu erreichen, wird daher vermutet, dass eine suffiziente Blutversorgung des Endometriums notwendig ist (98).

Es wurde bereits über Differenzen der uterinen Durchblutung zwischen infertilen und fertilen Frauen berichtet. Daraus ergibt sich die Frage, ob eine beeinträchtigte Durchblutung des Endometriums auch die Ergebnisse innerhalb von ART-Zyklen negativ beeinflusst und ob der endometriale Blutfluss einen sinnvollen Parameter zur Prädiktion einer Implantation darstellt.

Die uterine Perfusion kann durch den Pulsatilitätsindex (PI, pulsatility index) und dem Widerstandsindex (RI, resistance index) ausgedrückt werden.

Der PI ergibt sich aus der maximalen systolischen Strömungsgeschwindigkeit minus der enddiastolischen Geschwindigkeit, geteilt durch den Mittelwert.

Der RI gibt das Verhältnis der maximalen systolischen Strömungsgeschwindigkeit minus der enddiastolischen Geschwindigkeit, geteilt durch den systolischen Spitzenwert an.

Vom subendometrialen Blutfluss spricht man von jenen Gefäßen, die innerhalb von 10 mm vom lateralen Rande des Endometriums liegen (30).

$$PI = \frac{(V_{max_{syst}} - V_{max_{enddiast}})}{V_m}$$

$$RI = \frac{(V_{max_{syst}} - V_{max_{enddiast}})}{V_{max_{syst}}}$$

V.....Flussgeschwindigkeit
Vm.....mittlere Flussgeschwindigkeit
syst.....systolisch
enddiast.....enddiastolisch

Martins et al. analysierte den PI und RI der A. uterina, sowie den subendometrialen Blutfluss prospektiv in 169 Zyklen mittels transvaginalen 2D-Doppler-Ultraschall während mehreren Zeitpunkten. Die Frauen wurden anschließend 12 Tage nach dem Embryonentransfer in zwei Gruppen geteilt: bei 72,8 % fand keine Implantation statt, bei den restlichen 27,2 % war die Implantation erfolgreich.

Die Werte des Widerstands- und Pulsatilitätsindex der A. uterina zeigten zu Beginn des Zyklus keine signifikanten Unterschiede. Statistisch signifikante Differenzen zwischen den beiden Gruppen wurden ab Tag 6 der kontrollierten ovariellen Stimulation sichtbar. Dies könnte auf den höheren Östradiolspiegel im Serum zurückzuführen sein. Sowohl die PI- als auch die RI-Werte stiegen insgesamt bis Tag 10 an und fielen am Tag der hCG-Triggerung ab. Der Abfall des PI und RI am Tag der hCG-Verabreichung könnte damit assoziiert sein, dass hCG Wachstumsfaktoren des vaskulären Endothels anregt.

Nach dem Tag der Triggerung stiegen die Werte wieder an. Die Werte der Implantationsgruppe waren während der verschiedenen Messzeitpunkte immer signifikant niedriger (30). Dieser Verlauf ist in Abbildung 9 dargestellt.

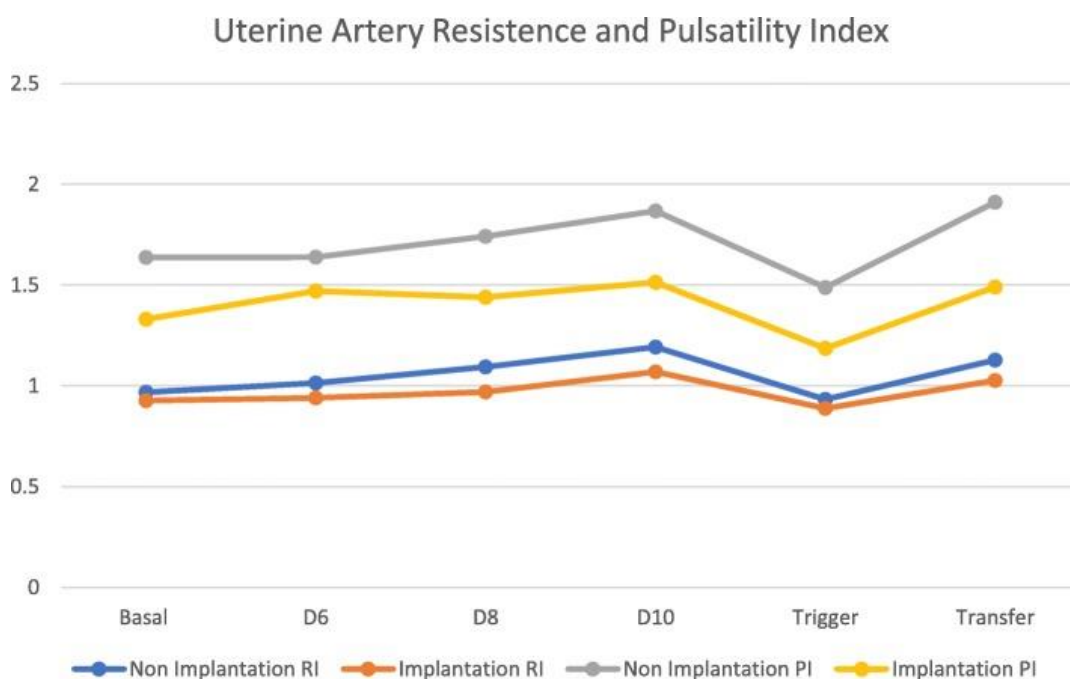


Abbildung 9: Widerstands- und Pulsatilitätsindex der A. uterina
 übernommen von Silva Martins et al., 2019 (30), lizenziert unter [CC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

RI und PI der subendometrialen Blutfluss-Analyse zeigten zu Beginn des Zyklus ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Beide Werte stiegen wieder während der kontrollierten ovariellen Stimulation an. Während dieser Phase, sowie am Tag der Triggerung und am Tag des Embryonentransfers zeigten sich statistisch signifikante Differenzen zwischen den zwei Gruppen, ebenfalls mit niedrigeren Werten in der Implantationsgruppe (30). Der Verlauf wird in Abbildung 10 widergespiegelt.

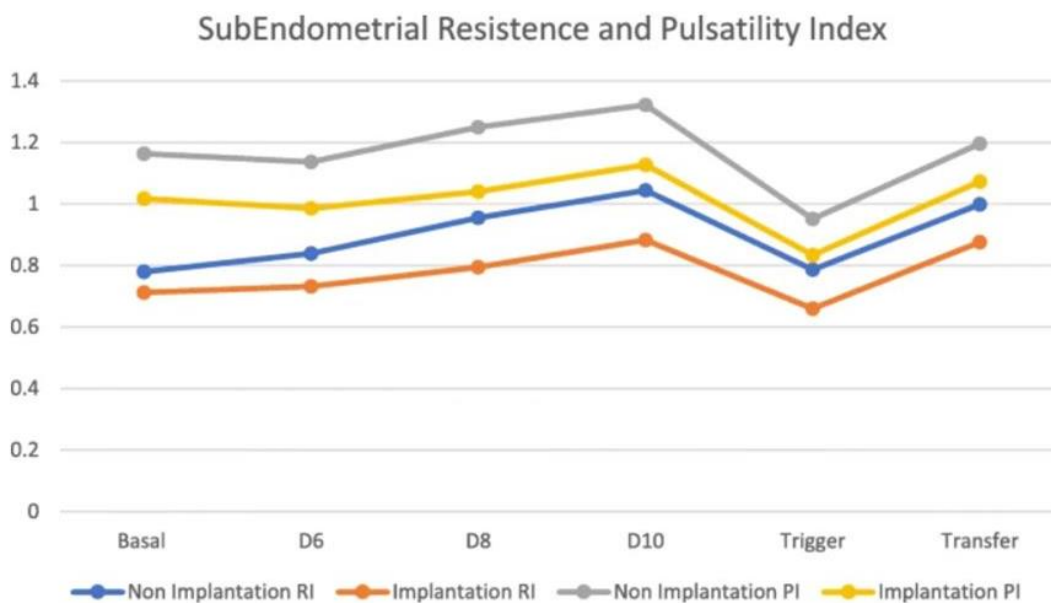


Abbildung 10: subendometrialer Blutfluss (RI, PI) übernommen von Silva Martins et al., 2019 (30), lizenziert unter [CC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Vergleicht man die subendometrialen und uterinen Perfusionsparametern (PI, RI) miteinander, erhält man immer niedrigere Werte im subendometrialen Blutfluss. Der niedrigere Widerstand der subendometrialen Gefäße ermöglicht eine bessere Vaskularisation.

Die Studie von Silva Martins et al. zeigte, dass ein 2D-Doppler-Ultraschall zur Messung des uterinen und subendometrialen Blutflusses ab Tag 6 der ovariellen Stimulation genutzt werden könnte, um ein rezepatives Endometrium zu identifizieren (30).

Neben dem Pulsatility- und Resistance-Index, der in sieben Studien zur Beurteilung der endometrialen Perfusion herangezogen wurde (30, 52, 99-103), existieren auch noch andere Indices, um den endometrialen Blutfluss zu messen.

Die folgenden drei Parameter werden automatisch von der VOCAL-Software (siehe 3.1.2 Endometriales Volumen (EMV)) generiert und werden auf einer Skala von 0 bis 100 angegeben. Der Vaskularisationsindex (VI) beschreibt die Gesamtpfusion, der Vaskularisationsflussindex (VFI) spiegelt die Flussgeschwindigkeit im gleichen Volumen wider und der Flussindex (FI) beschreibt den gesamten Blutfluss innerhalb des Probenvolumens (104).

Der VFI, VI und FI wurde in sechs Studien gemessen, um herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen endometrialer Perfusion und ART-Ergebnissen besteht (99-102, 105, 106).

Drei andere Studien beurteilten wiederum lediglich, ob ein endometrialer Blutfluss vorhanden bzw. messbar war oder nicht (42, 107, 108) und zwei weitere Studien unterteilten den Blutfluss in drei Zonen. In Zone I war nur subendometrialer Blutfluss vorhanden, in Zone II reichte der Blutfluss bis zur äußeren hyperechogenen Region und in Zone III gelangte der Blutfluss bis zur inneren hypoechogenen Region (52, 90).

Es existieren also verschiedene Parameter zur Beurteilung des endometrialen und subendometrialen Blutflusses, was die Vergleichbarkeit der vorhandenen Studien limitiert.

Tabelle 4: Korrelation zwischen EP und ART-Ergebnissen

Autor und Jahr	Studien-Design und (n)	ART-Methode und Tag der Messung	Die wichtigsten Ergebnisse
Martins et al. (30) 2020	Prospektive Fall-Kontroll-Studie mit 169 Zyklen	Vor der COH, Tag 6, 8, 10 der COH, Tag der Triggerung + Tag des ETs	Subendometrialer RI und PI, sowie RI und PI der A. uterina waren während des Verlaufs signifikant niedriger in der Implantationsgruppe. Subendometrialer RI und PI waren außerdem niedriger als uteriner RI und PI. Conclusio: ab Tag 6 der COH könnten RI und PI zur Ermittlung der endometrialen Rezeptivität genutzt werden.
Masrouf et al. (42) 2019	Prospektive Querschnitts-Studie mit 100 Frauen	IUI Tag der hCG-Triggerung	Der endometriale Blutfluss korrelierte positiv mit der PR: der endometriale Blutfluss war signifikant größer in der Gruppe von Frauen, die schwanger wurden. Ultraschall könnte daher

eine effiziente Möglichkeit zur Prädiktion einer Schwangerschaft nach IUI darstellen.

Elsokkary et al. (105) 2018	Prospektive Studie mit 400 Frauen	ICSI Tag der hCG-Triggerung	VFI und FI der schwangeren Kohorte waren signifikant höher verglichen mit der nicht-schwangeren Kohorte, während kein signifikanter Unterschied im VI gefunden werden konnte. Es konnten auch keine Schwellenwerte für die Perfusionsparameter VI, VFI und FI berechnet werden.
Zhang et al. (99) 2016	Studie mit 435 Frauen	IVF Tag der hCG-Verabreichung	Die untersuchten Parameter (EMT, EMV, EMP, RI und PI der A. uterina, endometrialer und subendometrialer VI, VFI und FI) unterschieden sich nicht signifikant zwischen der schwangeren und nicht-schwangeren Gruppe. Somit eigneten sich die erhobenen Parameter nicht als Prädiktoren für Ergebnisse (PR) nach IVF-Behandlungen.
Abdel Kader et al. (52) 2016	Prospektive Beobachtungs-Studie mit 100 Frauen	IVF, ICSI Tag der hCG-Triggerung	Es ergaben sich keine signifikanten Differenzen in den Perfusionsparametern (RI, PI) der subendometrialen Gefäße zwischen schwangeren und nicht-schwangeren Frauen. Es wurde jedoch eine direkte Korrelation zwischen endometrialem Blutfluss und Schwangerschafts-Outcome entdeckt. Die Einteilung der endometrialen Perfusion erfolgte in drei Zonen. In Zone III (Blutfluss erreichte die innere hypoechogene Zone) konnten die meisten Schwangerschaften erzielt werden. Der endometriale Blutfluss könnte als nützlicher prädiktiver Wert für Implantationsraten genutzt werden.
Zhang et al. (103) 2014	Retrospektive Studie mit 468 Zyklen	Kryo-ET Tag der Progesteron-Verabreichung	Sowohl der endometriale als auch der subendometriale Blutfluss unterschied sich signifikant zwischen Frauen, die schwanger wurden und denen, die keine Schwangerschaft erzielten. Die schwangeren Frauen wiesen signifikant niedrigere Werte des PI und RI auf. Somit könnten die ermittelten Dopplerparameter Richtwerte für Kryo-ETs darstellen.
Sardana et al. (107) 2014	Prospektive Beobachtungs-Studie mit 165 Frauen	Kryo-ET Sobald das Endometrium > 7 mm dick war	Das Patientenkollektiv wurde danach eingeteilt, ob ein subendometrialer – endometrialer Blutfluss vorhanden war oder ob kein subendometrialer Fluss nachgewiesen werden konnte. Die IR und PR waren signifikant höher in der Kohorte mit vorhandenem Fluss. Das Vorhandensein eines endometrialen Blutflusses verbessert also die Ergebnisse eines Kryo-ETs.

Kim et al. (100) 2014	Prospektive Beobachtungs-Studie mit 236 Frauen	FET-IVF Tag des ETs	Der 3D-Ultraschall erwies sich als effektive und nützliche Methode um den endometrialen Blutfluss in IVF-Zyklen zu evaluieren. Ein guter Blutfluss am Tag des ETs könnte mit einer höheren Schwangerschaftsrate assoziiert sein, da die schwangere Kohorte höhere endometriale VI-, VFI- und FI-Scores als die nicht-schwangere Kohorte aufwies. Die subendometrialen Werte und PI und RI der A. uterina unterschieden sich dabei nicht signifikant.
Singh et al. (90) 2011	Prospektive Beobachtungs-Studie mit 101 Frauen	IVF, ICSI Tag der hCG-Verabreichung	Der endometriale Blutfluss, der in drei Zonen eingeteilt wurde, korrelierte direkt mit den Ergebnissen der IVF-Zyklen. Die Studie kam zu dem Schluss, dass die endometriale Vaskularität einen nützlichen prädiktiven Wert für die IR bei IVF-Zyklen darstellt, unabhängig von der morphologischen Struktur des Endometriums.
Wang et al. (108) 2010	Prospektive Studie mit 182 Frauen	IVF 8h vor der hCG-Verabreichung	Die Detektion eines endometrialen Blutflusses zeigte eine direkte Assoziation mit der IR und PR. Außerdem zeigte sich, dass IR und PR signifikant höher waren, wenn ein endometrialer und subendometrialer Blutfluss nachgewiesen werden konnte (verglichen mit nur subendometrialem Blutfluss oder keinem detektierbaren Fluss). Dies indiziert den prädiktiven Wert des Vorhandenseins eines endometrialen Blutflusses für Ergebnisse durch ART-Zyklen.
Kim et al. (101) 2010	Prospektive Studie mit 106 Frauen	IUI Tag der Insemination	In dieser Studie wurde der RI und PI der A. uterina, sowie der VI, VFI und FI der endometrialen und der subendometrialen Region beurteilt. Die Frauen, die schwanger wurden, wiesen höhere endometriale VI, VFI und FI auf als die nicht-Schwangeren. Im Kontrast dazu konnten keine Unterschiede der Werte in der subendometrialen Region gefunden werden. Auch der PI und der RI unterschied sich nicht zwischen schwangeren und nicht-schwangeren Frauen.
Ng et al. (106) 2009	Studie mit 293 Frauen	IVF Tag der hCG-Verabreichung + Tag des ETs	Diese Studie untersuchte die Rolle des Blutflusses während der hCG-Triggenung und des ETs. Gemessen wurde die Veränderung der EMT, EMV und der Perfusionsparameter VI, VFI und FI zwischen den zwei Messtagen. Dabei konnten keine signifikanten Veränderungen während der beiden Tage gefunden werden und

somit stellt diese Methode keinen möglichen Prädiktionwert für IVF-Zyklen dar.

Kim et al. (102) 2009	Prospektive Studie mit 242 Frauen	IUI Tag der Insemination	Die Frauen, die schwanger wurden, hatten einen höheren VI, VFI und FI, sowie einen höheren PI der A. uterina als die nicht-schwangere Gruppe. Im Kontrast dazu konnten keine signifikanten Differenzen im VI, VFI und FI der subendometrialen Region oder des RI der A. uterina gefunden werden. Wurde gar kein endometrialer Blutfluss nachgewiesen, konnte keine Schwangerschaft erzielt werden.
-----------------------------	---	--------------------------------	---

Aufgrund der variablen Beurteilungsschemata der endometrialen Perfusion, ist es äußerst schwierig, definitive Aussagen darüber zu treffen, welche Methode die sinnvollste ist. Daher werden weitere Untersuchungen benötigt.

3.2 Genetische Parameter zur Beurteilung der endometrialen Rezeptivität

All die histologischen, biologischen und physiologischen Veränderungen des Endometriums, die während der proliferativen und sekretorischen Phase des Menstruationszyklus auftreten, sind eigentlich das Ergebnis von Veränderungen, die auf der Ebene der Gentranskription stattfinden (109).

Dank der Entwicklung von DNA-Microarrays konnten große Fortschritte in der Analyse der Genexpression gemacht werden (110). Die Microarray-Technologie bietet die Möglichkeit über einen kurzen Zeitraum das Verhalten von tausenden von Genen unter verschiedenen Bedingungen in einem spezifischen Gewebe zu untersuchen (111). Die zu einem bestimmten Zeitpunkt exprimierten Gene eines Gewebes werden als Transkriptom bezeichnet. Mit Hilfe des Transkriptoms können die verschiedenen Phasen des Menstruationszyklus untersucht werden (112).

Diese Methode ermöglicht es auch die Rezeptivität des Endometriums genetisch zu bestimmen. Durch die DNA-Microarray-Analyse konnten einige Gene gefunden werden, welche für die endometriale Rezeptivität verantwortlich sind. Dabei handelt es sich unter anderem um immunmodulierende Gene, Adhäsionsmoleküle, zytoskelettale Proteine, sowie Gene, die mit oxidativem Stress verbunden sind (110).

Es existieren verschiedene Microarray-Chips, die zur Analyse der endometrialen Rezeptivität herangezogen werden können, beispielsweise die Affymetrix GeneChips® (siehe Abbildung 11). Dabei handelt es sich um zweidimensionale Oligonukleotid Arrays, die insgesamt über 60.000 menschliche Gene beinhalten, ungefähr 12.000 Gene pro Chip (113).

Die Unterschiede des Genexpressionsprofils zwischen der prärezeptiven und der rezeptiven Phase des Endometriums wurden bereits in mehreren Studien in fertilen Frauen während eines natürlichen Zyklus untersucht. Der Review von Messaoudi et al.

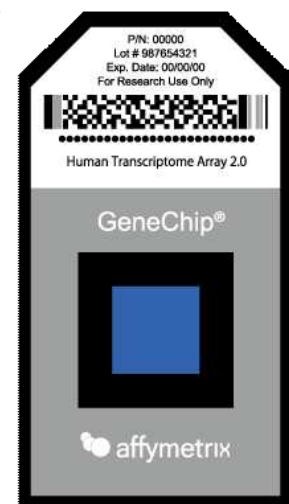


Abbildung 11: Affymetrix GeneChip®, übernommen von DBCLS, lizenziert unter [CC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

zeigte, dass all diese Studien ein spezifisches Expressionsmuster, während dem Implantationsfenster, nachweisen konnten. Die Anzahl der differenten Gene zwischen dem prärezeptiven und rezeptiven Stadium des Endometriums variierte jedoch stark zwischen den Studien (zwischen 107 und 2.878 Genen) und es wurden nur zwei Gene gefunden, die in allen Studien übereinstimmten: das Osteopontin, ein Glykoprotein, das in der Zelladhäsion und Migration während der Embryoimplantation eine Rolle spielt, sowie das IL15, ein Zytokin, das in den endometrialen Stromazellen exprimiert wird (114).

Eine dieser Studien zur Analyse der endometrialen Rezeptivität stammt von Riesewijk et al. Die Studienpopulation bestand aus 23 fertilen Frauen mit einem normalen Zyklus. Pro Zyklus wurden zwei Biopsien entnommen, eine an Tag zwei und eine an Tag sieben nach dem LH-Peak (LH + 2, LH + 7), um so die Entwicklung des Endometriums zu beobachten. Nach der Identifikation der regulierenden Gene während des Menstruationszyklus, wurde eine weitere Selektion durchgeführt, um jene Gene zu finden, die essenziell für die endometriale Rezeptivität sind. Dazu wurden nur jene Gene berücksichtigt, die bei mindestens vier von fünf Frauen mehr als drei Unterschiede in der Faltung aufwiesen. Dadurch blieben 211 Gene übrig, die mit der endometrialen Rezeptivität assoziiert werden konnten (153 wurden „up-reguliert“, 58 „down-reguliert“). Bei strengeren Einschlusskriterien (Unterschiede bei fünf von fünf Frauen), konnten 75 hochregulierte Gene mit der endometrialen Rezeptivität in Verbindung gebracht werden und 10 runterregulierte Gene gefunden werden (110).

Mit der molekulardiagnostischen Methode kann außerdem nicht nur der Zeitpunkt der Rezeptivität bestimmt werden, sondern auch die Parameter, welche die endometriale Rezeptivität beeinflussen, zum Beispiel, welchen molekularen Einfluss die COS auf die Rezeptivität und somit ART-Ergebnisse ausübt. Die variablen Stimulationsprotokolle könnten damit miteinander verglichen werden, etwa die Auswirkung von GnRH-Antagonisten und GnRH-Agonisten während der kontrollierten ovariellen Stimulation (112).

Haouzi et al. untersuchte dazu das Genexpressionsprofil des Endometriums während eines natürlichen Zyklus an den Tagen LH + 2 und LH + 7 und das

Genexpressionsprofil während stimulierten Zyklen (COS) am Tag zwei und fünf nach der hCG-Stimulation (hCG + 2, hCG + 5). Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede in der Genexpression zwischen LH + 2 und LH + 7, sowie zwischen hCG + 2 und hCG + 5.

Das Transkriptom kann somit in natürlichen und stimulierten Zyklen zwischen prärezeptivem und rezeptivem Endometrium unterscheiden.

Während des natürlichen Zyklus wurden 1.071 Gene gefunden, die sich zwischen dem prärezeptiven und rezeptiven Stadium signifikant veränderten (93 % wurden bis Tag LH + 7 upreguliert und 7 % downreguliert) und während des stimulierten Zyklus wurden 998 Gene gefunden, die sich zwischen prärezeptiven und rezeptiven Stadium signifikant veränderten (78 % wurden bis zum Tag hCG + 5 upreguliert und 22 % downreguliert). Sowohl in natürlichen als auch in stimulierten Zyklen wird die Mehrzahl der Gene somit hochreguliert, was darauf hinweisend sein könnte, dass eine transkriptionale Aktivierung für die Rezeptivität notwendig ist.

Bei der Analyse der Genexpressionsdifferenzen zwischen natürlichen und stimulierten Zyklen, stimmten nur 46 % der upregulierten Gene in beiden Zyklen überein. Dies könnte entweder durch eine stärkere Unterdrückung von Genen in stimulierten Zyklen zustande kommen oder durch die COS werden andere Gene hochreguliert, die im natürlichen Zyklus keine Rolle spielen. Eine COS könnte also zur beeinträchtigten Aktivierung von Genen, die an der endometrialen Rezeptivität beteiligt sind, führen.

Ist die Rezeptivität stark beeinträchtigt, sollte der Embryonentransfer unterbrochen und die Embryonen für einen späteren Transfer kryokonserviert werden (115).

Die verschiedenen Studien zur Microarray-Analyse konnten zeigen, dass zu unterschiedlichen Phasen des Zyklus eine unterschiedliche Genexpression stattfindet, wodurch der molekulare Status, unabhängig von der histologischen Erscheinung, beurteilt werden kann. Somit stellen biochemische Marker die ideale Alternative zur Histologie dar.

Auch die Unterschiede zwischen fertilen Frauen und Patientinnen mit rezidivierendem Implantationsversagen können somit analysiert werden (112).

3.2.1 Endometrial Receptivity Array (ERA)

Einer dieser molekulardiagnostischen Tests ist der ERA[®], welcher auf 238 Genen basiert. Mit diesem Verfahren kann ein personalisiertes Implantationsfenster für die Patientinnen gefunden werden und somit die Schwangerschaftsrate nach Embryonentransfer verbessert werden.

Der Test wird sieben Tage nach dem LH-Peak in natürlichen Zyklen und fünf Tage nach der Progesteron-Verabreichung in einer HRT angewandt. Das Endometrium wird anschließend je nach Expression in rezeptiv oder prä- / postrezeptiv eingeteilt.

Dieser molekulardiagnostische Test, der auf dem spezifischen Transkriptom des rezeptiven Endometriums basiert, wurde 2011 von Díaz-Gimeno et al. entwickelt. Die spanische Arbeitsgruppe verglich den ERA[®] auch mit der histologischen Analyse des Endometriums zur Beurteilung der Rezeptivität. Dabei konnte gezeigt werden, dass die molekulargenetische Datierung der Rezeptivität, aufgrund der deutlich höheren Genauigkeit des ERA[®]-Tests und der stark Untersucher-abhängigen Variabilität der Histologie, der histologischen Datierung überlegen ist. Der ERA[®] kann unabhängig von der Histologie mit etwa 89-prozentiger Spezifität und mit über 99-prozentiger Sensitivität die Rezeptivität des Endometriums prädictieren.

Auch die Reproduzierbarkeit wurde überprüft, indem dieselben Frauen nach etwa zwei bis drei Jahren erneut biopsiert wurden. Dabei wurden keine Unterschiede zwischen den Ergebnissen der verschiedenen Zyklen innerhalb derselben Patientinnen gefunden (116, 117).

Aus der Reproduzierbarkeit ergibt sich der Vorteil, dass eine blinde Biopsie des Endometriums zum gleichen Ergebnis führt, unabhängig davon, wer die Biopsie durchführt und von welchem Teil die Gewebeprobe entnommen wird. Die in einem Zyklus erhobene Information kann somit den Weg für Behandlungen in nachfolgenden Zyklen weisen (12).

Insgesamt wurden bei der Literaturrecherche 11 Studien gefunden, welche die Wirksamkeit des ERA[®]-Tests (der Firma iGenomix[®]) evaluierten. Diese werden nachfolgend beschrieben.

Ruiz-Alonso et al. analysierten 2.445 Frauen, die sich einem ERA®-Test unterzogen, um dessen Wirksamkeit zu überprüfen.

Insgesamt erwiesen sich 77 % dieser Frauen als rezeptiv und 23 % als nicht-rezeptiv. In der Gruppe der Frauen mit rezeptivem Endometrium lag die Implantationsrate bei 60 % und die Schwangerschaftsrate bei 45 %, während die Implantations- und Schwangerschaftsrate bei Frauen mit nicht-rezeptiven Endometrium nur bei 23 % und 13 % lagen.

Wurden Embryonen in ein nicht-rezeptives Endometrium transferiert, waren nicht nur IR und PR signifikant niedriger, sondern auch die Lebendgeburtenrate.

Fand der ET hingegen in ein rezeptives Endometrium statt, waren die IR, PR und LBR besser als die üblichen Ergebnisse nach ART-Zyklen (118).

Einige Autoren untersuchten den Nutzen des ERA®-Tests für Patientinnen mit wiederholtem Implantationsversagen (RIF). Es existieren verschiedene Definitionen für ein RIF. Meist wird damit eine ausbleibende Schwangerschaft nach mindestens drei IVF-Zyklen bezeichnet, in denen mehr als ein Embryo mit sehr guter Qualität transferiert wurden.

RIF stellt eine häufige Ursache für Infertilität dar und es existieren etliche Ursachen, die zum Implantationsversagen führen können. Dazu zählen pathologische Veränderungen der Patientinnen selbst, wie etwa eine Uterushyperplasie, submuköse Myome oder Polypen, Endometritis, Synechien oder Hydrosalpinx und chromosomale Pathologien des Embryos, sowie bestimmte Lifestyle-Faktoren (119).

Obwohl die Aneuploidie des Embryos einer der Hauptfaktoren für ein Implantationsversagen darstellt, führen auch 30-40 % der euploiden Embryonen zum Implantationsversagen, was erneut die Bedeutung der endometrialen Rezeptivität unterstreicht (120, 121).

Ruiz-Alonso et al. verglich dazu prospektiv 85 RIF-Patientinnen mit einer Kontrollgruppe aus 25 Frauen. Der ERA®-Test wurde in natürlichen Zyklen an Tag LH + 7 und in HRT-Zyklen an Tag P + 5 durchgeführt. Wurde das Endometrium als rezeptiv bewertet (74,1 % der RIF-Patientinnen und 88 % der Kontrollgruppe), wurde ein personalisierter Embryonentransfer durchgeführt. In 51,7 % resultierte daraus eine Schwangerschaft. Im Fall eines nicht-rezeptiven Endometriums durch

ERA® (25,9 % der RIF-Patientinnen), wurde der Test wiederholt, bis ein rezeptives Ergebnis erreicht wurde, um einen personalisierten ET durchzuführen, wodurch eine Schwangerschaftsrate von 50 % erreicht werden konnte.

Patientinnen mit RIF wiesen verglichen mit der Kontrollgruppe häufiger ein verschobenes Implantationsfenster auf. Mit Hilfe des ERA®-Tests können Frauen mit einem als ursprünglich nicht-rezeptiv gewertetem Endometrium einen personalisierten Embryonentransfer erhalten, der in ähnlichen Implantations- und Schwangerschaftsraten resultiert. Die Studienergebnisse verweisen darauf, dass Frauen mit RIF nicht immer als Patientinnen mit Pathologien eingestuft werden sollten, sondern als Patientinnen, in denen das endometriale Zeitfenster für einen ET personalisiert werden sollte (119).

Hashimoto et al. schloss 50 Patientinnen mit RIF in die retrospektive Kohortenstudie ein. Der ERA®-Test identifizierte 38 Frauen als rezeptiv und 12 Frauen als nicht-rezeptiv, wovon sich vier Patientinnen einen Tag später erneut einer Biopsie unterzogen, die zu einem rezeptiven Ergebnis führte. Die klinische Schwangerschaftsrate war 58,8 % in der rezeptiven Gruppe und 50 % in der ursprünglich nicht-rezeptiven Gruppe. Die Studie schlussfolgerte, dass der ERA-Test mit anschließend personalisiertem Embryonentransfer eine effektive Methode für RIF-Patientinnen darstellt, um durch das individualisierte Implantationsfenster bessere Schwangerschaftsraten zu erreichen (121).

Laut der retrospektiven Studie von Mahajan et al. ist der ERA®-Test der „objektivste und akkurateste Test“, der momentan zur Diagnose der endometrialen Rezeptivität und der Identifizierung des persönlichen Implantationsfensters zur Verfügung steht. Die 186 Frauen, die an der Studie teilnahmen, wurden in drei Gruppen unterteilt: 80 Patientinnen mit RIF, 93 Patientinnen mit einem IVF-Fehlversuch und 13 Frauen mit dünnem Endometrium unter sechs Millimetern. Etwa ein Viertel der Patientinnen mit RIF wiesen ein verschobenes Implantationsfenster auf. Die Implantations- und Schwangerschaftsraten konnten bei diesen Patientinnen nach einem personalisiertem Embryonentransfer deutlich verbessert werden, ebenso wie bei Patientinnen der Gruppe zwei (ein IVF-Fehlversuch). Auch Frauen der Gruppe drei (mit einem dünnen Endometrium < 6 mm), welches mit einer schlechteren IR und PR assoziiert ist, konnten vom ERA®-Test mit personalisiertem ET profitieren (122).

Eine andere, größer angelegte retrospektive Kohortenstudie untersuchte insgesamt 2.598 Frauen mit RIF. Frauen mit über drei Fehlversuchen einer IVF wurden als moderate RIF-Patientinnen bezeichnet (2.110 M-RIF) und Frauen mit über fünf Fehlversuchen als schwere RIF-Patientinnen (488 S-RIF). Diese beiden Gruppen verglich man basierend auf der Test-Methode, die sie erhielten (PGT-A, ERA[®] oder PGT-A + ERA[®]) mit einer Kontrollgruppe.

Dabei wies die M-RIF Gruppe, bei der ein PGT-A durchgeführt wurde, signifikant höhere Implantationsraten pro ET auf als die Kontrollgruppe, während der ERA[®]-Test die Ergebnisse nicht verbessern konnte.

Wurde der ERA[®] gemeinsam mit einem PGT-A durchgeführt, konnten ebenfalls signifikant bessere Ergebnisse erzielt werden verglichen mit der Gruppe, die nur einen ERA[®] erhielten.

In der Gruppe mit S-RIF konnten keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Messmethoden gefunden werden.

Cozzoline et al. kamen zu dem Schluss, dass die Verwendung des ERA[®]-Tests keinen signifikanten Nutzen für Patientinnen mit RIF zeigt, der PGT-A allerdings für Patientinnen mit M-RIF genutzt werden kann, um Implantationsergebnisse zu optimieren (120).

Hierbei sollte erwähnt werden, dass der PGT-A zwar zur Identifikation aneuploider Embryonen nützlich ist, aber die 30-40 % der Frauen, die trotz euploiden Embryonentransfers ein Implantationsversagen aufweisen, keinen Nutzen daraus ziehen (120, 121).

Daher hat Tan et al. retrospektiv die Rolle des ERA[®]-Tests in Patientinnen untersucht, die trotz eines Transfers von euploiden Embryonen nicht zur Implantation geführt haben. Meist werden die Embryonen nur hinsichtlich ihrer morphologischen Qualität untersucht und nicht ihr Karyotyp. Dabei kann eine Aneuploidie auch häufig in Blastozysten vorkommen, die eine qualitativ hochwertige Morphologie aufweisen. Deswegen wurden für diese Studie 88 Frauen mit euploiden Embryonen (Screening mit CCS) miteinbezogen. Die Implantations-, Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Frauen mit primär rezeptiven Endometrium und den Frauen mit primär nicht-rezeptiven Endometrium, bei denen erneut eine Biopsie mit anschließend personalisiertem Embryonentransfer durchgeführt wurden.

Der ERA[®] ermöglicht eine objektive, zyklusunabhängige und individuelle Identifikation des Implantationsfensters für den Embryonentransfer und gemeinsam mit der Verwendung des CCS zur Identifikation euploider Embryonen können Ergebnisse der ART-Zyklen signifikant verbessern (34).

Die zuvor angeführten Studien untersuchten die Wirksamkeit des ERA[®]-Tests bei Patientinnen mit RIF, von denen etwa ein Viertel ein nicht-rezeptives Endometrium aufwies. Wurde der Embryonentransfer auf das individuelle Implantationsfenster angepasst, erreichte die Implantations- und Schwangerschaftsrate ähnlich hohe Werte wie Patientinnen ohne RIF. Daraus lässt sich ableiten, dass der ERA[®] ein nützliches Instrument zur Verbesserung von ART-Ergebnissen bei Patientinnen mit RIF darstellt (119, 121, 122).

Die folgenden zwei Studien untersuchten den prognostischen Wert des ERA[®] für die übrige infertile Population ohne RIF in der Vorgeschichte und fanden dabei keinen Nutzen des Tests.

In die retrospektive Studie von Riestenberg et al. wurden 229 Frauen eingeschlossen, die sich dem ersten kryokonservierten Transfer mit euploiden Embryonen unterzogen. Bei 147 davon wurde der ERA[®]-Test durchgeführt, der in 40,8 % rezeptiv war und in 59,2 % nicht-rezeptiv. Die restlichen 82 Frauen entschieden sich für einen Standard-ET ohne ERA[®].

Beim Vergleich der beiden Gruppen, konnten keine signifikanten Unterschiede der LBR zwischen der ERA[®]-Gruppe und der Standard-Gruppe festgestellt werden. Eine weitere Analyse zeigte auch keine Differenzen innerhalb der ERA[®]-Gruppe bezüglich der Schwangerschafts- oder Lebendgeburtenrate.

Diese Daten unterstützen den routinemäßigen Gebrauch der ERA[®] in infertilen Patientinnen, die sich dem ersten euploiden ET unterziehen, nicht (123).

Auch die prospektive Fall-Kontroll-Studie von Churchill et al. konnten keine signifikanten Differenzen der Lebendgeburtenrate zwischen der Gruppe mit nicht-rezeptivem ERA[®]-Ergebnis (LBR 40 %) und rezeptivem ERA[®]-Ergebnis (LBR 47 %) feststellen (124).

Durch die Analyse des endometrialen Transkriptoms, konnte gezeigt werden, dass sich die Genexpression in verschiedenen Phasen des Menstruationszyklus voneinander unterscheidet. Die weiteren Untersuchungen zur Genexpression bei

Patientinnen mit wiederholtem Implantationsversagen und bei Frauen mit kontrollierter ovarieller Stimulation, ermöglichten die Entwicklung einer genomischen Signatur der endometrialen Rezeptivität. Auf diesem molekularen Status des rezeptiven Endometriums basiert der ERA[®], der ein rezeptives Endometrium von einem prä- oder postrezeptiven Endometrium differenzieren kann. Dieser Test ermöglicht also die Bestimmung des individuellen Implantationsfensters und in weiterer Folge einen personalisierten Embryonentransfer (125).

Während einige Publikationen vom klinischen Nutzen des ERA[®]-Tests überzeugt sind, konnten in anderen Studien keine Verbesserungen der ART-Ergebnisse durch den ERA[®] festgestellt werden.

Aufgrund des begrenzten dynamischen Detektionsbereiches der Microarrays, müssen die Ergebnisse außerdem erst durch eine RT-qPCR validiert werden (126).

3.2.2 RT-qPCR

Die RT-qPCR weist laut neueren Studien den weitesten dynamischen Detektionsbereich mit weniger Limitationen auf und stellt derzeit den Goldstandard für Genexpressionsanalysen dar.

Die Studie von Enciso et al. widmete sich der Frage, ob der Rezeptivitätsstatus des Endometriums durch eine RT-qPCR von Genen, die in der endometrialen Proliferation und der immunologischen Antwort auf die Embryonenimplantation beteiligt sind, bestimmt werden kann. Dazu wurden insgesamt 184 Gene, die mit der endometrialen Rezeptivität und der Embryoimplantation zusammenhängen, zur Analyse ausgewählt.

Anschließend wurden endometriale Biopsien zur Genexpressionsanalyse von gesunden fertilen Frauen zwei Tage und sieben Tage nach dem LH-Peak (LH + 2, LH + 7) entnommen.

85 der 184 Gene wiesen zwischen LH + 2 und LH + 7 signifikante Differenzen in der Faltung auf. Diese 85 Gene sorgten für Zellteilung und Proliferation, Signaling, extrazelluläre Kommunikation, immunologische Aktivität, vaskuläre Proliferation, Blutdruckregulierung und Embryoimplantation.

Davon konnten nach weiterer Analyse 40 Komponenten gefunden werden, die eine präzise Klassifikation des Endometriums in „rezeptiv“ und „nicht-rezeptiv“ (proliferativ) zulassen.

Auf diesen 40 Genen beruht der ER Map[®] / ER Grade[®] Test, der 100% der fertilen Frauen korrekt zuordnen konnte (LH + 2 = nicht-rezeptiv, LH + 7 = rezeptiv).

Anschließend wurde der neue ER Map[®] / ER Grade[®] Test, sowie auch der ERA[®] Test bei subfertilen Frauen, die eine HRT erhielten, fünf Tage nach der Progesteron-Verabreichung (P + 5), durchgeführt, um den Empfänglichkeitsstatus zu überprüfen. Die Ergebnisse des ERA[®]-Tests stimmten in etwa 92 % mit der Klassifikation durch ER Map[®] / ER Grade[®] überein. Diese minimalen Unterschiede könnten auf geringen technischen und experimentellen Differenzen basieren, sowie auf dem limitierten dynamischen Detektionsbereich der Microarrays.

Außerdem beruhen der ERA[®]-Test und der ER Map[®] / ER Grade[®] auf nur sieben gemeinsamen Genen. Insgesamt erhält man jedoch ähnliche Ergebnisse.

Die Studie konnte zeigen, dass der ER Map[®] / ER Grade[®] Test durch RT-qPCR unter Verwendung einer neuen Platte von Genen, die an der Proliferation des Endometriums und der maternalen Immunantwort auf die Embryoimplantation beteiligt sind, den Empfänglichkeitsstatus vorhersagen kann (126).

Die retrospektive Kohortenstudie von Sarasa et al. verglich die Schwangerschaftsrate von Patientinnen, die einen Embryonentransfer innerhalb des durch ER-Map[®] bestimmten Implantationsfensters erhielten (Gruppe A) mit Patientinnen, bei denen kein ER-Map[®] angewandt wurde oder das empfohlene WOI durch ER-Map[®] bereits verstrichen war (Gruppe B). Der ER-Map[®] wies bei fast 28 % der Patientinnen ein verschobenes Implantationsfenster auf. Daraufhin wurde eine zweite Biopsie durchgeführt, um das optimale WOI für den Embryonentransfer zu finden. Dadurch wurden in der Gruppe mit verschobenem WOI signifikant höhere Schwangerschaftsraten erreicht. Bei den Frauen mit regelrechtem WOI wurden keine signifikanten Unterschiede der Schwangerschaftsrate im Vergleich zur Gruppe B erreicht.

Der ER-Map[®] erweist sich somit als nützlich, um bei Frauen mit wiederholtem Implantationsversagen, die in etwa 28 % ein verschobenes WOI aufweisen, einen personalisierten Embryotransfer zu durchzuführen und somit ART-Ergebnisse zu verbessern (127).

3.2.3 miRNAs

Eine Alternative zur Untersuchung der Genexpression des Endometriums, stellen Micro-RNAs dar. Dabei handelt es sich um kleine, einzelsträngige RNA-Sequenzen aus etwa 18 bis 25 Nukleotiden, die keine Proteine codieren. Sie regulieren die Genexpression posttranskriptional. Nachgewiesen wurden die Micro-RNAs erstmals 1993 von Lee et al. in einem Fadenwurm (128).

Analysen zur miRNA konnten zeigen, dass diese einen signifikanten regulatorischen Einfluss auf die Expression von deren Zielgenen haben, sowohl in physiologischen, als auch in pathologischen Prozessen: Micro-RNA ist direkt verantwortlich für die Unterdrückung von hunderten von Proteinen (129).

Die Expression und Regulation von verschiedenen Genen, die mit der uterinen Rezeptivität zusammenhängen, wurden in mehreren Studien intensiv untersucht. Dabei konnten verschiedene Gene gefunden werden, die mit der Rezeptivität des Endometriums zusammenhängen. Die molekularen Mechanismen, welche die Genexpression regulieren, sind dabei noch nicht vollständig geklärt.

Man nimmt an, dass einige exprimierte Gene des Endometriums epigenetisch reguliert werden, also ohne Veränderungen in der DNA. Diese nichtcodierenden miRNAs spielen eine wichtige Rolle bei dieser epigenetischen Regulation und regulieren auch verschiedene zyklische Veränderungen des weiblichen Reproduktionstrakts, wodurch diese als Biomarker eingesetzt werden könnten (130).

Um ein besseres Verständnis für die Rolle der miRNA zur Rezeptivität zu erlangen, untersuchte die Studie von Altmäe et al. die Unterschiede zwischen prärezeptivem (LH + 2) und rezeptivem (LH + 7) Endometrium in neun gesunden fertilen Frauen. Dabei wurden acht miRNAs identifiziert, die im rezeptiven und nichtrezeptiven Endometrium unterschiedlich exprimiert wurden, vier davon erwiesen sich als statistisch signifikant (130).

Kuokkanen et al. konnten in ihrer Studie mit zwölf Teilnehmerinnen ebenfalls demonstrieren, dass miRNAs während den physiologischen Phasen des Menstruationszyklus unterschiedlich exprimiert werden. Die Analysen bezüglich der miRNA im menschlichen Endometrium legen eine hormonelle Regulation

dieser nahe. Es konnten zwölf miRNAs gefunden werden, deren Expression zwischen der späten proliferativen und der mittleren Sekretionsphase signifikant hochreguliert wurden. Diese zwölf miRNAs bewirken eine Suppression der Zellproliferation, indem sie bestimmte Zellzyklus-Gene während der sekretorischen Phase herunterregulierten (131).

In der Beobachtungsstudie von Sha et al. wurden zehn Frauen innerhalb eines IVF-Zyklus untersucht. In dieser Studie wurde, verglichen mit den anderen Arbeiten zu den miRNAs, das „Next Generation Sequencing“ angewandt. Diese Methode der Tiefensequenzierung erzeugt Millionen von kleinen RNA-Sequenzen, wodurch sie den Vorteil liefert, neue miRNAs zu entdecken. Dabei wurden 20 miRNAs in natürlichen Zyklen gefunden, die sich zwischen LH + 2 und LH + 7 signifikant unterschieden. Diese waren verantwortlich für Gene mit verschiedenen Funktionen, wie dem Zellzyklus, dem Transport und Zelltod, der Zelladhäsion und dem Metabolismus. Bei der Analyse der miRNAs in künstlichen Zyklen, zeigte sich eine signifikante Dysregulation in 22 miRNAs am Tag hCG + 7 verglichen mit LH + 7. Des Weiteren war das Expressionsprofil der miRNAs am Tag hCG + 4 ähnlich dem Profil vom Tag LH + 7. Dies könnte darauf hinweisen, dass die ovarielle Stimulation das WOI verändern könnte (132).

In den oben beschriebenen Studien, welche die Differenzen der miRNA-Expression innerhalb des natürlichen Zyklus untersuchten, wurden zwei miRNAs gefunden, die übereinstimmten: miR-30b und miR-30d wurden in allen drei Studien hochreguliert (130-132). Drei weitere miRNAs stimmten in der Studie von Kuokkanen et al. und der Studie von Sha et al. überein: miR-31, miR-193A-3p und miR-203 (131, 132).

Um die Relevanz der Micro-RNAs bezüglich der endometrialen Rezeptivität zu untersuchen existieren zwei Möglichkeiten.

Entweder man vergleicht das dynamische Expressionsprofil des Endometriums zwischen der proliferativen und der sekretorischen Phase (WOI) bei fertilen Frauen, wie bereits in den zuvor genannten Studien von Altmäe et al. (130), Kuokkanen et al. (131) und Sha et al. (132).

Die zweite Möglichkeit besteht im Vergleich des Expressionsprofils zwischen fertilen und infertilen Frauen, wie in den folgenden beiden Studien beschrieben (133).

Revel et al. konnten insgesamt 13 miRNAs während der Sekretionsphase nachweisen, die sich zwischen fertilen Frauen und Frauen mit RIF unterschieden. Die Studie umfasste 23 Probandinnen, die in drei Gruppen unterteilt wurden: fünf gesunde fertile Frauen mit regelmäßigem Zyklus, die bereits eine normale Schwangerschaft und Geburt hinter sich hatten (Gruppe A), sieben Frauen, die ein Kind nach einer Hormonstimulation mit Oozytenspende geboren hatten als zusätzliche Kontrollgruppe (Gruppe B) und elf Frauen mit rezidivierendem Implantationsversagen in der Anamnese (Gruppe C).

Dabei wurden 13 miRNAs identifiziert, dessen Expression sich in RIF-IVF-Patientinnen signifikant unterschieden. Zehn davon wurden hochreguliert und drei herunterreguliert. Bei der Genexpressionsanalyse wurden 23 Gene gefunden, die sich zwischen fertilem und RIF-Endometrium unterschieden. Nach dem Vergleich der miRNA mit der Genexpressionsanalyse blieben vier miRNAs übrig, deren Ziel diese 23 Gene waren.

Zwar blieben letztendlich nur zwei miRNAs übrig, die auf 80 % der relevanten Gene abzielten, Veränderungen einer einzelnen miRNA könnten aber durch die Regulation verschiedener Gene einen großen Einfluss auf diverse zelluläre Aktivitäten, wie die endometriale Rezeptivität, haben (129).

Eine weitere Studie umfasste 22 infertile Patientinnen (RIF in der Vorgeschichte), wovon zwölf Patientinnen in die Studiengruppe fielen. Bei den zwölf Teilnehmerinnen konnte keine offensichtliche Erklärung für den RIF gefunden werden. Sie hatten sich bereits einer IVF oder ICSI unterzogen, wobei mindestens drei Embryonentransfers mit mindestens vier morphologisch hochgradigen Embryonen fehlgeschlagen sind. Die übrigen zehn Patientinnen, bei denen der Embryonentransfer zur erfolgreichen Schwangerschaft und Geburt führte, bildeten die Kontrollgruppe. Shi et al. konnten 15 miRNAs identifizieren, deren Expression sich signifikant zwischen den beiden Gruppen unterschied.

Auch diese Studie konnte somit nachweisen, dass die miRNA-Expression sich zwischen RIF Patientinnen und Frauen mit einer erfolgreichen IVF / ICSI different ist (133).

Micro-RNAs könnten somit eine weitere Möglichkeit zur Identifikation der Rezeptivität des Endometriums darstellen.

Im nächsten Kapitel wird auf hormonelle Parameter zur Messung der endometrialen Rezeptivität eingegangen.

3.3 Hormonelle Parameter zur Beurteilung der endometrialen Rezeptivität

Während eines normalen Zyklus wird die Entwicklung des Endometriums durch die Hormonsekretion der Ovarien kontrolliert. Durch bestimmte Hormonsignale beginnt das Endometrium zu proliferieren und sich in eine rezeptive Schleimhaut umzuwandeln. Die einzigen Hormone, die dazu notwendig sind, ein rezeptives Endometrium aufzubauen, sind Estradiol und Progesteron (134).

In den meisten Säugetieren sind die ovariellen Steroidhormone Östrogen und Progesteron nicht nur für die endometriale Rezeptivität, sondern auch für die Blastozystenimplantation und für den Aufrechterhalt einer Schwangerschaft von großer Bedeutung.

E₂ und P mobilisieren verschiedene molekulare Modulatoren, welche die Embryonenimplantation unterstützen und sie kontrollieren eine Kaskade von Wachstumsfaktoren und Zytokinen, die für die embryo-maternale Interaktion zuständig sind.

Da es sowohl ethisch als auch technisch schwierig ist, den dynamischen Prozess der Implantation in vivo zu untersuchen, greift man oft auf Tierversuche zurück. Die Serumkonzentration dieser Hormone variiert allerdings stark zwischen den verschiedenen Spezies.

Aus menschlichen IVF-Berichten geht hervor, dass Östrogen während der Lutealphase nicht essenziell für die Blastozystenimplantation ist. Progesteron hingegen ist Voraussetzung für die Implantation der Blastozyste. Dies konnte durch mehrere Tests nachgewiesen werden: durch spezifische Antikörper, welche das zirkulierende Progesteron neutralisierten, durch die direkte Inhibition der Progesteron-Biosynthese und indirekte Inhibition der Progesteron-Stimulation, sowie durch Verhinderung der Wirkung des Progesterons am Zielorgan durch Progesteron-Rezeptorblocker oder Antiprogestosterone (32).

Wird die Progesteroneinwirkung durch Antiprogestosterone gestört, kann dies zu Unfruchtbarkeit oder Schwangerschaftsverlust führen (6).

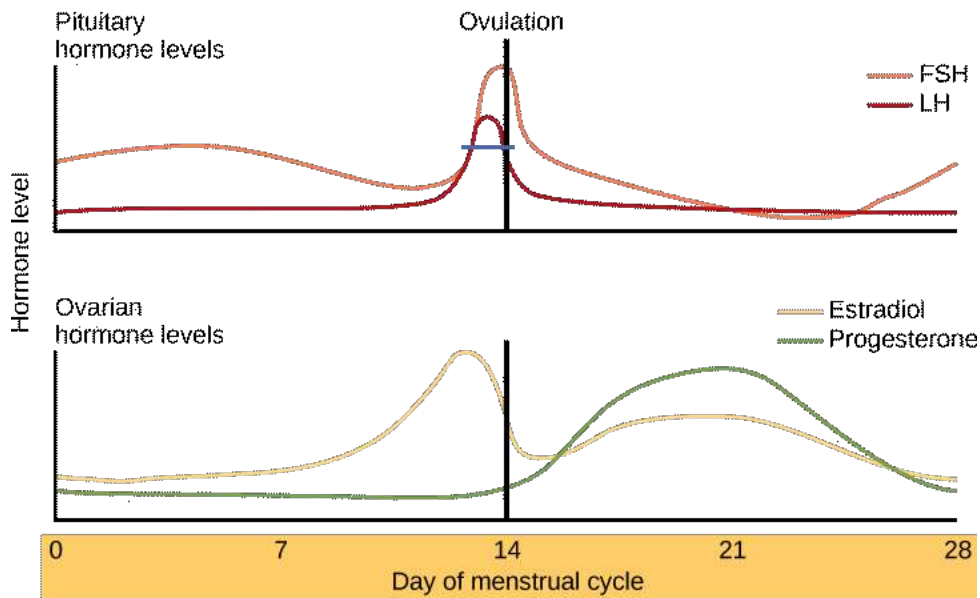


Abbildung 12: Hormonkonzentrationen während des Menstruationszyklus, modifiziert nach OpenStax, lizenziert unter [CC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Wie in Abbildung 12 sichtbar, ist jedes Stadium des Menstruationszyklus mit bestimmten Hormonkonzentrationen assoziiert (134).

Estradiol führt zur endometrialen Proliferation und induziert die Progesteronrezeptoren. Unmittelbar nach dem LH-Peak in natürlichen bzw. der hCG-Verabreichung in künstlichen Zyklen steigt die P-Konzentration an. Dockt Progesteron an den Rezeptoren an, führt dies zur Luteinisierung und das Implantationsfenster öffnet sich (134, 135).

Es wird vermutet, dass P durch seine antiinflammatorische Wirkung zur Immuntoleranz bei der Implantation führt und somit essenziell für die Etablierung und den Erhalt einer frühen Schwangerschaft ist.

Die Implantation findet bei maximaler Progesteronkonzentration statt. Es besteht ein zwei bis dreitägiges Zeitfenster, in dem P zur optimalen Rezeptivität führt.

Steigt P allerdings zu früh, während eines stimulierten Zyklus an, wird die Erfolgsrate der Embryonentransfers reduziert (6).

Durch erhöhte P-Spiegel könnte das Endometrium zu früh reifen und das frühere Öffnen des Implantationsfensters bedingt in weiterer Folge eine Asynchronität zwischen Embryo und Endometrium und führt somit zur beeinträchtigten Rezeptivität (136).

Abnorme Konzentrationen der Ovarialhormone während eines IVF-Zyklus beeinflussen also die endometriale Morphologie und damit die endometriale Rezeptivität negativ (29). Diese supraphysiologischen E2- und P-Serumspiegel können sich während einer COH innerhalb von IVF-Zyklen ergeben und das Implantationsfenster, verglichen zu natürlichen Zyklen, verkürzen (135).

In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass ein zu früher Anstieg des Progesterons am Tag der hCG-Verabreichung mit einer signifikant niedrigeren Schwangerschaftswahrscheinlichkeit assoziiert ist (29).

Erhöhte Serumprogesteronwerte am Tag der hCG-Verabreichung werden in etwa 20-40 % der IVF-Zyklen mit frischen Embryonentransfer beschrieben (137).

Der Mechanismus, der zu einem frühzeitigem Progesteronanstieg führt, ist dabei nicht genau geklärt. Fatemi et al. beschreibt, dass Patientinnen mit einer hohen P-Konzentration auch eine höhere E2-Konzentration und signifikant mehr Oozyten aufweisen. Ein Grund für den P-Anstieg bei hoher E2-Konzentration könnte die Antwort auf die ovarielle Stimulation, die zur erhöhten Follikelbildung und dadurch zu einer erhöhten Progesteronproduktion durch proliferierende Granulosazellen führt, sein. Die Messung der E2-Konzentration und der Follikelanzahl, könnte somit das Risiko für einen vorzeitigen Anstieg von P anzeigen. Können auch Strategien gefunden werden, um einen zu frühen Anstieg des Progesterons zu verhindern, würde dies die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft erhöhen. Zumindest sollten während eines ART-Zyklus der P-Spiegel gemessen und Grenzwerte für diesen definiert werden, um höhere Schwangerschaftsraten erzielen zu können. Wird eine bestimmte P-Konzentration erreicht, die keine erfolgreiche Implantation ermöglicht, könnte dann eine Vitrifikation der Embryonen vorgeschlagen werden (29).

Eine Analyse von Venetis et al. zeigte, dass eine Progesteronerhöhung bei Verabreichung eines GnRH-Antagonisten seltener zu finden ist als bei Gabe eines GnRH-Agonisten (138).

Griesinger et al. berichtet über eine Inzidenz von etwa 8 % unter Verwendung eines GnRH-Antagonisten in IVF-Zyklen (139) und laut Wu et al. findet sich eine P-Erhöhung in 13 bis 46 % bei der Verwendung eines GnRH-Agonisten (140).

Die erhöhten P-Werte könnten als Folge des relativ hohen LH-Levels, der durch den „flare-up“-Effekt der GnRH-Agonisten entsteht, zustande kommen. Dadurch wird eine überschüssige Anzahl an Follikeln gebildet, die zwar alle eine normale Menge an P produzieren, aber der Überschuss an proliferierenden Granulosazellen führt dann zur Erhöhung des P-Spiegels (140). Der LH-Peak und der Progesteronspiegel könnten laut Aflatoonian et al. durch Zugabe eines GnRH-Antagonisten reduziert werden (141).

Da angenommen wird, dass der Serumspiegel von P mit der ovariellen Antwort und Oozytenanzahl korreliert, wurde von Xu et al. eine retrospektive Kohortenanalyse mit insgesamt über 11.000 IVF-/ICSI-Patientinnen durchgeführt, um diesen Zusammenhang zu überprüfen. Dabei konnte ein positiver Zusammenhang zwischen Oozytenzahl und E2-Spiegel am Tag der hCG-Verabreichung und erhöhten P-Werten bestätigt werden.

In der Gruppe mit hoher ovarieller Antwort waren die Schwangerschaftsraten (PR) ab Serumprogesteronkonzentrationen über 2,25 ng/ml signifikant reduziert. Bei mittlerer ovarieller Antwort reichte bereits ein Schwellenwert von 1,75 ng/ml, dass die PR signifikant sank und in der Gruppe mit niedriger ovarieller Antwort reduzierte sich die PR bei Werten über 1,5 ng/ml.

Die Studie konnte somit in über 10.000 frischen IVF-Zyklen nachweisen, dass erhöhte P-Werte am Tag der hCG-Verabreichung unabhängig von der ovariellen Antwort mit einer reduzierten PR einhergehen (142).

Die 2019 erschiene Studie von Wu et al. analysierte ebenfalls die Korrelation zwischen P-Spiegel und IVF-/ICSI-Outcome gemäß der ovariellen Antwort bei über zweitausend Patientinnen. Mit steigendem P-Serumspiegel am Tag der hCG-Verabreichung sank auch die Lebendgeburtenrate signifikant bei Patientinnen mit niedriger und mittlerer ovarieller Antwort, jedoch nicht bei Patientinnen mit hoher ovarieller Antwort. Der Schwellenwert für den P-Spiegel lag bei niedriger ovarieller Antwort bei 1 ng/ml und bei mittlerer ovarieller Antwort bei 2 ng/ml. Aufgrund dieses Ergebnisses sollte die P-Konzentration gemeinsam mit der ovariellen Antwort gemessen werden, um über den weiteren Vorgang bei IVF-/ICSI-Zyklen zu entscheiden (140).

Auch Griesinger et al. zeigte, dass die Schwangerschaftsraten in Frauen mit normalem P-Spiegel höher waren als in den Frauen mit erhöhtem P-Spiegel ($> 1,5$ ng/ml), aber die Schwangerschaftsraten in Frauen mit hoher ovarieller Antwort nicht durch den P-Wert beeinflusst wurden. Mit steigender ovarieller Antwort stieg zwar auch die Inzidenz einer P-Erhöhung, es konnten aufgrund der geringen Menge an Studienteilnehmerinnen mit erhöhtem P-Spiegel aber keine Schwellenwerte in Relation zu der ovariellen Antwort festgelegt werden (139).

In den beiden zuvor beschriebenen Studien (139, 140) übte eine Progesteron-Erhöhung bei Frauen mit hoher ovarieller Antwort keinen Einfluss auf die Lebendgeburtenrate aus.

Ebenfalls keinen Einfluss auf die Schwangerschaftsrate scheint ein Anstieg der P-Konzentration bei einer Oozytenspende zu haben. Die Implantations- und Schwangerschaftsraten bei Eizellenspendezyklen erweisen sich unabhängig vom Alter der Mutter als hoch. Dies impliziert, dass eine ovarielle Stimulation die endometriale Rezeptivität in stimulierten Zyklen beeinträchtigt und der Progesteronanstieg sich negativer auf das Endometrium und damit auf die Schwangerschaft auswirkt als auf die Oozyten- und Embryonenqualität (29, 143).

Melo et al. untersuchte ebenso den Einfluss der verfrühten Luteinisierung durch Progesteronerhöhung auf die PR in Oozytenspende-Zyklen. Es wurde ein Schwellenwert von $> 1,2$ ng/ml am hCG-Tag für die P-Erhöhung festgelegt. Die retrospektive Studie konnte dabei keine Unterschiede der PR zwischen den beiden Gruppen ($P < 1,2$ ng/ml; $P > 1,2$ ng/ml) feststellen (144).

Die Metaanalyse von Venetis et al. untersuchte insgesamt 63 Studien, die sich mit dem Einfluss eines erhöhten Progesteronspiegels auf die Schwangerschaftsrate bei über 55.000 frischen, über 7.000 kryokonservierten IVF-Zyklen und über 1.000 IVF-Zyklen durch Oozytenspende beschäftigten.

Jene Studien, die einen Grenzwert des Progesteronspiegels für frische IVF-Zyklen zwischen 0,4 und 0,6 ng/ml festlegten, konnten keine statistisch signifikanten Differenzen für die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft nachweisen.

Wurden in den Studien Schwellenwerte über 0,8 ng/ml verwendet, konnten signifikante Unterschiede in den Erfolgsraten nach frischen IVF-Versuchen beobachtet werden.

Die größte Aussagekraft für eine erfolgreiche Gravidität in

frischen IVF-Zyklen stellte ein Schwellenwert des Progesteronspiegels zwischen 1,5 und 1,75 ng/ml dar.

Bei kryokonservierten IVF-Zyklen ergab sich keine signifikante Assoziation zwischen der Progesteronerhöhung und der Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft. Dieses Ergebnis war über alle - in den verschiedenen Studien festgelegten - Schwellenwerte hinweg konsistent.

Zum selben Resultat kam man in IVF-Zyklen mit Eizellenspende.

Auch in dieser Übersichtsarbeit korrelierte eine P-Erhöhung am Tag der hCG-Verabreichung mit einer erhöhten E2-Konzentration (138).

Die klinische Studie von Li et al. fand ebenfalls stark verminderte Schwangerschaftsraten in Patientinnen mit einem P-Spiegel über 6 nmol/l (entspricht 1,98 ng/ml) am Tag der hCG-Triggerung, jedoch keinen Zusammenhang zwischen Schwangerschaftsergebnis und P-Konzentration in kryokonservierten Embryonentransfers. Dieser Befund bestätigt erneut den Verdacht, dass erniedrigte P-Werte die endometriale Rezeptivität und nicht die Embryonenqualität beeinflussen (137).

Die retrospektive Studie von Bosch et al. umfasste über 4.000 IVF-/ICSI-Zyklen. Die Schwangerschaftsrate sank progressiv mit zunehmendem P-Spiegel über 1,5 ng/ml, unabhängig davon, ob ein GnRH-Agonist oder GnRH-Antagonist verwendet wurde. Laut dem Ergebnis dieser Studie könnte der Progesteronanstieg während einer COS nicht durch die Luteinisierung der Granulosazellen erklärt werden (145).

Koo et al. versuchte den niedrigsten Grenzwert für eine P-Erhöhung zu finden, unter dem sich ein negativer Effekt auf die Schwangerschaftsrate zeigt. Die Analyse der insgesamt 200 ET-IVF-Zyklen definierte einen Schwellenwert von 0,9 ng/ml als signifikant. Bei P-Erhöhung zeigten sich auch signifikant höhere E2-Konzentrationen und eine größere Anzahl an Oozyten (146).

Um Marker für die endometriale Rezeptivität zu finden, die mit erhöhter P-Konzentration assoziiert sind, führte Li et al. eine Micro-RNA-Analyse und eine mRNA-Genexpressionsanalyse bei 19 Frauen durch: 12 Frauen mit erhöhtem P-Serumspiegel > 6 nmol/l (entspricht 2,4 ng/ml) und 7 Frauen mit P-Spiegel < 4 nmol/l (entspricht 1,6 ng/ml) am Tag der hCG-Verabreichung. Dabei wurden vier

herunterregulierte miRNAs gefunden, deren Expression sich signifikant zwischen den beiden Gruppen unterschied und 22 Gene, die statistisch signifikant vermindert exprimiert wurden. Durch weitere Analyse konnte eine abnorme Expression von den Zytokinen Osteopontin und VEGF identifiziert werden. Bei Osteopontin handelt es sich um einen wichtigen Faktor des Implantationsprozesses, der die zelluläre Adhäsion und Migration mediiert. Das Zytokin wird während des Implantationsfensters maximal von den endometrialen Epithelzellen exprimiert und von P reguliert. Auch die Expression von VEGF steigt während der Implantationsphase stark an. Werden Osteopontin und VEGF abnorm exprimiert, sinkt die endometriale Rezeptivität. Daher könnten die beiden Zytokine möglicherweise als Marker für erhöhte Progesteronwerte und niedrigere Schwangerschaftsraten bei frischen IVF-Zyklen genutzt werden (137).

Die prospektive Studie von Labarta et al. untersuchte die Unterschiede der Genexpression des Endometriums zwischen Frauen mit verschiedenen Progesteronwerten, wobei ein Schwellenwert von 1,5 ng/ml am Ende der Follikelphase festgelegt wurde. Insgesamt wurden 140 Gene gefunden, die unterschiedlich exprimiert wurden. Diese wurden mit 25 „Schlüsselgenen“ verglichen, die stark mit dem Implantationsprozess und der endometrialen Rezeptivität in Verbindung stehen und 13 dieser 25 Gene zeigten eine Dysregulation (im Sinne einer Überexpression) bei Patientinnen mit erhöhten Progesteronwerten. Demnach sollten Serumprogesteronwerte während IVF-Zyklen regelmäßig kontrolliert werden, vor allem gegen Ende der Follikelphase, um bei erhöhten Werten eine Kryokonservierung durchzuführen (147).

Eine weitere Studie führte eine Genexpressionsanalyse am Tag der Oozytenentnahme in frischen IVF-Zyklen durch und evaluierte diese anhand der Progesteronkonzentration am Tag der hCG-Verabreichung. Bei einem Schwellenwert von 1,5 ng/ml ergaben sich signifikante Differenzen in der Genexpression des Endometriums (148).

Auch die Studie von Haouzi et al. untersuchte die Genexpression zwischen prärezeptiver und rezeptiver Phase in Patientinnen mit normalem (< 1,5 ng/ml) und in Patientinnen mit hohem (> 1,5 ng/ml) Serumprogesteron am Tag der hCG-Verabreichung, um Biomarker für die endometriale Rezeptivität zu finden. Dabei

zeigte sich eine reduzierte Veränderung der endometrialen Genexpression zwischen prärezeptivem und rezeptivem Stadium in Patientinnen mit hohem P-Spiegel, was für eine gesteigerte Reifung während der frühen sekretorischen Phase steht. Diese frühzeitige Reifung während des prärezeptiven Stadiums führt zur Asynchronität zwischen Embryo und Endometrium und somit zur beeinträchtigten Schwangerschaftsrate nach Embryonentransfer zu diesem Zeitpunkt (Tag 3). Während der rezeptiven Phase scheint die endometriale Rezeptivität durch erhöhte P-Spiegel allerdings nicht beeinträchtigt zu sein. Findet der Transfer nämlich an Tag 5 (hCG + 7) statt, lässt sich kein nachteiliger Effekt auf die Schwangerschaft mehr nachweisen. Verfrühte endometriale Reife führt laut diesen Ergebnissen daher nicht zwangsläufig zu einer verminderten endometrialen Rezeptivität, denn das Endometrium kann sich von der supraphysiologischen Steroidkonzentration wieder erholen (136).

Zum selben Ergebnis kam eine weitere Studie, die ET-Zyklen von 482 Frauen untersuchte. Wurde der Embryonentransfer an Tag 3 durchgeführt, zeigten Patientinnen mit erhöhtem P-Spiegel ($> 1,5$ ng/ml) eine signifikant niedrigere Schwangerschaftswahrscheinlichkeit als Patientinnen mit normalem P-Spiegel. Dahingegen übte die P-Erhöpfung keinen Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang bei ETs an Tag 5 aus (149).

Die folgenden zwei Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen erhöhter P-Konzentration und Schwangerschaftsraten nachweisen:

Martínez et al. untersuchte 377 Frauen, die sich einem IVF- oder ICSI-Zyklus unterzogen, und fand keinen Unterschied der Serumprogesteronkonzentration am Tag der hCG-Verabreichung zwischen der Gruppe an Frauen, die schwanger wurden und denen, die keine Schwangerschaft erzielten.

Das Verhältnis von P zu E2 wurde ebenfalls gemessen und es zeigten sich auch hier keine Differenzen in der Schwangerschaftsrate (150).

In einer weiteren Studie mit 475 Patientinnen konnte keine signifikante Assoziation zwischen der P-Konzentration in der späten Follikelphase und der klinischen PR nachgewiesen werden. Es wurde erneut ein Zusammenhang zwischen der P-Konzentration und der Follikel- und Oozytenanzahl gefunden werden. Die höchsten Schwangerschaftsraten wurden in dieser Studie sogar in der

Patientengruppe gefunden, die den höchsten P-Spiegel > 7 nmol/l (= 2,8 ng/ml) aufwiesen. Daher stellen diese Ergebnisse den Einfluss des P-Spiegels auf die endometriale Rezeptivität und IVF-Erfolge in Frage (151).

Aufgrund der verschiedenen Stimulationsprotokollen und unterschiedlichen Schwellenwerten ergeben sich kontroverse Studienergebnisse (145).

Insgesamt scheint das Progesteron aber eine essenzielle Rolle bei der Implantation und der Erhaltung der Schwangerschaft zu spielen (32), da die Mehrzahl der Studien einen signifikanten Zusammenhang nachweisen konnten. Aufgrund der Korrelation zwischen einer P-Erhöhung und erhöhtem E2-Serumspiegel und Anzahl der Oozyten wäre eine Messung des P-Spiegels gemeinsam mit der ovariellen Antwort besser als eine reine Messung des P-Spiegels (140, 142).

Eine mögliche Alternative, um IVF-Resultate zu verbessern, könnte die vorzeitige Verabreichung von hCG in der Follikelphase sein. Wenn die Patientin im Zyklus zuvor bereits erhöhte P-Werte durch COS aufwies, könnte man der P-Erhöhung eventuell durch die hCG-Verabreichung zuvorkommen (145).

4 Diskussion

Laut WHO leiden heutzutage zwischen 60 und 80 Millionen Paare weltweit an Infertilität, also der Unfähigkeit nach einem Jahr des regelmäßigen und ungeschützten Geschlechtsverkehrs eine Konzeption zu erreichen (92).

Die Anzahl der Paare mit Kinderwunsch, die sich für Methoden der ART entscheiden, steigt weltweit immer weiter an (22).

In Österreich liegt die Erfolgsquote für künstliche Befruchtungen in etwa bei einem Drittel. Im Jahre 2018 lag die Schwangerschaftsrate für IVF-Zyklen bei 38,4 % und bei jeweils 33,2 % für ICSI-Zyklen und Transfers mit kryokonservierten Embryonen (2).

Die Implantation des Embryos setzt eine Interaktion zwischen diesem und dem rezeptiven Endometrium voraus. Diese Synchronisation zwischen Embryo und Endometrium nimmt eine Schlüsselrolle in der assistierten Reproduktionsmedizin ein. Neben der Embryonenqualität, gilt die endometriale Rezeptivität als eine der Hauptlimitationen in ART-Ergebnissen (38).

Daher benötigt man zur Verbesserung der Erfolgsrate in ART-Zyklen Methoden zur Messung der endometrialen Rezeptivität, wodurch sich die Frage aufwirft, welche Messmethode am sinnvollsten für die Fertilitätsmedizin ist und dieser Fragestellung widmete sich diese Arbeit.

Die kontinuierlichen Veränderungen des endometrialen Gewebes machen es allerdings schwierig einen sinnvollen Parameter zu finden, mit dem sich die Rezeptivität des Endometriums identifizieren lässt (30).

Infolgedessen weist die aktuelle Literatur widersprüchliche Resultate auf. Es konnte nicht eindeutig geklärt werden, welche Parameter den größten prädiktiven Nutzen zur Beurteilung der endometrialen Rezeptivität aufweisen.

Die Messung sonographischer Parameter würde eine einfache, nicht-invasive, kosteneffiziente und bequem wiederholbare Möglichkeit zur Messung der endometrialen Rezeptivität darstellen (38).

Mit einem Ultraschall können folgende Faktoren des Endometriums gemessen werden: die Dicke, das Volumen, die Morphologie und der Blutfluss.

In mehreren Reviews und Metaanalysen konnte der negative Effekt eines dünnen Endometriums auf IVF-Zyklen nachgewiesen werden (41).

Währenddessen wurden eine höhere endometriale Dicke und eine suffiziente Blutversorgung immer wieder mit besseren Schwangerschaftsraten assoziiert und erhöhte endometriale und subendometriale Vaskularität konnte häufiger bei Patientinnen mit Lebendgeburten nach ART beobachtet werden. Trotzdem sind die Ergebnisse hinsichtlich ihrer Rolle bei der Vorhersage einer Schwangerschaft innerhalb einer ART-Behandlung widersprüchlich (67).

Dies könnte an anderen Faktoren, die ebenfalls Einfluss auf die endometriale Rezeptivität nehmen, liegen. Durch solche Störfaktoren, wie übermäßige Östrogen- und erhöhte endogene Progesteronspiegel, sowie LH-Anstieg, kann die Zuverlässigkeit der Studienergebnisse minimiert werden (38). Aber auch die natürliche Variation der EMT zwischen Individuen und das Alter spielen dabei eine Rolle (48). Je jünger die Frau ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit höhere Werte der EMT zu erreichen (55).

Eine mögliche Erklärung für das häufigere Implantationsversagen bei einem dünnen Endometrium, könnte die höhere Sauerstoffkonzentration sein, mit der ein Embryo konfrontiert wird, wenn er sich näher zur Basalmembran des Endometriums befindet. Nach der Ovulation kommt es durch Konstriktion der Spiralarterien zum verminderten Blutfluss Richtung oberflächlichem Endometrium, wodurch die Sauerstoffspannung verringert wird. Ist das Endometrium allerdings dünn, liegt der transferierte Embryo näher zum vaskulären Netzwerk des basalen Endometriums und ist dadurch höheren Sauerstoffspannungen ausgeliefert, welche sich durch die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) negativ auf die Implantation und Entwicklung des Embryos auswirken könnten (40, 53).

In der Literatur zur endometrialen Dicke wird häufig ein Schwellenwert von sieben Millimetern beschrieben, unter welchem die Schwangerschaftsrate stark abnimmt, allerdings muss dabei bedacht werden, dass nur selten überhaupt Fälle von so dünnem Endometrium beobachtet werden (40, 45).

Im systematischen Review mit Metaanalyse von Kasius et al. wurde nur in 2,4 % der Fälle eine endometriale Dicke unter sieben Millimeter nachgewiesen (58).

Die Kombination aus dünnem Endometrium unter 7 mm und fehlender triple-line-Struktur konnte in der retrospektiven Kohortenstudie von Chen et al. nur in 0,3 % beobachtet werden (94).

In zwei verschiedenen retrospektiven Studien korrelierte eine höhere endometriale Dicke zwar mit besseren Implantations- und Schwangerschaftsraten, allerdings nicht mit den Lebendgeburtenraten, wodurch der Nachweis einer niedrigeren EMT keinen Abbruch des Zyklus rechtfertigen würde (35, 46).

Dahingegen konnte in sieben Studien eine signifikante Korrelation zwischen EMT und LBR nachgewiesen werden, wodurch eine Kryokonservierung bei Frauen mit dünnem Endometrium durchaus angemessen erscheint, um den Embryonentransfer auf einen späteren Zeitpunkt zu verlegen, wenn eine höhere EMT erreicht wurde (53).

Es besteht auch Uneinigkeit darüber, ob nicht nur zu niedrige EMT-, sondern auch zu hohe EMT-Werte einen negativen Einfluss auf die Schwangerschaftsrate aufweisen.

Eftekhar et al. berichteten über einen Anstieg der Schwangerschaftsrate bei endometrialer Dicke über acht Millimeter und anschließendem Abfall der PR bei einer EMT über elf Millimeter. Wurde eine EMT über 14 mm nachgewiesen, konnte in dieser retrospektiven Studie bei insgesamt tausend durchgeführten Zyklen keine einzige Schwangerschaft erzielt werden (43).

Ebenso konnte in der Studie von Okohue et al. gezeigt werden, dass die Schwangerschaftsrate unter 7 und über 14 mm deutlich niedriger war als bei Frauen mit einer EMT zwischen 7 und 14 mm (63) und auch Zhang et al. berichteten über schlechtere Schwangerschaftsraten bei zu dünnem (< 8,7 mm) oder zu dickem (> 14,5 mm) Endometrium (38).

Dahingegen stieg die Schwangerschaftsrate in vier Studien mit zunehmender endometrialer Dicke auch über 14 mm weiterhin an (35, 51, 57, 64).

Zwei weitere Studien berichteten über das fehlende Auftreten negativer Ergebnisse bei Werten über 14 mm (50, 56).

Die Literatur bezüglich der Messung des endometrialen Volumens als prädiktiver Wert für ART-Zyklen ist ebenso kontrovers. Während einige Studien eine signifikante Korrelation zwischen dem EMV und der Schwangerschaftsrate nachweisen konnten, konnte in anderen Studien kein Zusammenhang zwischen den beiden Faktoren gefunden werden.

Durch die dreidimensionale Messung erhält man verlässlichere Informationen als bei einer zweidimensionalen Messung des Endometriums, denn sie bietet die Möglichkeit die genauen Konturen des Uterus zu evaluieren und daraus das Volumen zu berechnen (68, 75, 82).

Laut Literatur sei die Messung des endometrialen Volumens in der Prädiktion einer Schwangerschaft akkurater als die Messung der endometrialen Dicke. Dies lässt sich durch den endometrialen Wachstumsprozess nach einer Implantation erklären, der von jeder Seite des Endometriums ausgehen kann. Denn die Messung der EMT repräsentiert nur ein dünnes Fragment des Endometriums, die in einigen Fällen nicht in der Lage sein kann, die vollständige Größe des Endometriums und dessen Wachstum und Differenzierung zu erfassen. Das Auftreten dieses Problems ist in der Messung des endometrialen Volumens unwahrscheinlich (78, 79).

Auch die Studien zum endometrialen Volumen ermittelten einen Schwellenwert, unter dem eine Schwangerschaft nur schwer bzw. seltener erreicht werden kann. Je nach Studie wurden unterschiedliche Grenzwerte berechnet: 1 ml (72), 1,59 ml (82), 2 ml (73, 76, 78), 2,5 ml (75, 80), 3,3 ml (69, 74) und 3,5 cm³ (70). Andere Studien wiederum konnten keinen Schwellenwert festlegen, da es eine zu große Spanne an Variablen des EMV zwischen den Patientinnen gab (79).

Neben der Endometriumdicke und des -Volumens, gibt es auch Untersuchungen hinsichtlich der endometrialen Morphologie zur Prädiktion einer Schwangerschaftswahrscheinlichkeit.

Die Morphologie des Endometriums unterliegt ständigen Veränderungen während des Zyklus. In der frühen proliferativen Phase stellt sich das Endometrium im Ultraschall homogen dar und in der späteren proliferativen Phase erscheint die triple-line-Struktur, die häufig mit höheren Schwangerschaftsraten vergesellschaftet wird (87).

Allerdings konnte nicht immer ein signifikanter Zusammenhang zwischen der triple-line-Struktur und besseren Ergebnissen nach ART-Behandlungen festgestellt werden (86).

Sowohl die individuelle Betrachtung der morphologischen Struktur des Endometriums als auch die kombinierte Messung mit der endometrialen Dicke führte zu kontroversen Ergebnissen.

Gingold et al. entdeckten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen höherer EMT und triple-line-EMP und besserer Implantationsrate. Die negativen Ergebnisse dieser Studie sollte aber nicht auf Patientinnen mit endometrialen Pathologien (z.B. Asherman Syndrom, intrauterine TBC, Autoimmunerkrankung) generalisiert werden, wo EMT- und EMP-Werte aufgrund der Krankheit erhöht sein könnten (86).

Zhao et al. warnen ebenfalls vor der falschen Interpretation der sonographischen Parameter, denn ein dünnes oder homogenes, hyperechogenes Endometrium könnte durch pathologische Veränderungen, die eine Implantation beeinträchtigen, verursacht sein. Ein Ultraschall würde nicht ausreichen, um diese möglichen Pathologien des Endometriums erkennen zu können (57).

Aufgrund der wichtigen Rolle, welche die Angiogenese im weiblichen Fortpflanzungssystem einnimmt, liegt auch der endometriale Blutfluss, der eine Voraussetzung für eine erfolgreiche Implantation darstellt, im Interesse der Forschungen zur endometrialen Rezeptivität (105).

Die Interpretation der Forschungsergebnisse zur endometrialen Perfusion als valider Parameter zur Erhebung der endometrialen Rezeptivität erwies sich allerdings als komplex, da die Untersuchungen verschiedene Flussparameter zur Analyse heranzogen und zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen.

In der prospektiven Studie von Martins et al. wiesen Frauen mit einer erfolgreichen Implantation am Tag der hCG-Stimulation sowohl einen signifikant niedrigeren Pulsatility- und Resistance-Index der A. uterina als auch subendometrial auf. Veränderungen des PI und RI während des Zyklus sind wahrscheinlich mit hormonellen Schwankungen assoziiert. Der Anstieg des PI und RI während der COH könnte auf eine höhere Östradiolkonzentration zurückzuführen sein. Am Tag der hCG-Verabreichung fielen die beiden Werte stark ab, was durch die Anregung

von VEGF durch hCG bedingt sein könnte (30). VEGF wird außerdem durch eine vorliegende Hypoxie angeregt, wodurch auch in Erwägung gezogen wurde, dass eine Hypoxie des Endometriums, sowie auch eine niedrigere Sauerstoffspannung, eine Implantation begünstigen (106).

In zwei anderen Studien konnte keine Korrelation zwischen PI und RI der A. uterina und der Schwangerschaftsrate festgestellt werden (100, 101).

Bei der Analyse des Fluss-, Vaskularisations- und Vaskularisationsflussindex konnte in einigen Studien ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen durch ART-Zyklen gefunden werden. Besserer Blutfluss führte zu höheren Schwangerschaftsrate (105). Der Zusammenhang konnte allerdings nur für endometriale, nicht für subendometriale Parameter nachgewiesen werden (100, 101). In einer Studie konnte wiederum gar keine Korrelation zwischen Blutflusswerten und Schwangerschaftsergebnissen nachgewiesen werden (106).

Aktuell existiert keine einheitliche Meinung über den Nutzen sonographischer Parameter zur Evaluierung der endometrialen Rezeptivität.

Der Artikel von Masrour et al. kommt zu dem Schluss, dass noch weitere Faktoren, die erst evaluiert werden müssen, näher untersucht werden sollten. Auch die Verletzung des Endometriums durch den Katheter, über den der Embryonentransfer stattfindet, wird als mögliche Ursache für schlechtere Ergebnisse durch IVF in Betracht gezogen (95).

Der Einsatz einer genetischen Expressionsanalyse des Endometriums im klinischen Alltag, könnte helfen den besten Moment für den Embryonentransfer zu finden, um eine Synchronisation des Endometriums und des Embryos und somit bessere Ergebnisse durch ART-Behandlungen zu erreichen (126).

Da zur Genexpressionsanalyse eine Biopsie vorgenommen werden muss, handelt es sich hierbei allerdings um eine invasive Messmethode (125).

Laut einem Review von Alcazar et al. stellt eine solch invasive Technik, wie eine Biopsie keine akzeptable Methode zur Evaluierung der endometrialen Rezeptivität dar. Um das Endometrium vor möglichen Schäden durch invasive Messungen zu schützen, sollte auf nicht invasive Optionen (z.B. eine Sonographie) zur Messung

der Empfänglichkeit zurückgegriffen werden (152).

Zukünftig wäre es von Vorteil, wenn Biomarker gefunden werden, die durch nicht invasive Methoden erhoben werden können. In einigen Untersuchungen konnten bereits mehrere molekulare Mediatoren, wie Wachstumsfaktoren, Zytokine, Chemokine, Lipide und Adhäsionsmoleküle, während des Menstruationszyklus gefunden werden, allerdings konnte sich bisher keiner als endometrialer Biomarker für die klinische Praxis etablieren (125).

Außerdem stellt die biologische Variabilität der Individuen ein Problem in der Analyse der Genexpression in komplexen Organen dar. Die Heterogenität ist einerseits durch verschiedene Genotypen bedingt und andererseits von Umweltvariationen, die unabhängig von der Genetik sind (110).

Paare mit wiederholten Implantationsversagen oder Aborten und erfolglosen IVF-Zyklen könnten jedoch von der detaillierten Genanalyse des Endometriums profitieren (126).

In mehreren Studien wurden in natürlichen Zyklen bei fertilen Frauen durch Microarray-Technologien Unterschiede im Transkriptom zwischen prärezeptivem und rezeptivem Endometrium gefunden, wobei die Anzahl der unterschiedlich exprimierten Gene zwischen den einzelnen Studien sehr variierte. Trotz der Differenzen zwischen den Studien, kamen alle zu dem Ergebnis, dass ein spezieller rezeptiver Phänotyp des Endometriums während dem WOI besteht (114).

Die prärezeptive Phase zeichnet sich molekulargenetisch durch erhöhte Stoffwechselaktivität zur Vorbereitung der Implantation aus. Dabei überwiegen Produkte des Zellstoffwechsels, des Transportes und der Migration von Keimzellen und es findet eine Herunterregulation von Wachstumsfaktoren und Hemmung der Mitose statt.

In der rezeptiven Phase kommt es zur Hochregulation der Genexpression, unter anderem auch zur Hochregulation von Genen, die an der Immunantwort beteiligt sind. Es liegt eine hohe metabolische und sekretorische Aktivität vor (122).

Auch beim Vergleich zwischen natürlichem und künstlichem Zyklus, sowie beim Vergleich zwischen fertilen und infertilen Frauen konnten mit der Microarray-Technologie Unterschiede im endometrialen Transkriptom festgestellt werden,

wobei bei der infertilen Population häufiger ein verschobenes WOI vorlag. Trotz dieser Erkenntnisse, besteht momentan keine eindeutige Datenlage darüber, wie sinnvoll der Nutzen solch invasiver Tests tatsächlich ist, da die Resultate der Genexpression sehr stark auseinanderweichen (114).

Ein daraus abgeleiteter klinisch validierter Test ist der ERA[®] zur Identifikation des persönlichen Implantationsfensters. Während einige Studien den ERA[®] als hilfreiches Instrument bei der Evaluierung des WOI für Patientinnen mit RIF empfehlen (34, 119, 121, 122), wurde in der Studie von Cozzolino et al. kein Nutzen für den Test nachgewiesen (120). Auch für Patientinnen ohne RIF in der Vorgeschichte wurde kein Vorteil für die Verwendung dieses Tests gefunden (123, 124).

Ein weiterer Test, der ER-Map[®], der auf dem Verfahren einer RT-qPCR basiert, erwies sich in zwei Studien als nützliches Verfahren zur Prädiktion des persönlichen Implantationsfensters (126, 127).

Eine Alternative zur Genexpressionsanalyse mittels Microarrays stellen Micro-RNAs dar: kleine, einzelsträngige, nicht-codierende RNA-Sequenzen (128), die sich ebenfalls zwischen der proliferativen und der sekretorischen Phase (130-132) und auch zwischen fertilen und infertilen Frauen unterscheiden (129, 133). Micro-RNAs könnten nicht nur in der Messung der endometrialen Rezeptivität eine bedeutende Rolle spielen, sondern scheinen auch beim Embryo nachweisbar zu sein. Eine Studie konnte zeigen, dass auch von Blastozysten unterschiedliche miRNA produziert wird und es dadurch zu verschiedenen Implantationsergebnissen kommt (153).

Aufgrund der Invasivität und der unterschiedlichen Studienergebnisse bezüglich der genetischen Faktoren zur Messung der endometrialen Rezeptivität sind genetische Untersuchungen vor ART-Zyklen momentan umstritten (128, 152).

Des Weiteren wurde in dieser Arbeit auf hormonelle Faktoren zur Messung der endometrialen Rezeptivität eingegangen.

Progesteron leitet die Implantationsphase ein und ist essenzieller Bestandteil für den Erhalt der frühen Schwangerschaft. In einem Zeitfenster von nur zwei bis drei

Tagen sorgt Progesteron für ein rezeptives Endometrium. Bei zu hohen Progesteronwerten kann es zur Asynchronität zwischen Embryo und Endometrium und damit zur beeinträchtigten endometrialen Rezeptivität kommen (6).

Erhöhte Progesteron-Serumspiegel kommen in 20 bis 40% der IVF-Zyklen vor (137) und wurden daher in einigen Studien bezüglich der Korrelation zu schlechteren IVF-Erfolgen untersucht.

Es wird angenommen, dass die schädliche Auswirkung der Progesteronerhöhung auf die Schwangerschaftsraten direkt durch die Wirkung des Progesterons auf das Endometrium zustande kommt (138).

In normalen IVF-Zyklen ist es schwierig potentiell negative Effekte der P-Erhöhung auf das Endometrium von denen auf die Oozyten zu unterscheiden, da beide zeitgleich dem P ausgesetzt sind. Durch die Oozytenspende können die beiden Faktoren allerdings voneinander getrennt werden. Oozytenspenden sind jung und fertil, wodurch die Variabilität der Oozytenqualität durch Infertilität reduziert wird und auf der anderen Seite ist das Endometrium der Empfängerin keinen potentiell schädlichen Einflüssen der COH ausgesetzt (144).

Bei Oozytenspende-Zyklen und bei kryokonserviertem Embryonentransfer ergibt sich aus einem erhöhten Progesteronspiegel keine erniedrigte Erfolgsrate (138). Das deutet darauf hin, dass die Embryonenqualität nicht negativ von erhöhten P-Werten beeinflusst wird, sondern sich die Progesteronerhöhung negativ auf das Endometrium auswirkt (29, 143).

Die Auswirkung auf das Endometrium konnte außerdem durch Genexpressionsanalysen nachgewiesen werden (138).

Bei P-Werten über 1,5 mg/ng am Ende der Follikelphase unterscheidet sich das Genexpressionsprofil des Endometriums signifikant (147).

Steigt P zu früh an, ist die Veränderung des Transkriptomts zwischen prärezeptiver und rezeptiver Phase im Vergleich zu normalen P-Werten reduziert, was auf eine verfrühte Reifung des Endometriums hindeutet (136).

Es konnte auch Micro-RNA gefunden werden, die zwischen normalem und erhöhtem P-Spiegel unterschiedlich exprimiert wurde (137).

Liegen erhöhte P-Werte vor und der Embryo wird an Tag hCG + 5 transferiert, ist die Interaktion zwischen Embryo und Endometrium gestört und das

Schwangerschaftsergebnis beeinträchtigt. Findet der Transfer jedoch an Tag hCG + 7 statt, lässt sich kein nachteiliger Effekt der P-Erhöhung mehr auf die Schwangerschaft nachweisen. Verfrühte endometriale Reife führt laut Haouzi et al. daher nicht zwangsläufig zu einer verminderten endometrialen Rezeptivität, denn das Endometrium kann sich von der supraphysiologischen Steroidkonzentration wieder erholen (136).

Erhöhte P-Werte am hCG-Tag sind außerdem mit einer signifikant höheren E2-Konzentration und mehr Oozyten assoziiert. Dies wird wahrscheinlich durch die ovarielle Hyperstimulation verursacht, durch die eine Menge Follikel gebildet werden. Die proliferierenden Granulosazellen produzieren in weiterer Folge vermehrt Progesteron (29).

Höhere E2-Level mediieren die frühere Expression von P-Rezeptoren, welche die Entwicklung des Endometriums in der späten Follikelphase induzieren. Die E2-Konzentration hat keinen direkten Einfluss auf die Schwangerschaftsrate, sondern wirkt sich indirekt über die Hochregulation der Progesteronrezeptoren auf die Rezeptivität aus. Sind die E2-Werte nicht erhöht, hat die P-Erhöhung durch die fehlende Rezeptorexpression nämlich keinen Effekt auf das Endometrium (146). Durch Messung der Estradiolkonzentration und der Follikelanzahl könnte man einen Progesteronanstieg frühzeitig erkennen. Erreicht die P-Konzentration ein Niveau, ab dem keine Implantation mehr möglich ist, sollte eine Vitrifikation der Embryonen in Betracht gezogen werden (29).

Aktuell existiert jedoch kein einheitlich festgelegter Grenzwert, ab dem eine Kryokonservierung vollzogen werden sollte.

Die Messung des P-Spiegels sollte bestenfalls gemeinsam mit der ovariellen Antwort gemessen werden, da die P-Erhöhung mit erhöhtem E2-Serumspiegel korreliert (140, 142).

Wu et al. empfehlen einen Grenzwert von 1 ng/ml bei niedriger ovarieller Antwort und einen Grenzwert von 2 ng/ml bei mittlerer ovarieller Antwort zu verwenden. In dieser Studie ergab sich kein Zusammenhang zwischen P-Erhöhung und PR bei hoher ovarieller Antwort (140).

Die ermittelten P-Schwellenwerte aus der Studie von Xu et al. lagen bei niedriger ovarieller Antwort bei 1,5 ng/ml, bei mittlerer ovarieller Antwort bei 1,75 ng/ml und

bei Frauen mit hoher ovarieller Antwort bei 2,25 ng/ml (142).

Die Metaanalyse von Venetis et al. ermittelte aus insgesamt 63 Studien den Schwellenwert mit der höchsten Aussagekraft für frische IVF-Zyklen: zwischen 1,5 und 1,75 ng/ml (138).

Zu beachten ist außerdem, dass in einigen Studien ein GnRH-Antagonist und in anderen ein GnRH-Agonist für die Stimulation verwendet wurde. Die P-Konzentration in Zyklen mit GnRH-Antagonisten ist durchschnittlich niedriger als in Zyklen mit GnRH-Agonisten, da letztere zu einer höheren ovariellen Antwort und damit zu mehr Follikeln und Oozyten führen. Daher wurde der Grenzwert für eine P-Erhöhung je nach Stimulationsprotokoll der Studien unterschiedlich festgesetzt (146). Bei GnRH-Antagonisten könnte der Grenzwert für eine P-Erhöhung, aufgrund des selteneren Vorkommens, niedriger sein als bei Agonisten (146).

4.1 Limitationen

Eine mögliche Erklärung für die kontroversen Resultate der sonographischen Messungen könnten die Differenzen im Studiendesign, die Verwendung unterschiedlicher Stimulationsprotokolle und Zeitpunkte der Durchführung des Ultraschalls, sowie auch die verschiedenen Methoden der ART darstellen.

Einen weiteren limitierenden Faktor stellt der Ultraschall an sich dar, der sehr Untersucher-abhängig ist, womit verschiedene Betrachter das Endometrium unterschiedlich einteilen (86). Außerdem verwendeten einige Untersucher einen transvaginalen und andere einen abdominellen Ultraschall, was auch zu verschiedenen Ergebnissen führen könnte (95).

Der Tag der Messung ergibt aufgrund der ständigen Veränderung des Endometriums, vor allem bei der Untersuchung der endometrialen Dicke, einen limitierenden Faktor. Nach der Ovulation kann das Endometrium noch an Dicke zunehmen (3), wodurch das Endometrium am Tag des Embryonentransfers dann meistens dicker ist als am Tag der Ovulation (48). Der Zeitpunkt, an dem die Endometriumdicke mit einem Ultraschall gemessen wird, beeinflusst also die Studienergebnisse (3).

Weitere Limitationen bei der Evaluierung des Zusammenhangs zwischen der EMT und der endometrialen Rezeptivität bestehen darin, die endometriale Dicke von den anderen Faktoren, die eine Schwangerschaft beeinflussen (Qualität des Embryos, Anzahl der Embryonentransfers, Alter der Mutter, Protokoll der COS), zu isolieren (49, 61).

Ein Problem in der Beurteilung der Korrelation zwischen der endometrialen Morphologie und des Ergebnisses nach assistierter Reproduktionsmedizin stellten die unterschiedlichen Einteilungen der Gewebsstrukturen dar. Nicht immer wurde das Vorhandensein oder Fehlen einer triple-line-Struktur zur Analyse herangezogen. Manche Studien unterteilte die EMP in drei Gruppen und wiederum eine andere Studie entwarf fünf Kategorien, um die EMP einzuteilen. Außerdem wurde die EMP teilweise als unabhängiger Parameter untersucht und teilweise kombiniert mit der EMT. Diese Faktoren erwiesen sich als Limitationen in der Evaluierung der Wertigkeit der EMP.

Auch zur Evaluierung der endometrialen Perfusion wurden in den Studien verschiedene Parameter herangezogen, wodurch sich ein Vergleich als kompliziert erweist.

Eine weitere mögliche Erklärung für die kontroverse Literatur bezüglich der sonographischen Parameter zur Beurteilung der endometrialen Rezeptivität ist die Embryonenqualität. Am höchsten sind die Implantationsraten pro Transfer im Blastozystenstadium (154).

Es wird geschätzt, dass mangelnde Embryonenqualität zu einem Drittel für Implantationsversagen und eine suboptimale endometriale Rezeptivität für die restlichen zwei Drittel verantwortlich ist (40).

Der Einfluss der genetischen Komponente des Embryos auf die Implantationsrate bleibt allerdings, auch bei ausschließlicher Verwendung von Blastozysten mit guter Qualität für den Embryonentransfer, unbekannt (46).

Durch die fehlende genetische Information des Embryos vor der Implantation wird die Aussagekraft über die Rolle der sonographischen endometrialen Parameter limitiert (86).

Wird mittels PGT-A die embryonale Genetik überprüft und werden nur euploide Embryonen für die Implantation verwendet, verbessert sich die Implantations- und

Schwangerschaftsrate bei M-RIF-Patientinnen signifikant (120).

Laut Neves et al. sind bereits über 60 % der Embryonen von Frauen über 38 Jahren aneuploid, wodurch die Häufigkeit eines Implantationsversagen mit zunehmenden maternalen Alter steigt (155).

Diese hohe Prävalenz von aneuploiden Embryonen stellt einen Störfaktor bei der Bewertung der Messmethoden endometrialen Rezeptivität dar (34).

Daher könnte ein PGT-A für Patientinnen mit fortgeschrittenem Alter nützlich sein. Der standardisierte Gebrauch eines PGT-A ist jedoch umstritten, da eine gesunde embryonale Genetik nicht den einzigen Erfolgsfaktor darstellt, denn auch euploide Embryonen können zum Implantationsversagen führen (120).

Eine signifikante Limitation in der Analyse der Microarray-Technologien stellt die Determination von statistisch signifikanten Veränderungen dar. In vielen Studien wird dazu ein Schwellwert für die Veränderungen der Faltung herangezogen. Diese Methode resultiert allerdings in einer hohen falsch positiven Rate (113).

Ein Nachteil bei der Verwendung von Microarrays ist außerdem der begrenzte dynamische Detektionsbereich und die Notwendigkeit die Ergebnisse erst durch eine RT-qPCR validieren zu müssen (126).

Eine weitere Limitation der Verwendung von Microarrays besteht in der biologischen Variabilität der Genotypen in heterogenen Populationen, die unterschiedlichen Umwelteinflüssen ausgesetzt sind und somit die Nutzung einer einheitlichen Technologie zur Genomanalyse erschweren (110).

Die Studien zur Überprüfung der Wertigkeit von miRNAs in der endometrialen Rezeptivität wiesen allesamt eine sehr geringe Teilnehmerzahl auf, wodurch die Aussagekraft limitiert ist. Dennoch deuten sie darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen miRNA-Expression und der Rezeptivität bestehen könnte.

Außerdem wird nur ein Bruchteil der menschlichen miRNA erfasst, da die Microarray-Technologie auf die Anzahl der auf dem Chip vorhandenen Proben begrenzt ist (130).

Diese Begrenzung kann jedoch durch Verwendung von NGS erweitert werden. Bei dieser Methode werden Millionen von kurzen RNA-Sequenzen parallel sequenziert, wodurch neue miRNAs gefunden werden können (132).

Limitationen bezüglich der Verwendung des Progesteronspiegels am Tag der hCG-Verabreichung zur Beurteilung der endometrialen Rezeptivität bestehen in der Verwendung von unterschiedlichen Schwellenwerten in den verschiedenen Studien, wodurch kein einheitlicher Richtwert bekannt ist, ab dem eine Kryokonservierung am sinnvollsten wäre.

Störfaktoren, die bei der Messung des Progesteronspiegels nicht immer berücksichtigt werden können, sind unter anderem die Anzahl der Oozyten, das Alter und der BMI der Patientinnen (140). Ungleichheiten zwischen den zu vergleichenden Gruppen könnten die Korrelation zwischen erhöhtem P-Spiegel und Schwangerschaftswahrscheinlichkeit verfälschen (138).

Eine Progesteronerhöhung könnte teilweise auch auf eine fehlende einheitliche Stimulation zurückzuführen sein, da für die COH unterschiedliche Gonadotropine genutzt werden können (143).

Ein weiterer Nachteil, der sich bei der Untersuchung des Progesteronspiegels ergibt, ist dessen starke Fluktuation. Da Progesteron pulsatil vom Corpus luteum ausgeschüttet und rasch vom Körper eliminiert wird, ergeben sich stark fluktuierende Progesteron-Serumkonzentrationen (156).

5 Conclusio

Die assistierte Reproduktionsmedizin hat bisher beträchtliche Errungenschaften in der menschlichen Fortpflanzung geleistet. Die niedrigen Implantationsraten pro Embryonentransfer bleiben jedoch für viele Paare ein Problem.

Die Hauptrollen für eine erfolgreiche Implantation nehmen der Embryo selbst und das maternale Endometrium ein. Während die Forschung sich bemüht, einen kompetenten Embryo zu erzeugen und für den Transfer auszuwählen, wird dem anderen essenziellen Teil der Implantation, dem Endometrium und dessen rezeptives Fenster, weniger Beachtung in IVF-Zentren geschenkt. Um die Ergebnisse durch ART-Behandlungen zu optimieren, bedarf es jedoch der Identifizierung der optimalen Zeit für den Embryonentransfer.

Da das Endometrium ein dynamisches Gewebe ist, das ständigen periodischen Veränderungen während des Menstruationszyklus unterliegt, ergibt sich nur ein schmales Fenster für die erfolgreiche Implantation. Das Endometrium präsentiert sich nur zwischen Tag 19 und 21 des Zyklus als rezeptiv, während der restlichen Tage ist das Endometrium nicht empfänglich für eine Schwangerschaft. Die korrekte Identifizierung der endometrialen Rezeptivität erweist sich somit als essenziell für die Verbesserung und Prädiktion von Ergebnissen der ART-Behandlungen. Eine valide Messmethode für die Identifikation der endometrialen Rezeptivität zu finden, gestaltet sich aufgrund dieser kontinuierlichen Veränderungen des Endometriums besonders schwierig.

Sonographische Untersuchungen stellen eine nicht invasive, kostengünstige, einfach und schnell durchführbare Methode zur Messung der endometrialen Rezeptivität dar. Sie könnten einen wichtigen Richtwert bei der Entscheidungsfindung in ART-Zyklen darstellen. Durch Evaluierung sonographischer Parameter (EMT, EMP, EMV etc.) könnte entschieden werden, ob ein Embryonentransfer durchgeführt werden soll, sofern das Endometrium sonographisch vorbereitet erscheint, oder ob eine Kryokonservierung stattfinden sollte, um auf einen besseren Zeitpunkt für die Implantation zu warten.

Die klinische Wertigkeit des Ultraschalls zur Vorhersage einer Schwangerschaft bei ART-Zyklen ist aufgrund der heterogenen Studienergebnisse derzeit allerdings

begrenzt. Daher ist es fraglich, ob allein durch sonographische Betrachtung des Endometriums tatsächlich über das weitere Vorgehen entschieden werden sollte. Es bedarf weiterer Untersuchungen, optimalerweise mit gleichem Design, um genauere Aussagen bezüglich der Validität der sonographischen Parameter treffen und einheitliche sonographisch valide Richtwerte festlegen zu können.

Genetische Analyseverfahren, wie Microarray-Chips ermöglichen einen Einblick in die verschiedenen Phasen des Menstruationszyklus auf molekularer Ebene. Einer dieser molekulardiagnostischen Chips ist der ERA[®]-Test, der bereits in einigen Kliniken angeboten wird. Dabei ist zu beachten, dass es sich um eine invasive Messmethode handelt und dass die Risiken einer Biopsie gegen den diagnostischen Nutzen abgewogen werden sollten. Der ERA[®] könnte vor allem für Frauen mit rezidivierendem Implantationsversagen ein nützliches Tool darstellen, da bei diesen Patientinnen häufig ein verschobenes Implantationsfenster vorliegt. Durch personalisierten Embryonentransfer könnten Frauen mit RIF vom ERA[®]-Test profitieren. Ob eine genetische Analyse allerdings standardgemäß bei IVF-Zyklen zum Einsatz kommen sollte, ist fraglich.

Alternativ könnten zur Ermittlung der endometrialen Rezeptivität zukünftig Micro-RNAs (nicht kodierende RNA-Sequenzen) eingesetzt werden. In mehreren Studien konnten signifikante Veränderungen der miRNA sowohl zwischen dem rezeptivem und nicht rezeptivem Endometrium bei fertilen Frauen als auch zwischen fertilen und infertilen Frauen festgestellt werden. Momentan werden miRNAs aufgrund nicht ausreichender Datenlage (noch) nicht standardmäßig eingesetzt.

Zieht man hormonelle Parameter zur Evaluierung der endometrialen Rezeptivität zur Rate, scheint vor allem der Progesteronspiegel am Tag der hCG-Verabreichung eine entscheidende Rolle für eine erfolgreiche Implantation und den Schwangerschaftserhalt bei frischen IVF-Zyklen zu spielen. Der P-Spiegel hat keinen Einfluss auf kryokonservierte IVF-Zyklen und auf Oozytenspende-Zyklen. Die Mehrzahl der untersuchten Studien fand des Weiteren eine Korrelation zwischen P-Spiegel und E2-Konzentration, sowie der ovariellen Antwort. Daher könnte eine gemeinsame Messung von Progesteron, Östradiol und der Follikelanzahl einen klinischen Wegweiser für frische IVF-Zyklen darstellen.

Aufgrund der nachgewiesenen signifikant erniedrigten Schwangerschaftsraten bei Progesteronerhöhung, spricht die momentane Datenlage für eine Kryokonservierung der Embryonen für einen späteren Transfer, falls der P-Serumspiegel eine stark erhöhte Konzentration erreicht, um die IVF-Erfolgsrate zu verbessern. Allerdings existiert zurzeit kein einheitlich festgelegter Grenzwert.

Die zur Verfügung stehenden Parameter bieten einen vielversprechenden Orientierungswert für die Entscheidungsfindung innerhalb von IVF-Zyklen, jedoch gibt es momentan keine nationalen Richtlinien bezüglich sonographischer, genetischer und hormoneller Parameter des Endometriums.

Damit die Embryoimplantation als „letzte Barriere in der Reproduktionsmedizin“ (31) endlich durchbrochen werden kann, bedarf dieser Prozess weiterer Forschung.

6 Literaturverzeichnis

1. Beyer DA, Amari F, Ludwig AK, Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K. Fertilitätsstörungen und Sterilität. In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, editors. Die Gynäkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 163-207.
2. Kern R. IVF-Register Jahresbericht 2018. In: Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit, Konsumentenschutz, editors. Wien: Gesundheit Österreich GmbH; 2019. p. 1-43.
3. Heger A, Sator M, Pietrowski D. Endometrial Receptivity and its Predictive Value for IVF/ICSI-Outcome. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2012;72(8):710-5.
4. Lessey BA. Assessment of endometrial receptivity. Fertil Steril. 2011;96(3):522-9.
5. Krieg J, Hornung D, Kiesel L. Regulation der Fortpflanzungsfunktion. In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, editors. Die Gynäkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 73-7.
6. Lessey BA, Young SL. What exactly is endometrial receptivity? Fertil Steril. 2019;111(4):611-7.
7. Knabl J, Steldinger R, Klosterhalfen T. Regelrechte Anlage und Entwicklung der Schwangerschaft. In: Weyerstahl T, Stauber M, editors. Gynäkologie und Geburtshilfe. 4 ed. Stuttgart: Thieme; 2013. p. 437-57.
8. Zumbusch-Weyerstahl S, Teschner A. Sexuelle Differenzierung und ihre Störungen. In: Weyerstahl T, Stauber M, editors. Gynäkologie und Geburtshilfe. 4 ed. Stuttgart: Thieme; 2013. p. 39-58.
9. Krieg J, Hornung D, Kiesel L. Ovarialfunktion. In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, editors. Die Gynäkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 47-58.
10. Teschner A, Hinrichsen MJ. Gynäkologische Endokrinologie. In: Weyerstahl T, Stauber M, editors. Gynäkologie und Geburtshilfe. 4 ed. Stuttgart: Thieme; 2013. p. 87-139.
11. Krieg J, Hornung D, Kiesel L. Regulation der Geschlechtsreife. In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, editors. Die Gynäkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 67-72.

12. Paulson RJ. Introduction: Endometrial receptivity: evaluation, induction and inhibition. *Fertil Steril*. 2019;111(4):609-10.
13. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017;108(3):393-406.
14. Kentenich H. Fortpflanzungsmedizin und Familienplanung mit Hilfe Dritter. In: Beier K, Brügge C, Thorn P, Wiesemann C, editors. *Assistierte Reproduktion mit Hilfe Dritter*. Berlin: Springer; 2020. p. 19-29.
15. Stauber M, Hinrichsen MJ. Sterilität und Infertilität. In: Weyerstahl T, Stauber M, editors. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4 ed. Stuttgart: Thieme; 2013. p. 409-34.
16. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*. 2018;62:2-10.
17. Krieg J, Bäckert-Sifeddine I-T, Kiesel L. Zyklus- und Ovulationsstörungen. In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, editors. *Die Gynäkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 115-62.
18. La Rosa VL, Barra F, Chiofalo B, Platania A, Di Guardo F, Conway F, et al. An overview on the relationship between endometriosis and infertility: the impact on sexuality and psychological well-being. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*. 2020;41(2):93-7.
19. Baumann R, Gätje R. Endometriose. In: Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, editors. *Die Gynäkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 287-305.
20. Chua SJ, Akande VA, Mol BWJ. Surgery for tubal infertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(1).
21. Beier K, Wiesemann C. Einleitung. In: Beier K, Brügge C, Thorn P, Wiesemann C, editors. *Assistierte Reproduktion mit Hilfe Dritter*. Berlin: Springer; 2020.
22. Crawford G, Ledger W. In vitro fertilisation/intracytoplasmic sperm injection beyond 2020. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2019;126(2):237-43.
23. Bavister BD. Early history of in vitro fertilization. *REPRODUCTION-CAMBRIDGE-*. 2002;124(2):181-96.

24. Elder K, Dale B. Endocrine Control of Reproduction: Controlled Ovarian Hyperstimulation for ART. In: Elder K, Dale B, editors. In-Vitro Fertilization. 4 ed. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2020. p. 40-52.
25. Liebermann J. Kryokonservierung. In: Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G, editors. Reproduktionsmedizin. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 235-48.
26. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019(6).
27. van den Belt-Dusebout AW, Spaan M, Lambalk CB, Kortman M, Laven JSE, van Santbrink EJP, et al. Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization and Long-term Risk of Breast Cancer. JAMA. 2016;316(3):300-12.
28. Feldman B, Aizer A, Brengauz M, Dotan K, Levron J, Schiff E, et al. Pre-implantation genetic diagnosis—should we use ICSI for all? Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2017;34(9):1179-83.
29. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. Reprod Biomed Online. 2013;27(5):530-8.
30. Silva Martins R, Helio Oliani A, Vaz Oliani D, Martinez de Oliveira J. Subendometrial resistance and pulsatility index assessment of endometrial receptivity in assisted reproductive technology cycles. Reprod Biol Endocrinol. 2019;17(1):62.
31. Edwards RG. Human implantation: the last barrier in assisted reproduction technologies? Reprod Biomed Online. 2007;14 Spec No 1:5-22.
32. Rashid NA, Lalitkumar S, Lalitkumar PG, Gemzell-Danielsson K. Endometrial receptivity and human embryo implantation. Am J Reprod Immunol. 2011;66 Suppl 1:23-30.
33. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. Hum Reprod Update. 2006;12(6):731-46.
34. Tan J, Kan A, Hitkari J, Taylor B, Tallon N, Warraich G, et al. The role of the endometrial receptivity array (ERA) in patients who have failed euploid embryo transfers. J Assist Reprod Genet. 2018;35(4):683-92.
35. Chan JM, Sukumar AI, Ramalingam M, Ranbir Singh SS, Abdullah MF. The impact of endometrial thickness (EMT) on the day of human chorionic

gonadotropin (hCG) administration on pregnancy outcomes: a 5-year retrospective cohort analysis in Malaysia. *Fertil Res Pract.* 2018;4:5.

36. Tomic V, Kasum M, Vucic K. Impact of embryo quality and endometrial thickness on implantation in natural cycle IVF. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(5):1325-30.

37. Simeonov M, Sapir O, Lande Y, Ben-Haroush A, Oron G, Shlush E, et al. The entire range of trigger-day endometrial thickness in fresh IVF cycles is independently correlated with live birth rate. *Reprod Biomed Online.* 2020;41(2):239-47.

38. Shaodi Z, Qiuyuan L, Yisha Y, Cuilian Z. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles which underwent hormone replacement therapy. *PLoS One.* 2020;15(9):e0239120.

39. Nishihara S, Fukuda J, Ezoe K, Endo M, Nakagawa Y, Yamadera R, et al. Does the endometrial thickness on the day of the trigger affect the pregnancy outcomes after fresh cleaved embryo transfer in the clomiphene citrate-based minimal stimulation cycle? *Reprod Med Biol.* 2020;19(2):151-7.

40. Lv H, Li X, Du J, Ling X, Diao F, Lu Q, et al. Effect of endometrial thickness and embryo quality on live-birth rate of fresh IVF/ICSI cycles: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):89.

41. Huang J, Lin J, Gao H, Zhu J, Lu X, Song N, et al. Value of endometrial thickness change after human chorionic gonadotrophin administration in predicting pregnancy outcome following fresh transfer in vitro fertilization cycles. *Arch Gynecol Obstet.* 2020.

42. Masrour MJ, Yoonesi L, Aerabsheibani H. The effect of endometrial thickness and endometrial blood flow on pregnancy outcome in intrauterine insemination cycles. *J Family Med Prim Care.* 2019;8(9):2845-9.

43. Eftekhar M, Mehrjardi SZ, Molaei B, Taheri F, Mangoli E. The correlation between endometrial thickness and pregnancy outcomes in fresh ART cycles with different age groups: a retrospective study. *Middle East Fertility Society Journal.* 2019;24(1):10.

44. Bu Z, Yang X, Song L, Kang B, Sun Y. The impact of endometrial thickness change after progesterone administration on pregnancy outcome in patients transferred with single frozen-thawed blastocyst. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17(1):99.

45. Groenewoud ER, Cohlen BJ, Al-Oraiby A, Brinkhuis EA, Broekmans FJM, de Bruin JP, et al. Influence of endometrial thickness on pregnancy rates in modified natural cycle frozen-thawed embryo transfer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(7):808-15.
46. Yang W, Zhang T, Li Z, Ren X, Huang B, Zhu G, et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting clinical outcomes of frozen embryo transfer cycles with morphological good-quality blastocyst: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(2):e9577.
47. Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo Z-C, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen–thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Human Reproduction*. 2018;33(10):1883-8.
48. Griesinger G, Trevisan S, Cometti B. Endometrial thickness on the day of embryo transfer is a poor predictor of IVF treatment outcome. *Human Reproduction Open*. 2018;2018(1).
49. Gallos ID, Khairy M, Chu J, Rajkhowa M, Tobias A, Campbell A, et al. Optimal endometrial thickness to maximize live births and minimize pregnancy losses: Analysis of 25,767 fresh embryo transfers. *Reprod Biomed Online*. 2018;37(5):542-8.
50. Fang R, Cai L, Xiong F, Chen J, Yang W, Zhao X. The effect of endometrial thickness on the day of hCG administration on pregnancy outcome in the first fresh IVF/ICSI cycle. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(6):473-6.
51. Bu Z, Wang K, Dai W, Sun Y. Endometrial thickness significantly affects clinical pregnancy and live birth rates in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(7):524-8.
52. Abdel Kader M, Abdelmeged A, Mahran A, Abu Samra MF, Bahaa H. The usefulness of endometrial thickness, morphology and vasculature by 2D Doppler ultrasound in prediction of pregnancy in IVF/ICSI cycles. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2016;47(1):341-6.
53. Yuan X, Saravelos SH, Wang Q, Xu Y, Li T-C, Zhou C. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcomes in 10787 fresh IVF–ICSI cycles. *Reproductive BioMedicine Online*. 2016;33(2):197-205.
54. Rehman R, Fatima SS, Hussain M, Khan R, Khan TA. Effect of endometrial thickness on pregnancy outcome after intracytoplasmic sperm injection. *J Pak Med Assoc*. 2015;65(5):448-51.

55. Hussein N, Alsultan A, Fakhrildin M-B, Selman M. Role of endometrial thickness optimization in the pregnancy rate for infertile women undergoing IUI using different ovulation induction protocols. 2015;5.
56. Bu Z, Sun Y. The Impact of Endometrial Thickness on the Day of Human Chorionic Gonadotrophin (hCG) Administration on Ongoing Pregnancy Rate in Patients with Different Ovarian Response. PLoS One. 2015;10(12):e0145703.
57. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Endometrial pattern, thickness and growth in predicting pregnancy outcome following 3319 IVF cycle. Reprod Biomed Online. 2014;29(3):291-8.
58. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJ, Mol BW, Opmeer BC, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2014;20(4):530-41.
59. Zhao J, Zhang Q, Li Y. The effect of endometrial thickness and pattern measured by ultrasonography on pregnancy outcomes during IVF-ET cycles. Reproductive Biology and Endocrinology. 2012;10(1):100.
60. Habibzadeh V, Nematollahi Mahani SN, Kamyab H. The correlation of factors affecting the endometrial thickness with pregnancy outcome in the IUI cycles. Iran J Reprod Med. 2011;9(1):41-6.
61. Kehila M, Kebaili S, Bougmiza I, Meddeb S, Boughizane S, Khairi H, et al. [Endometrial thickness in in vitro fertilization. A study of 414 cases]. Tunis Med. 2010;88(12):928-32.
62. Traub ML, Van Arsdale A, Pal L, Jindal S, Santoro N. Endometrial thickness, Caucasian ethnicity, and age predict clinical pregnancy following fresh blastocyst embryo transfer: a retrospective cohort. Reproductive Biology and Endocrinology. 2009;7(1):33.
63. Okohue JE, Onuh SO, Ebeigbe P, Shaibu I, Wada I, Ikimalo JI, et al. The effect of endometrial thickness on in vitro fertilization (IVF)-embryo transfer/intracytoplasmic sperm injection (ICSI) outcome. Afr J Reprod Health. 2009;13(1):113-21.
64. Bozdog G, Esinler I, Yarali H. The impact of endometrial thickness and texture on intracytoplasmic sperm injection outcome. J Reprod Med. 2009;54(5):303-11.

65. Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Human Reproduction Open*. 2020;2020(2).
66. Dmitrovic R, Simunic V. Will Endometrial Volume Measurements Add Something New to the Diagnosis of Early Pregnancy? *Current Women's Health Reviews*. 2009;5(1):24-8.
67. Yaman C, Mayer R. Three-dimensional ultrasound as a predictor of pregnancy in patients undergoing ART. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2012;13(2):128-34.
68. Mayer RB, Ebner T, Weiss C, Allerstorfer C, Altmann R, Oppelt P, et al. The Role of Endometrial Volume and Endometrial and Subendometrial Vascularization Parameters in a Frozen Embryo Transfer Cycle. *Reprod Sci*. 2019;26(7):1013-8.
69. Maged AM, Kamel AM, Abu-Hamila F, Elkomy RO, Ohida OA, Hassan SM, et al. The measurement of endometrial volume and sub-endometrial vascularity to replace the traditional endometrial thickness as predictors of in-vitro fertilization success. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(11):949-54.
70. Singh N, Yadav A, Vanamail P, Kumar S, K. Roy K, Sharma JB. Can endometrial volume assessment predict the endometrial receptivity on the day of hCG trigger in patients of fresh IVF cycles: a prospective observational study. 2018. 2018;7(4):4.
71. Joo JK, Jeong JE, Kim CW, Lee KS. Quantitative Assessment of Endometrial Volume and Uterine Vascularity and Pregnancy Outcome in Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycles. *J Reprod Med*. 2016;61(3-4):133-8.
72. Zollner U, Specketer MT, Dietl J, Zollner KP. 3D-Endometrial volume and outcome of cryopreserved embryo replacement cycles. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(2):517-23.
73. Kovachev E, Ganchev Z, Cherneva S, Zokhav E, Shperberg A. [Measurement of endometrial volume and endometrial thickness for assessment of endometrial receptivity in assisted reproductive techniques]. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2005;44 Suppl 2:27-33.
74. Aboulghar MM, Aboulghar MA, Al-Inany H, Abousetta A, Serour GI, Mansour RT. OC091: 3D endometrial volume on day of hCG and IVF outcome: a prospective study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2004;24(3):241-.

75. Zollner U, Zollner KP, Specketer MT, Blissing S, Muller T, Steck T, et al. Endometrial volume as assessed by three-dimensional ultrasound is a predictor of pregnancy outcome after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 2003;80(6):1515-7.
76. Zollner U, Zollner KP, Blissing S, Pohls U, Steck T, Dietl J, et al. Impact of three-dimensionally measured endometrial volume on the pregnancy rate after intrauterine insemination. *Zentralbl Gynakol*. 2003;125(3-4):136-41.
77. Tur-Kaspa I, Segal O, Meltzer S, Rabinson J, Segal S, Zohav E. 3-D endometrial volume on the day of ET and IVF outcome. *Fertility and Sterility*. 2002;78:S92-S3.
78. Raga F, Bonilla-Musoles F, Casan EM, Klein O, Bonilla F. Assessment of endometrial volume by three-dimensional ultrasound prior to embryo transfer: clues to endometrial receptivity. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2851-4.
79. Martins WP, Ferriani RA, dos Reis RM, Nastri CO, Filho FM. Endometrial thickness and volume by three-dimensional ultrasound one week after embryo transfer to detect pregnancy. *J Assist Reprod Genet*. 2007;24(5):155-8.
80. Yaman C, Ebner T, Sommergruber M, Pölz W, Tews G. Role of three-dimensional ultrasonographic measurement of endometrium volume as a predictor of pregnancy outcome in an IVF-ET program: a preliminary study. *Fertility and Sterility*. 2000;74(4):797-801.
81. Boza A, Oznur DA, Mehmet C, Gulumser A, Bulent U. Endometrial volume measured on the day of embryo transfer is not associated with live birth rates in IVF: A prospective study and review of the literature. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020:101767.
82. Schild RL, Knobloch C, Dorn C, Fimmers R, van der Ven H, Hansmann M. Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow. *Fertil Steril*. 2001;75(2):361-6.
83. Kupesic S, Bekavac I, Bjelos D, Kurjak A. Assessment of endometrial receptivity by transvaginal color Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization procedures. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2001;20(2):125-34.
84. Engels V, Sanfrutos L, Perez-Medina T, Alvarez P, Zapardiel I, Bueno B, et al. Evaluation of endometrial and subendometrial vascularization and endometrial

volume by 3-D power Doppler ultrasound and its relationship with age and pregnancy in intrauterine insemination cycles. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;72(2):117-22.

85. El-Shahawy Y. Reproducibility of Endometrial Volume by VOCAL in the Prediction of Success Rate of IVF/ICSI in Women with Unexplained Infertility. *Journal of Gynecological Research and Obstetrics.* 2016;2(1):014-6.

86. Gingold JA, Lee JA, Rodriguez-Purata J, Whitehouse MC, Sandler B, Grunfeld L, et al. Endometrial pattern, but not endometrial thickness, affects implantation rates in euploid embryo transfers. *Fertil Steril.* 2015;104(3):620-8 e5.

87. Ahmadi F, Akhbari F, Zamani M, Ramezanali F, Cheraghi R. Value of Endometrial Echopattern at HCG Administration Day in Predicting IVF Outcome. *Arch Iran Med.* 2017;20(2):0-.

88. Merce LT, Barco MJ, Bau S, Troyano J. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? *Fertil Steril.* 2008;89(1):111-7.

89. Ayustawati, Shibahara H, Obara H, Hirano Y, Taneichi A, Suzuki T, et al. Influence of endometrial thickness and pattern on pregnancy rates in in vitro fertilization-embryo transfer. *Reprod Med Biol.* 2002;1(1):17-21.

90. Singh N, Bahadur A, Mittal S, Malhotra N, Bhatt A. Predictive value of endometrial thickness, pattern and sub-endometrial blood flows on the day of hCG by 2D doppler in in-vitro fertilization cycles: A prospective clinical study from a tertiary care unit. *Journal of human reproductive sciences.* 2011;4(1):29-33.

91. Li Y. Value of endometrial echo pattern transformation after hCG trigger in predicting IVF pregnancy outcome: a prospective cohort study. *Fertility and Sterility.* 2019;112(3):e166-e7.

92. Benhoud N, Rezaei R, Esform E, Farzaneh F. The Relationship Between Endometrial Thickness and Endometrial Pattern With Pregnancy Rate Based on Positive Serum Beta-Human Chorionic Gonadotropin *International Journal of Womens Health and Reproduction Sciences.* 2019;7:400-3.

93. Flores VA, Kelk DA, Kodaman PH. Trilaminar endometrial pattern correlates with higher clinical pregnancy rates in frozen embryo transfer cycles. *Fertility and Sterility.* 2017;108(3):e358.

94. Chen SL, Wu FR, Luo C, Chen X, Shi XY, Zheng HY, et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro

fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8:30.

95. Masrour MJ, Shafaie A, Yoonesi L, Aerabsheibani H, Masrour SJ. Evaluating Endometrial Thickness and Vascular Ultrasound Pattern and Pregnancy Outcomes in Intrauterine Insemination Cycle. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Health Care.* 2016;8:24-9.
96. Gahlot A, Swarankar ML, Soni R. Predictive Value of Endometrial Thickness, Pattern and E2 Level on Day of hCG Administration in IVF-ET Cycles. *Indian Journal of Clinical Practice.* 2014;25(5):460-5.
97. Corbacioglu A, Baysal B. Effects of endometrial thickness and echogenic pattern on assisted reproductive treatment outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2009;36(3):145-7.
98. NG EH, Ho PC. Endometrial and subendometrial blood flow and pregnancy rate of in vitro fertilization treatment. In: Pijnenborg R, Brosens I, Romero R, editors. *Placental Bed Disorders* 1ed. New York, USA: Cambridge University Press 2010. p. 85-96.
99. Zhang T, He Y, Wang Y, Zhu Q, Yang J, Zhao X, et al. The role of three-dimensional power Doppler ultrasound parameters measured on hCG day in the prediction of pregnancy during in vitro fertilization treatment. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2016;203:66-71.
100. Kim A, Jung H, Choi WJ, Hong SN, Kim HY. Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2014;53(3):360-5.
101. Kim A, Han JE, Yoon TK, Lyu SW, Seok HH, Won HJ. Relationship between endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound and pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2010;94(2):747-52.
102. Kim A, Han JE, Lee WS, Lyu SW, Kim YS, Yoon TK. Endometrial blood flow measured using three-dimensional power Doppler ultrasound may be a predictor of pregnancy in women undergoing intrauterine insemination. *Fertility and Sterility.* 2009;92(3):S47.
103. Zhang S, Lu J, Geng J, Li M, Zhang C. Role of endometrial and subendometrial blood flow index assessment in predicting pregnancy outcome of

freezing embryo transfer cycles. Chinese Journal of Ultrasonography. 2014;23(9):794-7.

104. Andonotopo W, Kristanto H, Dewantiningrum J, Pramono BA. Difference between Vascularization Indexes of the Placenta in Severe Pre-eclampsia and Normal Pregnancy by Three-dimensional Power Doppler Ultrasound. Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2014;8(4):329-35.

105. Elsokkary M, Eldin AB, Abdelhafez M, Rateb A, Samy M, Eldorf A, et al. The reproducibility of the novel utilization of five-dimensional ultrasound and power Doppler in the prediction of endometrial receptivity in intracytoplasmic sperm-injected women: a pilot prospective clinical study. Arch Gynecol Obstet. 2019;299(2):551-8.

106. Ng EHY, Chan CCW, Tang OS, Yeung WSB, Ho PC. Changes in endometrial and subendometrial blood flow in IVF. Reproductive BioMedicine Online. 2009;18(2):269-75.

107. Sardana D, Upadhyay AJ, Deepika K, Pranesh GT, Rao KA. Correlation of subendometrial-endometrial blood flow assessment by two-dimensional power Doppler with pregnancy outcome in frozen-thawed embryo transfer cycles. Journal of human reproductive sciences. 2014;7(2):130-5.

108. Wang L, Qiao J, Li R, Zhen X, Liu Z. Role of endometrial blood flow assessment with color Doppler energy in predicting pregnancy outcome of IVF-ET cycles. Reprod Biol Endocrinol. 2010;8:122.

109. Ponnampalam AP, Weston GC, Trajstman AC, Susil B, Rogers PAW. Molecular classification of human endometrial cycle stages by transcriptional profiling. Molecular Human Reproduction. 2004;10(12):879-93.

110. Riesewijk A, Martin J, van Os R, Horcajadas JA, Polman J, Pellicer A, et al. Gene expression profiling of human endometrial receptivity on days LH+2 versus LH+7 by microarray technology. Mol Hum Reprod. 2003;9(5):253-64.

111. Bermejo A, Iglesias C, Ruiz-Alonso M, Blesa D, Simon C, Pellicer A, et al. The impact of using the combined oral contraceptive pill for cycle scheduling on gene expression related to endometrial receptivity. Hum Reprod. 2014;29(6):1271-8.

112. Garrido-Gomez T, Ruiz-Alonso M, Blesa D, Diaz-Gimeno P, Vilella F, Simon C. Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results. Fertil Steril. 2013;99(4):1078-85.

113. Borthwick JM, Charnock-Jones DS, Tom BD, Hull ML, Teirney R, Phillips SC, et al. Determination of the transcript profile of human endometrium. *Molecular Human Reproduction*. 2003;9(1):19-33.
114. Messaoudi S, El Kasmi I, Bourdieu A, Crespo K, Bissonnette L, Le Saint C, et al. 15 years of transcriptomic analysis on endometrial receptivity: what have we learnt? *Fertility Research and Practice*. 2019;5(1):9.
115. Haouzi D, Assou S, Mahmoud K, Tondeur S, Reme T, Hedon B, et al. Gene expression profile of human endometrial receptivity: comparison between natural and stimulated cycles for the same patients. *Hum Reprod*. 2009;24(6):1436-45.
116. Díaz-Gimeno P, Horcajadas JA, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Alamá P, Pellicer A, et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. *Fertil Steril*. 2011;95(1):50-60, e1-15.
117. Diaz-Gimeno P, Ruiz-Alonso M, Blesa D, Bosch N, Martinez-Conejero JA, Alama P, et al. The accuracy and reproducibility of the endometrial receptivity array is superior to histology as a diagnostic method for endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2013;99(2):508-17.
118. Alonso MR, Díaz-Gimeno P, Gómez E, Rincón-Bertolín A, Vladimirov Y, Garrido N, et al. Clinical efficiency of embryo transfer performed in receptive vs non-receptive endometrium diagnosed by the endometrial receptivity array (era) test. *Fertility and Sterility*. 2014;102(3):e292.
119. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Diaz-Gimeno P, Gomez E, Fernandez-Sanchez M, Carranza F, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril*. 2013;100(3):818-24.
120. Cozzolino M, Diaz-Gimeno P, Pellicer A, Garrido N. Evaluation of the endometrial receptivity assay and the preimplantation genetic test for aneuploidy in overcoming recurrent implantation failure. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2020.
121. Hashimoto T, Koizumi M, Doshida M, Toya M, Sagara E, Oka N, et al. Efficacy of the endometrial receptivity array for repeated implantation failure in Japan: A retrospective, two-centers study. *Reprod Med Biol*. 2017;16(3):290-6.
122. Mahajan N. Endometrial receptivity array: Clinical application. *J Hum Reprod Sci*. 2015;8(3):121-9.

123. Riestenberg C, Kroener L, Ching K, Ambartsumyan G. Routine Endometrial Receptivity Array In First Embryo Transfer Cycles Does Not Improve Live Birth Rate. *Fertility and Sterility*. 2020;114(3):e281.
124. Churchill S, Comstock I, Lathi R. Pregnancy outcomes after endometrial receptivity array in an infertile population. *Fertility and Sterility*. 2017;108(3):e360.
125. Katzorke N, Vilella F, Ruiz M, Krüssel JS, Simón C. Diagnosis of Endometrial-Factor Infertility: Current Approaches and New Avenues for Research. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2016;76(6):699-703.
126. Enciso M, Carrascosa JP, Sarasa J, Martinez-Ortiz PA, Munne S, Horcajadas JA, et al. Development of a new comprehensive and reliable endometrial receptivity map (ER Map/ER Grade) based on RT-qPCR gene expression analysis. *Hum Reprod*. 2018;33(2):220-8.
127. Sarasa J, Aizpurua J, Jurado I, Rodriguez-Estrada B, Garcia-Poyo M, Martínez-Ortiz P, et al. Personalised scheduling of embryo transfer at the moment of highest endometrial receptivity according to ER Map® test significantly improves clinical outcomes 2017.
128. Lopez-Luna A, Hernandez-Melchor D, Ramirez-Martinez L, Lopez-Bayghen E. The Genetic and Biochemical Blueprint of Endometrial Receptivity: Past, Present, and Future Factors Involved in Embryo Implantation Success. In: Gomy I, editor. *Modern Medical Genetics and Genomics*: IntechOpen; 2018.
129. Revel A, Achache H, Stevens J, Smith Y, Reich R. MicroRNAs are associated with human embryo implantation defects. *Human Reproduction*. 2011;26(10):2830-40.
130. Altmäe S, Martinez-Conejero JA, Esteban FJ, Ruiz-Alonso M, Stavreus-Evers A, Horcajadas JA, et al. MicroRNAs miR-30b, miR-30d, and miR-494 Regulate Human Endometrial Receptivity. *Reproductive Sciences*. 2013;20(3):308-17.
131. Kuokkanen S, Chen B, Ojalvo L, Benard L, Santoro N, Pollard JW. Genomic Profiling of MicroRNAs and Messenger RNAs Reveals Hormonal Regulation in MicroRNA Expression in Human Endometrium¹. *Biology of Reproduction*. 2010;82(4):791-801.
132. Sha A-G, Liu J-L, Jiang X-M, Ren J-Z, Ma C-H, Lei W, et al. Genome-wide identification of micro-ribonucleic acids associated with human endometrial

- receptivity in natural and stimulated cycles by deep sequencing. *Fertility and Sterility*. 2011;96(1):150-5.e5.
133. Shi C, Shen H, Fan L-J, Guan J, Zheng X-B, Chen X, et al. Endometrial MicroRNA Signature during the Window of Implantation Changed in Patients with Repeated Implantation Failure. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(5):566-73.
134. Paulson RJ. Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertil Steril*. 2011;96(3):530-5.
135. Lawrenz B, Fatemi HM. Effect of progesterone elevation in follicular phase of IVF-cycles on the endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(4):422-8.
136. Haouzi D, Bissonnette L, Gala A, Assou S, Entezami F, Perrochia H, et al. Endometrial receptivity profile in patients with premature progesterone elevation on the day of HCG administration. *Biomed Res Int*. 2014;2014:951937.
137. Li R, Qiao J, Wang L, Li L, Zhen X, Liu P, et al. MicroRNA array and microarray evaluation of endometrial receptivity in patients with high serum progesterone levels on the day of hCG administration. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:29.
138. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Human Reproduction Update*. 2013;19(5):433-57.
139. Griesinger G, Mannaerts B, Andersen CY, Witjes H, Kolibianakis EM, Gordon K. Progesterone elevation does not compromise pregnancy rates in high responders: a pooled analysis of in vitro fertilization patients treated with recombinant follicle-stimulating hormone/gonadotropin-releasing hormone antagonist in six trials. *Fertility and Sterility*. 2013;100(6):1622-8.e3.
140. Wu Z, Dong Y, Ma Y, Li Y, Li L, Lin N, et al. Progesterone elevation on the day of hCG trigger has detrimental effect on live birth rate in low and intermediate ovarian responders, but not in high responders. *Scientific reports*. 2019;9(1):5127-.
141. Aflatoonian A, Davar R, Hojjat F. Elevated serum progesterone/ MII oocyte ratio on the day of human chorionic gonadotropin administration can predict impaired endometrial receptivity. *Iran J Reprod Med*. 2014;12(6):427-34.
142. Xu B, Li Z, Zhang H, Jin L, Li Y, Ai J, et al. Serum progesterone level effects on the outcome of in vitro fertilization in patients with different ovarian

- response: an analysis of more than 10,000 cycles. *Fertility and Sterility*. 2012;97(6):1321-7.e4.
143. Requena A, Cruz M, Bosch E, Meseguer M, García-Velasco JA. High progesterone levels in women with high ovarian response do not affect clinical outcomes: a retrospective cohort study. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2014;12(1):69.
144. Melo MAB, Meseguer M, Garrido N, Bosch E, Pellicer A, Remohí J. The significance of premature luteinization in an oocyte-donation programme. *Human Reproduction*. 2006;21(6):1503-7.
145. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Jenkins J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Human Reproduction*. 2010;25(8):2092-100.
146. Koo HS, Cha SH, Kim HO, Song IO, Min EG, Yang KM, et al. A high response to controlled ovarian stimulation induces premature luteinization with a negative impact on pregnancy outcomes in a gonadotropin-releasing hormone antagonist cycle. *Clin Exp Reprod Med*. 2015;42(4):149-55.
147. Labarta E, Martínez-Conejero JA, Alama P, Horcajadas JA, Pellicer A, Simon C, et al. Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1813-25.
148. Van Vaerenbergh I, Fatemi HM, Blockeel C, Van Lommel L, In't Veld P, Schuit F, et al. Progesterone rise on HCG day in GnRH antagonist/rFSH stimulated cycles affects endometrial gene expression. *Reproductive BioMedicine Online*. 2011;22(3):263-71.
149. Papanikolaou EG, Kolibianakis EM, Pozzobon C, Tank P, Tournaye H, Bourgain C, et al. Progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration impairs pregnancy outcome in day 3 single-embryo transfer, while has no effect on day 5 single blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*. 2009;91(3):949-52.
150. Martínez F, Coroleu B, Clua E, Tur R, Buxaderas R, Parera N, et al. Serum progesterone concentrations on the day of HCG administration cannot predict pregnancy in assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online*. 2004;8(2):183-90.

151. Yding Andersen C, Bungum L, Nyboe Andersen A, Humaidan P. Preovulatory progesterone concentration associates significantly to follicle number and LH concentration but not to pregnancy rate. *Reproductive BioMedicine Online*. 2011;23(2):187-95.
152. Alcazar JL. Three-dimensional ultrasound assessment of endometrial receptivity: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2006;4:56.
153. Cuman C, Van Sinderen M, Gantier MP, Rainczuk K, Sorby K, Rombauts L, et al. Human Blastocyst Secreted microRNA Regulate Endometrial Epithelial Cell Adhesion. *EBioMedicine*. 2015;2(10):1528-35.
154. Potlog-Nahari C, Catherino WH, McKeeby JL, Wesley R, Segars JH. A suboptimal endometrial pattern is associated with a reduced likelihood of pregnancy after a day 5 embryo transfer. *Fertil Steril*. 2005;83(1):235-7.
155. Neves AR, Devesa M, Martinez F, Garcia-Martinez S, Rodriguez I, Polyzos NP, et al. What is the clinical impact of the endometrial receptivity array in PGT-A and oocyte donation cycles? *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(9):1901-8.
156. Young SL. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online*. 2013;27(5):497-505.