

**Diplomarbeit**

**EINFLUSS DER KRYOKONSERVIERUNG VON  
EMBRYONEN AUF DIE ERFOLGS- UND  
SCHWANGERSCHAFTSRATEN**

**RETROSPEKTIVE ANALYSE KÜNSTLICHER BEFRUCHTUNGEN (IVF/ICSI)  
AM KINDERWUNSCHZENTRUM DER UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR  
FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE GRAZ IM JAHR 2017**

eingereicht von

**Peter Fillaus, MHE**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe**

unter der Anleitung von

Priv. Doz. Dr.-in med. univ. Monika Martina Wölfler

Univ.-Ass. Mag. Dr. med. univ. Marko Došen

Graz, am 24.09.2019

## **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 24.09.2019

Peter Fillaus, MHE eh

## Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich herzlichst bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin und Kollegin Frau Priv.-Doz.Dr.<sup>in</sup>med.univ. Monika Martina Wölfler für die umfangreiche Förderung meiner Tätigkeiten an der Univ.-Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz sowie die unkomplizierte und professionelle Unterstützung in der Fertigstellung meiner Diplomarbeit bedanken. Ebenso gebührt mein Dank Herrn Univ.-Ass.Mag.Dr.med.univ. Marko Došen für die warmherzige Aufnahme in sein Team sowie Begleitung meiner Diplomarbeit als klinischer Prüfarzt.

Im selbigen Zuge gilt mein Dank natürlich auch dem restlichen Team des Schwerpunkts für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin der Univ.-Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz, welches mich offenherzig aufgenommen und stets unterstützt hat. Insbesondere Frau OA Dr.<sup>in</sup>med.univ. Marina Schilcher möchte ich auch in diesem Zusammenhang für ihre fortwährende moralische Unterstützung sowie Freundschaft danken.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei all meinen Freunden, welche mich meine Studienzeit über begleitet und unterstützt sowie mir Motivation gegeben haben.

Vor allem möchte ich mich jedoch bei meinen Eltern bedanken, welche keine Mühen gescheut haben, um mir meine umfangreiche Ausbildung zu ermöglichen, mich stets unterstützt haben und mir mein Leben lang zur Seite gestanden sind.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Mit mittlerweile mehr als 10 Prozent von ungewollter Kinderlosigkeit betroffenen Paaren im reproduktionsfähigen Alter sowie fortan steigender Prävalenz aufgrund sozialer, kultureller und lebensstilbedingter Faktoren spielt die Weiterentwicklung und Optimierung bestehender Techniken der assistierten Reproduktionsmedizin eine zentrale Rolle. Diese Diplomarbeit soll durch die Auswertung und Analyse von Behandlungsergebnissen der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz aus dem Jahr 2017 sowie aktuellen Forschungsergebnissen einerseits die Beratung zukünftiger PatientInnen erleichtern, andererseits der Qualitätssicherung beitragen und den internationalen Vergleich mit anderen Zentren ermöglichen.

**Methode:** Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse erfolgt eine deskriptive Auswertung und Gegenüberstellung der Erfolgs- bzw. Schwangerschaftsraten sowie Nebenzielgrößen der 220 im Jahr 2017 durchgeführten reproduktionsmedizinischen Behandlungen. Neben dem Vergleich mit nationalen Datenbeständen wird ein Schwerpunkt auf die Auswertung des Einflusses der Kryokonservierung und assoziierter therapeutischer Maßnahmen im Vergleich zum frischen Embryotransfer gelegt. Hinzukommend werden im Rahmen einer ausführlichen, systematischen Literaturrecherche aktuelle nationale und internationale Erkenntnisse und Empfehlungen zum genannten Schwerpunkt evaluiert und dargestellt.

**Ergebnisse:** Der Transfer kryokonservierter Embryonen war im Jahr 2017 mit 41,5 Prozent klinischer Schwangerschaftsrate sowie 32,3 Prozent Lebendgeburtenrate jenem frischer Embryonen an der hiesigen Klinik nicht überlegen, jedoch gleichwertig. Bei zusätzlicher Applikation von GnRH-Agonisten im Präparationsprotokoll konnten jedoch Schwangerschaftsraten von 58,82 Prozent sowie Lebendgeburtenraten von 52,94 Prozent erreicht werden, weitere Untersuchungen bezüglich dieses Effekts scheinen sinnvoll. Vorteile einer „Freeze-All“ Strategie zeigen sich laut aktueller Studienlage insbesondere für Patientinnen mit hoher Ansprechrate auf die ovarielle Hyperstimulation, eine generelle

Empfehlung kann jedoch nicht ausgesprochen werden. Die übergreifende Auswertung aller im Jahr 2017 durchgeführten Behandlungen betreffend konnten 9,25 Oozyten pro Follikelpunktion aspiriert und je direktem Transfer nach Follikelpunktion 44 Prozent klinische Schwangerschaften sowie 34 Prozent Lebendgeburten erreicht werden. Vorteilhaft zeigte sich im Rahmen der frischen Transfers insbesondere der singuläre Blastozysten transfer am Tag fünf mit einer Schwangerschaftsrate von 62,50 Prozent und Lebendgeburtenrate von 50 Prozent.

**Schlussfolgerung:** Insofern mangels einheitlicher Definitionen und Standards vergleichbar, liegen die Erfolgsparameter der hiesigen Klinik über dem österreichischen Durchschnitt. Aufgrund teilweise stark voneinander abweichenden Erfolgsraten je gewählter Methodik sind noch weitere Untersuchungen in Bezug auf Unterschiede hinsichtlich Transfer frischer sowie insbesondere kryokonservierter Embryonen erforderlich. Eine „Freeze-All“ Strategie kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht übergreifend empfohlen werden, doch lassen sich kumulative Erfolgsquoten durch Kombination des elektiven, singulären Blastozysten transfers mit einem möglicherweise folgenden Kryo-Embryotransfer unter Anwendung einer Downregulation vor entsprechender hormoneller Endometriumstimulation womöglich maximieren.

## Abstract

**Background:** With nowadays more than 10 percent of couples in their reproductive age being affected by an unfulfilled child-wish and continuing increase in prevalence due to social, cultural and lifestyle associated factors, the further development and optimization of assisted reproductive techniques is a pivotal issue. This diploma thesis aims to offer assistance for future patient counselling, to contribute to quality assurance as well as to provide data for international comparison by analyzing the results of treatments performed in 2017 at the division of gynecologic endocrinology of the department for obstetrics and gynecology of the university hospital Graz.

**Method:** In this retrospective analysis success and pregnancy rates as well as other factors of 220 assisted reproductive treatments conducted in 2017 are evaluated descriptively and compared to not only national data resources but also international studies. An emphasis is placed on the comparison between the influences of cryopreservation as well as associated measures and the transfer of fresh embryos. Additionally, international findings and recommendations on the mentioned focus are evaluated and portrayed by a detailed systematic literature review.

**Results:** In 2017, transfers of cryopreserved embryos at the local clinic were with 41,5 percent pregnancy and 32,2 life birth rate generally speaking not superior to those with fresh embryos, but equal. However, with additional application of GnRH-Agonists during endometrial preparation, pregnancy rates of 58,82 percent and life birth rates of 52,94 percent have been reached and further analysis of this effect seems reasonable. Relying on recent studies, benefits of a “freeze-all” strategy are especially shown with patients responding on a high level to ovarian hyperstimulation, but a general recommendation cannot be made. Regarding the overall statistical evaluation of treatments performed in 2017, 9,25 oocytes have been aspirated per follicle puncture and a clinical pregnancy rate of 44 percent as well as a live birth rate of 34 percent per transfer have been achieved. Especially the singular transfer of blastocysts on day five has been shown to favourably impact outcomes with a clinical pregnancy rate of 62,50 percent and a life birth rate of 50 percent.

**Conclusion:** Inasmuch in the absence of consistent definitions and standards comparable, the results of the local clinic are above the Austrian average. Due to widely differing data depending on method further studies regarding type of transfer an associated differences are necessary. A general freeze all strategy cannot be recommended at the moment, yet cumulative success rates could be maximized by combination of elective singular blastocyst transfer with a potentially succeeding transfer of frozen embryos after endometrial preparation and preceding downregulation.

# Inhaltsverzeichnis

Glossar und Abkürzungen.....	ix
Abbildungsverzeichnis.....	x
Tabellenverzeichnis.....	xi
1 Einleitung .....	1
1.1 Physiologie der humanen Reproduktion .....	3
1.1.1 Gametogenese der Frau.....	3
1.1.2 Endokrinologie weiblicher Fertilität .....	3
1.1.3 Weiblicher Zyklus.....	4
1.1.4 Gametogenese und Endokrinologie des Mannes.....	5
1.1.5 Fertilisation und frühe Schwangerschaft.....	5
1.2 Fertilitätsstörungen .....	7
1.2.1 Ursachenfindung und -verteilung.....	7
1.2.2 Andrologische Ursachen.....	7
1.2.3 Gynäkologische Ursachen.....	8
1.3 Diagnostik .....	10
1.3.1 Untersuchung andrologischer Parameter .....	10
1.3.2 Untersuchung gynäkologischer Parameter.....	11
1.4 Therapie.....	14
1.4.1 Therapeutische Möglichkeiten beim Mann .....	14
1.4.2 Therapeutische Möglichkeiten bei der Frau.....	14
1.5 Assistierte Reproduktionsmedizin.....	17
1.5.1 Geschichtliche Hintergründe.....	17
1.5.2 Inseminationsverfahren .....	18
1.5.3 In-Vitro-Fertilisation (IVF).....	18
1.5.4 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI).....	24
1.5.5 Kryokonservierung von Embryonen.....	24
1.5.6 Erfolgsraten künstlicher Befruchtung.....	28
1.5.7 Vergleich von Erfolgsraten.....	29
1.5.8 Rahmenbedingungen .....	30
1.5.9 Alternativen.....	31
2 Material und Methoden .....	32
2.1 Datenerhebung und -verarbeitung.....	32

2.2	Literaturrecherche .....	34
3	Ergebnisse – Resultate .....	35
3.1	PatientInnenkollektiv .....	36
3.1.1	Altersverteilung .....	36
3.1.2	Versuchsanzahl und Parität.....	38
3.1.3	Ovarialreserve .....	39
3.1.4	Indikationen .....	39
3.1.5	Finanzierung .....	42
3.2	Behandlungsübersicht .....	43
3.2.1	Befruchtungsart .....	44
3.2.2	Stimulationstherapie .....	45
3.2.3	Follikelpunktionen und aspirierte Oozyten.....	46
3.2.4	Embryonenanzahl und -transfer .....	46
3.2.5	Kryokonservierung und Kryo-Embryotransfer.....	48
3.2.6	Behandlungsabbrüche.....	49
3.3	Schwangerschafts- und Erfolgsraten .....	51
3.3.1	Erfolgsraten per Follikelpunktion .....	51
3.3.2	Erfolgsraten per Embryotransfer.....	52
3.3.3	Erfolgsraten der Kryo-Embryotransfers .....	55
3.3.4	Aborte und Schwangerschaftsabbrüche.....	57
3.4	International vergleichbare Erfolgsparameter .....	58
3.5	Vergleich frischer und kryokonservierter Embryonen .....	59
4	Diskussion.....	61
4.1	Erfolgsraten der durchgeführten Kinderwunschbehandlungen.....	62
4.2	Vergleich der Versuche mittels kryokonservierter Embryonen .....	63
	Literaturverzeichnis .....	65

## Glossar und Abkürzungen

ART .....	Assistierte Reproduktionstechnik
IVF .....	In-Vitro-Fertilisation
ICSI .....	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IUI .....	Intrauterine Insemination
TESE .....	Testikuläre Spermienextraktion
MESA .....	Mikrochirurgische Epididymale Spermienaspiration
PCO .....	Polyzystisches Ovar
TSH .....	Thyroidea-stimulierendes Hormon
AMH .....	Anti-Müller-Hormon
LH .....	Luteinisierendes Hormon
FSH .....	Follikel-stimulierendes Hormon
HMG .....	Humanes Menopausengonadotropin
HCG .....	Humanes Choriongonadotropin
GnRH .....	Gonadotropin-Releasing-Hormon
FP .....	Follikelpunktion
OHSS .....	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom
PID .....	Präimplantationsdiagnostik
ET .....	Embryotransfer
eSET .....	Elektiver Single-Embryotransfer
KET .....	Kryo-Embryotransfer
PT .....	Schwangerschaftstest
CLBR .....	Clinical Live Birth Rate
CPR .....	Clinical Pregnancy Rate

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Altersverteilung Follikelpunktionen.....	36
Abbildung 2 - Altersverteilung Transfers kryokonservierter Embryonen .....	37
Abbildung 3 - Mittleres Alter nach Anzahl der Versuche .....	38
Abbildung 4 - Indikationen nach Geschlecht.....	40
Abbildung 5 - Gynäkologische Indikationen Follikelpunktionen .....	40
Abbildung 6 - Gynäkologische Indikationen Kryo-Embryotransfers .....	41
Abbildung 7 - Aufteilung Follikelpunktionen .....	43
Abbildung 8 - Aufteilung Transfer kryokonservierter Embryonen.....	44
Abbildung 9 - Aufteilung IVF und ICSI.....	44
Abbildung 10 - Altersverteilung IVF bzw. ICSI nach Partner/Spender .....	45
Abbildung 11 - Anzahl transferierter Embryonen .....	47
Abbildung 12 - Zeitpunkt des Embryotransfers .....	48
Abbildung 13 - Methode der Endometriumstimulation .....	48
Abbildung 14 - Verteilung Behandlungsabbrüche .....	49
Abbildung 15 - Altersverteilung klinischer Schwangerschaften und Geburten (3)	52
Abbildung 16 - Zeitpunkt Embryotransfer im frischen Zyklus .....	53
Abbildung 17 - Anzahl frisch transferierter Embryonen.....	54
Abbildung 18 - Anzahl Embryonen je Transferzeitpunkt .....	54
Abbildung 19 - Erfolgsraten je Anzahl Kryo-Embryotransfers .....	56
Abbildung 20 - Verteilung der Erfolgsraten nach Endometriumstimulation .....	56
Abbildung 21 - Vergleich der Erfolgsraten bezogen auf Embryotransfers .....	59

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 - Normwerte Spermogramm nach WHO10-Klassifikation (4,14) .....	11
Tabelle 2 - Spermogrammbefunde nach WHO10-Klassifikation (1,17).....	11
Tabelle 3 - Anzahl zu transferierender Embryonen (6) .....	22

# 1 Einleitung

Mehr als 10 Prozent aller österreichischen Paare im reproduktionsfähigen Alter leiden unter einem fortwährend unerfüllten Kinderwunsch nach mehr als einem Jahr kontrazeptivafreiem Geschlechtsverkehr. Die Dunkelziffer liegt vermutlich deutlich höher, nur etwa die Hälfte aller sterilen Paare nimmt Untersuchungen zufolge reproduktionsmedizinische Unterstützungsmöglichkeiten wahr. (1,2)

Die Prävalenz der ungewollten Kinderlosigkeit befindet sich durch die steigende Tendenz hin zu einem eher aufgeschobenem als frühem Kinderwunsch aufgrund sozialer und kultureller Faktoren wie längerer Ausbildungszeiten und intensiver Berufstätigkeit beider Partner zur finanziellen Absicherung heutzutage stark im Anwachsen. So stieg das durchschnittliche Alter der Mutter je Geburt von 26,6 Jahren 1988 auf 31,0 Jahre im Jahr 2018, die erste Mutterschaft wurde im Durchschnitt mit 29,7 Jahren registriert. (3–5)

Die Auswirkungen des Alters auf den noch offenen Kinderwunsch sind nur wenigen Paaren bewusst, Umweltfaktoren sowie Noxen als auch das steigende Risiko von Chromosomenanomalien und Fehlgeburten reduzieren die Wahrscheinlichkeit mit steigendem Alter maßgeblich. Aber auch insbesondere jüngere Paare in niedrigeren sozialen Schichten sind ebenso aufgrund unterschätzter Umwelteinflüsse und Lebensstilfaktoren wie Alkohol, Rauchen und Übergewicht vermehrt betroffen. (6–9)

Neben konservativen Behandlungsmethoden ist bei solchen die Sterilität bedingenden Ursachen wie zum Beispiel gestörter Tubenfunktion, Endometriose, polyzystischen Ovarien oder stark reduzierter Spermienqualität eine künstliche Befruchtung mittels In-Vitro-Fertilisation oder intrazytoplasmatischer Spermieninjektion heutzutage die medizinische Methode der Wahl zur Erzielung einer Gravidität und Erfüllung des Kinderwunsches. (6,10)

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse erfolgt eine Evaluierung von PatientInnenkollektiv, Indikationen, angewendeten Verfahren sowie

Erfolgsraten der durchgeführten künstlichen Befruchtungen am Kinderwunschzentrum der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz im Jahr 2017. Hinzukommend werden Daten aus dem nationalen IVF-Register den hiesigen Ergebnissen gegenübergestellt. Ein besonderes Augenmerk soll dabei auf den Einfluss der Kryokonservierung von im Rahmen reproduktionsmedizinischer Verfahren gewonnener Embryonen und des daraufhin verzögert erfolgten Embryotransfers auf die Erfolgsparameter im Vergleich zum unmittelbaren Embryotransfer direkt im selbigen Zyklus wie ovarielle Hyperstimulation und Follikelpunktion gelegt werden. Eruierte Erfolgsraten werden zusätzlich anhand der international leichter vergleichbaren Parameter gewonnener Oozyten pro Stimulationszyklus, Implantationen pro transferierten Embryo sowie die Anzahl an Geburten pro transferierten Embryo aufbereitet.

## **1.1 Physiologie der humanen Reproduktion**

Zum besseren Verständnis der im weiteren Verlauf beschriebenen reproduktionsmedizinischen Krankheitsbilder und Therapiemöglichkeiten wird folgend kurz und lediglich überblickshaft auf die Grundlagen der menschlichen Fortpflanzung, insbesondere die endokrinologischen Aspekte, eingegangen.

### **1.1.1 Gametogenese der Frau**

Die Reifung der Eizellen, die Oogenese, beginnt bereits im Rahmen der Embryonalentwicklung. Während dieser entwickeln sich Urkeimzellen zu Oogonien, welche sich wiederum im weiteren Verlauf zwischen drittem und siebtem Fetalmonat zu primären Oozyten differenzieren. Nach der Geburt reifen keine weiteren primären Oozyten heran, das reproduktive Reservoir der Frau ist dementsprechend von Geburt an begrenzt. (1,11)

Die primären Oozyten treten noch pränatal in die erste meiotische Teilung ein und verweilen bis kurz vor ihrer jeweiligen Ovulation im späteren geschlechtsreifen Alter der Frau in einem Ruhestadium zwischen Pro- und Metaphase I. Gemeinsam mit dem sie umgebenden Epithel stellen sie sogenannte Primärfollikel im Ovar dar. (1,11)

### **1.1.2 Endokrinologie weiblicher Fertilität**

Das weibliche reproduktive Hormonsystem umfasst im Sinne eines Regelkreises Hypothalamus, Hypophyse und die beiden Ovarien, sowie die beiden außerhalb des Regelkreises befindlichen Zielorgane Uterus und Vagina. (1)

Das im Hypothalamus pulsatil an den Hypophysenvorderlappen abgegebene Gonadotropin-Releasing-Hormon (kurz GnRH) führt zur ebenso pulsatilen Produktion und Sekretion des follikelstimulierenden Hormons (FSH) sowie luteinisierenden Hormons (LH). FSH dient während der Follikelphase gemeinsam mit LH der Follikelreifung und Synthese sowie Sekretion von Östrogenen vor allem

im Ovar. LH führt hinzukommend durch einen starken Anstieg in der Zyklusmitte zur Ovulation sowie in der zweiten Zyklushälfte zur Gestagensynthese des aus der verbleibenden Follikelhülle gebildeten Corpus luteum. Sowohl Östrogene als auch Gestagene führen im weiteren Verlauf zu zyklischen Veränderungen an Uterus und Vagina sowie im Sinne eines Feedbackmechanismus zu positiver oder negativer Rückkopplung an FSH-/LH-Rezeptoren des Hypothalamus sowie der Hypophyse. Letztere können dabei mitunter auch durch exogene Faktoren beeinflusst werden. Androgene wie Testosteron, DHEAS oder Androstendion dienen im weiblichen Hormonsystem primär als obligate Vorstufe des Östradiols. (1,12)

### **1.1.3 Weiblicher Zyklus**

Sowohl Ovar als auch Endometrium der Frau unterliegen während der reproduktiven Phase einem über eben genannten Regelkreis endokrin gesteuerten, zyklischen Geschehen, welches die grundlegende Voraussetzung der weiblichen Fortpflanzungsfähigkeit bildet. Dieses beginnt mit dem 1. Tag der Menstruationsblutung und dauert je ca. 28 Tage mit Schwankungen im Normbereich von bis zu drei Tagen. Eine Unterteilung des Zyklus in Phasen erfolgt anhand des hormonellen Verlaufs am Ovar sowie parallel verlaufender Veränderungen des Endometriums. (1,10)

In der vom 1. bis ca. 14. Zyklustag dauernden Follikelphase beginnt am Ovar unter FSH-Wirkung die Reifung eines dominanten Follikels, welcher wiederum vermehrt Östrogen bildet und durch einen negativen Feedbackmechanismus die FSH-Sekretion drosselt. Am Endometrium kommt es hingegen an den ersten vier Tagen zur Menstruation, unterteilt in eine Desquamationsphase vom 1. bis zum 2. Tag mit Abstoßung der Functionalis durch Progesteronentzug sowie eine Regenerationsphase vom 3. bis 4. Zyklustag. Unter Östrogeneinfluss proliferiert das Endometrium folgend bis zum 15. Zyklustag (Proliferationsphase). (1,10)

Der Eisprung findet meist um den 14. bis 15. Zyklustag statt. Ein rascher Anstieg von Östrogen fördert zuvor die Produktion von LH, welches wiederum die weitere Reifung der Eizelle des dominanten Follikels einleitet, die Progesteronsynthese im Follikel induziert und die Luteinisierung der Granulosazellen des Follikels

verursacht. Erreicht LH schlussendlich ein Maximum, so kommt es zum Follikelsprung bzw. Ovulation. (1,10)

Aus dem Follikelrest entsteht nach der Ovulation das Corpus luteum, welches weiterhin das für die meist genau 14 Tage dauernde zweite Zyklusphase - der Lutealphase - typische, schwangerschaftsvorbereitende und -erhaltende Progesteron synthetisiert. Dieses induziert die sekretorische Umwandlung des Endometriums (Sekretionsphase). Gleichzeitig fallen FSH und LH erneut ab. Bleibt eine Schwangerschaft aus, so transformiert sich das Corpus luteum in ein Corpus albicans um. (1,10)

#### **1.1.4 Gametogenese und Endokrinologie des Mannes**

Im Rahmen der Spermatogenese, der Entwicklung männlicher Keimzellen, differenzieren sich fortwährend Urkeimzellen zu Spermatogonien, welche sich ab der Pubertät des Mannes über die gesamte Geschlechtsreife hinweg zu primären Spermatozyten weiterentwickeln. Letztere teilen sich schlussendlich meiotisch zu vier gleichwertigen, haploiden Spermatischen, welche daraufhin vom Hoden in den Nebenhoden gelangen und dort bis zur Ejakulation gespeichert werden. (1,12)

Die Spermatogenese unterliegt dabei dem Einfluss von FSH sowie Testosteron. Letzteres wird unter LH-Stimulation mitunter durch die Leydig-Zellen des Hodens produziert und wirkt wiederum auf den endokrinen Regelkreis über einen negativen Feedbackmechanismus. (1,12)

#### **1.1.5 Fertilisation und frühe Schwangerschaft**

Im Rahmen des natürlichen weiblichen Zyklus reifen während der Follikelphase unter Einfluss von FSH und LH einige Primärfollikel zu Sekundärfollikel und zumeist lediglich ein Sekundärfollikel zu einem reifen Tertiärfollikel, dessen Eizelle kurz vor der Ovulation die 1. Reifeteilung abschließt und sich von einer primären zu einer haploiden sekundären Oozyte sowie Polkörperchen teilt. Durch die mittels LH-Peak ausgelöste Ovulation um den 14. Zyklustag wird die nun für 12 bis 24 Stunden befruchtungsfähige Eizelle in den Douglas-Raum ausgestoßen und vom

Fimbrientrichter der Tube aufgenommen. Die nach Ovulation verbleibende Follikelhülle wird unter LH-Einfluss zum Progesteron-produzierenden Corpus Luteum. (1,11)

Bei fertilen Paaren kommt es nun gegebenenfalls, mit einer Wahrscheinlichkeit von 20 bis 25 Prozent pro Zyklus, im ampullären Anteil der Tube zur Befruchtung der Eizelle durch eines der zuvor aszendierten, selektierten und unter anderem durch die sogenannte Kapazitation gereiften Spermien. Nach der Penetration beendet die Oozyte ihre zweite Reifeteilung und der männliche sowie weibliche Vorkern werden sichtbar. Durch die schlussendliche Konjugation dieser beiden Pronuklei entsteht die diploide Zygote. (1,10,13)

Am circa dritten Tag nach der Befruchtung tritt die sich nun im 32-Zell-Stadium befindliche Morula in den Uterus ein. Zum vierten Tag lässt sich im Stadium der Blastozyste bereits der Embryoblast vom Trophoblasten unterscheiden, wovon Letzterer schlussendlich zwischen siebten und 12. Tag nach der Befruchtung mit der meist fundusnahen Dezidua Kontakt aufnimmt und nach entsprechender Implantation zu Plazenta sowie Chorion differenziert. (1,11)

## **1.2 Fertilitätsstörungen**

Eine Störung der Reproduktionsfähigkeit eines oder beider Partner, welche zu einem unerwünschten Ausbleiben einer klinischen Schwangerschaft über mehr als zwölf Monate regelmäßiger, ungeschützter Kohabitation um den Ovulationstermin hinweg führt, wird als Sterilität bezeichnet. Dabei unterscheidet man zwischen der primären Sterilität ohne vorhergehend erreichter Gravidität und der sekundären Sterilität mit zuvor aufgetretener bzw. gezeugter Gravidität unabhängig des Verlaufs und Ausgangs dieser. (1,10,14)

Infertilität beschreibt im deutschsprachigen Raum hingegen die Unfähigkeit eine Schwangerschaft nach erfolgreicher Konzeption bis zur Lebensfähigkeit des Kindes auszutragen, wird jedoch meist synonym zum Begriff der Sterilität verwendet. Subfertilität bezeichnet hingegen eine eingeschränkte Fertilität des Paares bzw. eines Partners. (1,10)

### **1.2.1 Ursachenfindung und -verteilung**

Im Rahmen der Ursachenfindung sind stets beide Partner, welche von einem unerfüllten Kinderwunsch betroffen sind, zu betrachten, da eine stringente Zuschreibung einzelner fertilitätseinschränkender Faktoren wenig zielführend ist. Aktuelle Studien zufolge liegen jedoch streng betrachtet etwa 30 Prozent der maßgeblich die Fertilität einschränkenden Ursachen bei den männlichen Partnern, 50 Prozent bei den weiblichen Partnern und 20 Prozent bei beiden Partnern bzw. kommen idiopathisch vor, wobei diesbezüglich ebenso bewusste bzw. unterbewusste psychologische Faktoren zu berücksichtigen sind. (1,12)

### **1.2.2 Andrologische Ursachen**

Bei in etwa 1% aller Männer im reproduktiven Alter ist von einer absoluten Sterilität auszugehen, weitere circa 20% weisen eine Fertilitätsminderung mit einer Spermienqualität unterhalb der Grenzwelle zur Erreichung einer Schwangerschaft auf natürlichem Wege auf. (6)

Zu den Ursachen der reduzierten bzw. gestörten männlichen Fertilität zählen unter anderem organische Faktoren wie Dysgenesien (z.B. der Urethra, Testes), Verletzungen oder abgelaufene Infektionen bzw. Entzündungen (z.B. Mumpsorchitis) des Reproduktionstraktes sowie eine ausgeprägte Varikozele. Pathologische Parameter oder Funktion des Samens beruhen zumeist auf endokrinen Störungen der Spermiogenese (z.B. Hypoandrogenämie), immunologischen sowie genetischen Defekten oder der Exposition gegenüber Umwelttoxinen (z.B. Wärme, Medikamente, Drogen, Alkohol, Nikotin). Funktionelle Faktoren wie Einschränkungen der Libido und des Erektionsvermögens oder Störungen des Orgasmus und der Ejakulation können mitunter vorwiegend psychisch bedingt vorliegen. Ebenso sind schwere Allgemeinerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Arteriosklerose) als auch psychogene und iatrogene Faktoren (z.B. Vasektomie) bei der Ursachenfindung zu berücksichtigen. Hinzukommend sollte ebenso das Alter des Mannes berücksichtigt werden, etwa ab dem 40. Lebensjahr nimmt die Samenproduktion sowie -qualität kontinuierlich ab. (1,14,15)

### **1.2.3 Gynäkologische Ursachen**

Die Ursachen der gestörten weiblichen Fertilität verteilen sich nach anatomischen Gesichtspunkten gegliedert wie folgt: Circa 30% entfallen auf eine ovarielle Insuffizienz, weitere in etwa 30% sind tubaren Ursprungs. Ungefähr jeweils 5% sind uterin, zervikal oder vaginal bedingt. 15% der Ursachen sind extragenital bzw. immunologisch oder idiopathisch verursacht und schlussendlich circa weitere 10% lassen sich durch psychische Einflussfaktoren herleiten. Ein kombiniertes Auftreten ist ebenso möglich. (1,14)

Eine ovarielle Insuffizienz kann auf Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Achse mit unzureichender GnRH-Produktion sowie gegebenenfalls konsekutiver reduzierter FSH und LH Freisetzung (hypo- oder normogonadotrope normoprolaktinämische sowie ggf. hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz) bei zum Beispiel Stress, Hochleistungssport, Tumoren, genetische Erkrankungen oder Anorexia nervosa mit folgender Amenorrhö, anovulatorischen Zyklen oder Corpus-Luteum-Insuffizienz beruhen. Eine hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz als primär das Ovar betreffende Störung liegt unter anderem bei Dysgenesien, exogenen

Schädigungen, zystischen Veränderungen, Tumoren, Endometriose sowie im Falle eines Klimakterium praecox vor. Die hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz findet sich unter anderem beim polyzystischen Ovarialsyndrom sowie androgenitalen Syndrom. (1,10,11)

Die tubare Sterilität beruht primär auf intraluminalen Stenosen und Adhäsionen der Eileiter aufgrund von Adnexitiden (primär im Rahmen von Chlamydieninfektionen), Entzündungen des kleinen Beckens sowie Endometriose mit folgender Einschränkung der Tubenmotilität bzw. -passage. Seltener finden sich funktionelle Störungen wie Tubenspasmus bei psychisch bedingten Fertilitätseinbußen (1,11).

Solche die Reproduktionsfähigkeit beeinflussende uterine Faktoren sind mitunter Dysgenesien, Endometritiden sowie wiederholte Kürettagen mit folgender Synechienbildung sowie submuköse und intramurale Myome, Polypen oder Tumore. (1,11)

Zu den zervikalen Faktoren zählen anatomische Veränderungen durch alte Zervixrisse, vorhergehende Konisation und chronische Entzündungen, Östrogenmangel mit folgender gestörter Sekretbildung als auch die immunologische Inkompatibilität im Sinne einer Spermaimmunität durch agglutinierende Antikörper im Zervixschleim. Als vaginale Ursachen reduzierter Fertilität lassen sich zumeist Dysgenesien, Stenosen nach Traumata und Entzündungen sowie funktionelle Kohabitationshindernisse bei psychisch bedingten Spasmen erheben. (1,10,11)

Neben erwähnten im weiblichen Reproduktionssystem angesiedelten Ätiologien sind extragenitale Faktoren wie schwere Allgemeinerkrankungen von unter anderem Hypophyse, Nebennierenrinde (Androgenitales Syndrom, Morbus Addison, Morbus Cushing, etc.), Schilddrüse oder Pankreas (z.B. Diabetes mellitus) oder einwirkende Noxen im Sinne von Medikamente, Alkohol, Drogen, etc. ebenso wie auch symptomatische oder asymptomatische psychische Faktoren zu berücksichtigen. Auch sollten Sexualitätsstörungen ausgeschlossen werden. (1,11)

## **1.3 Diagnostik**

Die zielorientierte Abklärung möglicher ätiologischer Faktoren eingeschränkter Fertilität umfasst stets beide Partner, weshalb initial vor Durchführung invasiver gynäkologischer Maßnahmen neben einer umfassenden Anamnese sowie körperlichen Untersuchung beider Partner und einer gynäkologischen Untersuchung der Frau insbesondere die nicht-invasive andrologische Abklärung des männlichen Partners erfolgen sollte. Ergänzend zur im Folgenden beschriebenen Abklärung beider Partner können des Weiteren sowohl infektiologische als auch genetische Screeningverfahren angewandt werden. (1)

### **1.3.1 Untersuchung andrologischer Parameter**

Basis der Abklärung des männlichen Partners stellen eine ausführliche Anamnese (Vorerkrankungen und -operationen, Traumata, Exposition gegenüber Umwelteinflüssen, Kohabitationsstörungen, Sexualanamnese, etc.), die körperliche und genitale Inspektion sowie die Palpation des Skrotalinhalts und der Prostata dar. Eine Hodensonographie sowie die Analyse des Hormonstatus (FSH, LH, Testosteron, Prolaktin sowie ggf. Schilddrüse, Kortison, etc.) ergänzen klinisch erhobene Befunde. Die Durchführung eines SpermioGRAMMS und die damit einhergehende makroskopische als auch mikroskopische und laborchemische Beurteilung des Ejakulats nach zwei- bis dreitägiger sexueller Abstinenz stellt ein obligates diagnostisches Verfahren unmittelbar zu Beginn der Abklärung eines unerfüllten Kinderwunsches dar. Eine Kontrolle gegebenenfalls pathologischer Befunde sollte aufgrund der starken Einflussnahme von Umweltfaktoren auf die Spermienqualität nach ca. 70 Tagen durch selbiges Labor erfolgen. Eine weitere diagnostische Maßnahme kann gegebenenfalls ein genetisches Screening bei Verdacht auf Erbkrankheiten darstellen. (1,15,16)

Folgende Tabellen veranschaulichen die nach der Weltgesundheitsorganisation definierten Referenzbereiche für unter anderem Motilität, Dichte und Morphologie eines unauffälligen SpermioGRAMMS (Normozoospermie) sowie die Deklaration pathologischer Befunde. (17)

<b>Merkmal</b>	<b>Referenzbereich</b>
Ejakulatvolumen	≥1,5mL
pH	>7,2
Spermienkonzentration	>15 Mio.
Gesamtspermienzahl	≥39 Mio. pro Ejakulat
Motilität	>32% progressiv, >40% gesamt
Morphologie	>4% mit normaler Form
Leukozyten	<1 Mio./mL
Vitalität	>58%
MAR-Test	<50% motile Spermien mit anhaftenden Erythrozyten

Tabelle 1 - Normwerte Spermioogramm nach WHO10-Klassifikation (4,14)

<b>Terminologie</b>	<b>Beschreibung</b>
Oligozoospermie	Spermienkonzentration <15 Mio./mL
Asthenozoospermie	<32% mit schneller linearer Beweglichkeit
Teratozoospermie	<4% Spermien mit normaler Morphologie
Oligoasthenoteratozoospermie	Gestörte Anzahl, Motilität und Morphologie (OAT-Syndrom)
Azoospermie	Keine Spermien im Ejakulat
Aspermie	Kein Ejakulat
Parvisemie	Zu geringes Ejakulatvolumen
Normozoospermie	Normale Zahl, Form und Beweglichkeit

Tabelle 2 - Spermiogrammbefunde nach WHO10-Klassifikation (1,17)

### 1.3.2 Untersuchung gynäkologischer Parameter

Analog zur andrologischen Diagnostik stellt eine ausführliche Anamnese die Basis der Fertilitätsabklärung bei der Frau dar. Ein besonderes Augenmerk sollte dabei auf eine exakte Zyklusanamnese zum Ausschluss möglicher ovarieller Fertilitätsstörungen gelegt und auch Zyklusbeschwerden abgefragt werden. Außerdem sollte sie Fragen zu gegebenenfalls vorhergehenden

Schwangerschaften und Geburten, Dauer des Kinderwunsches, Therapieversuchen, gynäkologischen und allgemeinen Vorerkrankungen wie zum Beispiel Schilddrüsenfunktionsstörungen oder Diabetes mellitus, Voroperationen, familiär gehäuft auftretenden Erkrankungen, Sexualverhalten, psychischen Belastungsfaktoren sowie Exposition gegenüber Noxen wie zum Beispiel Alkohol, Nikotin, Medikamente oder Strahlung. (1,6,11)

Im Rahmen der darauffolgenden körperlichen und gynäkologischen Routineuntersuchung inklusive Palpation können anatomische Anomalien wie vaginale oder uterine Fehlbildungen, Gonadendysgenesien, Verletzungen oder Stenosen, Myome, Entzündungen, Endometrioseherde und funktionelle Störungen diagnostiziert werden. Die dabei durchgeführte transvaginale Sonographie erlaubt eine genauere Beurteilung der inneren Genitalorgane sowie die Messung von Endometriumdicke, der Follikelgröße sowie der Anzahl der Follikel zur Beurteilung der Ovarialreserve (Follikulometrie). Ein zytologischer bzw. bakteriologischer Abstrichbefund von Portio und Zervix oder in der Inspektion auffälligen Arealen hilft dabei Entzündungen oder Gewebsumwandlungen auszuschließen. Zervixschleimveränderungen (Zervixfaktor) entgegen der zyklischen Norm beeinflussen die Spermienaszension sowie Kapazitation und liefern einen Hinweis auf hormonelle Störungen. Zur Prüfung des Zervixfaktors bzw. der Penetrationsfähigkeit der Spermien können der Postkoitaltest nach Sims-Hühner, der Kurzrok-Miller-Test sowie der Kapillar-Sperma-Penetrationstest herangezogen werden, eine klinisch-therapeutische Konsequenz ergibt sich dadurch jedoch nicht. Gegebenenfalls können diese Verfahren auch auf seltene immunologische Sterilitätsursachen hinweisen. (1,10,11)

Als laborchemische Verfahren zur Sterilitätsabklärung sollte neben einem Screening auf Chlamydien im Harn eine zyklusgerechte Hormonanalyse von FSH, LH, Östradiol, Androgene, DHEA-S, Prolaktin sowie Schilddrüsenparameter zwischen 2.-5. Zyklustag (basaler Hormonstatus) erfolgen. Zur Beurteilung von anovulatorischen Zyklen bzw. Corpus-Luteum-Insuffizienz sollte eine zweite Analyse zwischen 18.-21. Zyklustag (lutealer Hormonstatus) des Progesteronspiegels als Ovulationsmarker erfolgen. (1,11,12)

Hinzukommend sollte im Rahmen durchzuführender endokrinologischer Abklärungen ebenso ein Augenmerk auf das Anti-Müller-Hormon als Marker für die ovarielle Reserve sowie ggf. spätere Reaktion auf die ovarielle Hyperstimulation gelegt werden. Entsprechend aktuell gültiger Richtlinien spricht ein AMH-Serumlevel von 0,8ng/mL oder weniger für eine womöglich geringe Reaktion auf ovarielle Hyperstimulation, während ein Level über 3,6ng/mL auf ein sehr gutes Ansprechen hindeutet. (6,18,19)

Zum weiteren Ausschluss tubarer oder uteriner Sterilitätsursachen wie Stenosen, Adhäsionen, Missbildungen oder Tumore können invasive bildgebende Methoden wie die Hysterosalpingografie bzw. die strahlungsfreie Hysterosalpingo-Kontrastsonographie als auch, bei Indikation für eine operative Behandlung von Sterilitätsfaktoren, im Rahmen der Laparoskopie eine Chromopertubation durchgeführt werden. Die Hysteroskopie sowie Endometriumbiopsie sollten einzig bei klinischer Indikation zur weiteren Beurteilung von Veränderungen des Uterus bzw. Endometriums durchgeführt werden, die im Rahmen der Routinesonographie bzw. 3D Sonographie nicht abschließend abgeklärt beziehungsweise behandelt werden können. Die funktionelle Reaktion des Endometriums selbst kann noch mithilfe des Gestagen- sowie Gestagen-Östrogen-Tests überprüft werden. (1,11,12)

## **1.4 Therapie**

Die initiale Kinderwunschbehandlung sollte, insofern in Anbetracht der erhobenen diagnostischen Befunde zielführend, möglichst minimal invasiv erfolgen und gegebenenfalls das Eintreten einer spontanen Schwangerschaft ermöglichen. (10)

### **1.4.1 Therapeutische Möglichkeiten beim Mann**

Die Spermienqualität mindernde Umweltfaktoren sollten möglichst vor Wiederholung eines SpermioGRAMMS eruiert und reduziert werden. Die Wirksamkeit einer hormonellen Therapie mittels Androgenen oder Antiöstrogenen bei idiopathischer Minderung der Spermienqualität ist umstritten. Im Falle eines hypogonadotropen Hypogonadismus kann eine pulsatile Gabe von Gonadotropinen erfolgen. (1,6,16)

Anatomische Fertilitätseinschränkungen sind operativ zu sanieren und inflammatorische Geschehen antibiotisch zu versorgen. Störungen des Samentransports oder der Abwesenheit von Samenzellen im Ejakulat können durch die operative Gewinnung von Spermien aus Hoden oder Nebenhoden (TESE bzw. MESA) therapeutisch begegnet werden. Funktionelle Störungen im Sinne von Potenzeinschränkungen sollten im weiteren Verlauf psychotherapeutisch evaluiert und therapiert werden. (1,6,15)

### **1.4.2 Therapeutische Möglichkeiten bei der Frau**

Fertilitätsstörungen der Frau im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Achse im Sinne einer Corpus-Luteum-Insuffizienz, anovulatorischen Zyklen sowie normogonadotroper Amenorrhö können durch Stimulation der endogenen Sekretion von Gonadotropinen und damit einhergehend geförderter Follikelreifung sowie ovulatorischer Funktion mittels Antiöstrogenen (Hemmung der negativen Rückkopplung) wie Clomifen in niedriger Dosierung zu Beginn des Zyklus behandelt werden. Eine zeitgerechte Ovulation bei einer Follikelgröße von ca. 17-20mm kann daraufhin mittels Choriongonadotropin ( $\beta$ -HCG) aufgrund seiner LH-Aktivität

ausgelöst werden. Progesteron in der zweiten Zyklushälfte hilft bei der Stabilisierung des Corpus Luteum. (1,6,11)

Im Falle erfolgloser leichter Stimulation mittels Antiöstrogenen können humanes menopausales Gonadotropin mit einem FSH-LH Ratio von 1:1 oder rekombinante bzw. urinäre hochgereinigte FSH-Präparate in niedriger Dosierung subkutan bzw. intramuskulär ab Zyklusbeginn zur Stimulation der Follikelreifung verabreicht und darauffolgend ebenfalls mit  $\beta$ -HCG zur Ovulationsauslösung kombiniert werden. Reine FSH-Präparate empfehlen sich dabei besonders für Patientinnen mit hyperandrogenämischer Ovarialinsuffizienz oder vorliegendem polyzystischen Ovarialsyndrom. Im Falle einer hypothalamischen Amenorrhoe können pulsatil Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) abgebende Minipumpen zu einer Normalisierung des endokrinen Regelkreises verhelfen. (1,10,11)

Bei sowohl der Behandlung mittels Antiöstrogenen als auch Gonadotropinen besteht das Risiko der Entwicklung einer ovariellen Überstimulation oder Bildung einer Mehrlingsgravidität. Regelmäßige klinische, laborchemische sowie sonographische Kontrollen sind während entsprechender Stimulation dementsprechend unerlässlich. Vor Therapiebeginn sollte das Vorliegen ovarieller Zysten ausgeschlossen werden. (1,11)

Eine vorliegende Hyperprolaktinämie mit konsekutiv gestörter Ovarialfunktion kann mittels Dopaminagonisten wie zum Beispiel Cabergolin erfolgreich gehemmt werden. Aufgrund der über den endokrinen Regelkreis ebenfalls die Fertilität beeinflussenden Eigenschaft einer Hypo- bzw. Hyperthyreose sollte bei vorliegendem Kinderwunsch eine leitlinienentsprechende Einstellung der Schilddrüsenfunktion seitens Internisten erfolgen. Hyperandrogenämien adrenalen Ursprungs bedürfen einer Langzeitglukokortikoidtherapie, wobei diese bei zusätzlich vorliegendem polyzystischem Ovarialsyndrom mit Antiöstrogenen oder Gonadotropinen kombiniert werden sollte. (1,10)

Anatomische fertilitätsbeeinflussende Ursachen wie zum Beispiel peritubäre Adhäsionen, Myome, uterine Synechien, vaginale Stenosen etc. können operativ saniert werden. Mikrochirurgische Rekanalisierungsversuche stenosierter Tuben

weisen jedoch geringe Erfolgsaussichten auf, weshalb heutzutage bei entsprechend vorliegender Diagnose zu einer primären In-Vitro-Fertilisation geraten wird. Inflammatorische Veränderungen bedürfen einer umgehenden medikamentösen Versorgung. Extragenitale Ursachen wie Umwelttoxene oder Allgemeinerkrankungen sowie psychische Erkrankungen sollten nach rechtzeitiger Diagnose vor der weiteren Abklärung eines unerfüllten Kinderwunsches therapiert werden. (1,10)

## **1.5 Assistierte Reproduktionsmedizin**

Bei ausbleibendem Befruchtungserfolg bzw. zu geringer Erfolgswahrscheinlichkeit aufgrund vorliegender Befunde von minimal invasiven therapeutischen Maßnahmen können im weiteren Verlauf Techniken der assistierten Reproduktionsmedizin („Assisted reproductive technology“, kurz „ART“) zum Einsatz kommen. Diese Verfahren, im Rahmen welcher mittels medizinischer Maßnahmen mit humanen Oozyten, Spermien oder bereits befruchteten Embryonen der Kinderwunsch ermöglicht wird, sollten mit dem betroffenen Paar jedoch ausführlich besprochen sowie das Nutzen-Risiko- bzw. Kosten-Verhältnis in Relation zu vorliegenden Indikationen und Erfolgsquoten im Vergleich zu einer womöglichen Spontanschwangerschaft oder Adoption abgewogen werden, um unnötige und teils ausgeprägte physische als auch psychische und finanzielle Belastungen zu vermeiden. (1,12)

### **1.5.1 Geschichtliche Hintergründe**

Die Anfänge der assistierten Reproduktionsmedizin bzw. künstlichen Befruchtung liegen in der Veterinärmedizin. Im Jahr 1965 gelang es Robert Edwards erstmals humane Oozyten aus Operationspräparaten zu isolieren, zu kultivieren und zu befruchten. Gemeinsam mit Patrick Steptoe unternahm er daraufhin im Jahr 1978 schlussendlich die erste In-Vitro-Fertilisation mitsamt erfolgreichem Embryotransfer, woraufhin Louise Brown als erstes Kind einer künstlichen Befruchtung in Großbritannien geboren wurde und er 2010 mit dem Nobelpreis für Medizin und Physiologie geehrt wurde. (20,21)

Bereits kurze Zeit darauf erfolgten erste In-Vitro-Fertilisationen in anderen Ländern und sowohl Stimulationsmethodik als auch die Follikelpunktion wurden optimiert sowie vereinfacht. 1984 wurden durch Trounson und Morhin erstmals Embryonen kryokonserviert und erfolgreich zu einem späteren Zeitpunkt transferiert und somit ein weiterer Meilenstein der modernen assistierten Reproduktionsmedizin erreicht. Die letzte große Errungenschaft gelang schlussendlich 1990 Palermo et al. mit der intrazytoplasmatische Spermieninjektion zur Behandlung andrologischer Fertilitätsstörungen. (10,22,23)

Nach mittlerweile mehr als 40 Jahren seit der ersten erfolgreichen In-Vitro-Fertilisation und knappen 30 Jahren seit der Entwicklung des letzten großen Meilensteins, der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion, hält sich der große Fortschritt in der assistierten Reproduktionsmedizin in Grenzen. Der Fokus aktueller Forschungen liegt neben der Steigerung von Erfolgsquoten insbesondere auf der Optimierung vorhandener Prozeduren zur größtmöglichen Reduktion von Belastungen, seien es physische, psychische, soziale oder finanzielle Faktoren. (24–26)

### **1.5.2 Inseminationsverfahren**

Im Falle primär andrologisch vorliegender Subfertilität als auch bei zervikal oder immunologisch bedingten Fertilitätseinschränkungen der Partnerin stellt die homologe Insemination ein effektives und zielführendes Therapieverfahren dar. Bei zusätzlich vorliegenden endokrinologischen Fertilitätsstörungen der Frau kann diese mit leichten Stimulationsverfahren durch Antiöstrogene oder Gonadotropine kombiniert werden. (1,6,10)

Hierbei wird durch Masturbation gewonnenes Ejakulat einer labormedizinischen Aufbereitung mit dem Ziel der Filterung unerwünschter Bestandteile, Selektion vitaler Spermatozoen sowie Auslösung der Kapazitation dieser unterzogen und darauffolgend mittels Katheter zum mittels sonographischer Follikulometrie ermittelten und gegebenenfalls durch Choriongonadotropin ausgelösten Ovulationstermin in den Zervikalkanal oder Uterus instilliert. Neben Nativsperma kann ebenfalls zuvor kryokonserviertes Sperma zum Beispiel nach onkologischer Behandlung des Partners zur Anwendung kommen. Bei absoluter andrologischer Sterilität bzw. schweren Erbkrankheiten oder bei einer Partnerschaft von 2 Frauen kann die Insemination alternativ mit heterologem Sperma durchgeführt werden. (1,10)

### **1.5.3 In-Vitro-Fertilisation (IVF)**

Im Rahmen der In-Vitro-Fertilisation, als dem wohl bekanntesten Verfahren der assistierten Reproduktionsmedizin, werden mit oder gegebenenfalls auch ohne

hormoneller, ovarieller Stimulation wenn möglich mehrere Oozyten aus sprungreifen Follikeln mittels transvaginaler, sonographisch unterstützter Punktion gewonnen. Die Befruchtung mit aufbereiteten Spermatozoen und weitere Reifung der konsekutiv gezeugten Embryonen erfolgt extrakorporal, in-vitro, gefolgt von einem transzervikalen Rücktransfer mittels Spezialkatheter oder Kryokonservierung von ein bis zwei Embryonen zwischen den Entwicklungstagen zwei bis fünf. Laut der NICE Leitlinien besteht ein kompletter Behandlungszyklus somit aus einer ovariellen Stimulation und konsekutiven Embryotransfer, unabhängig ob dieser unmittelbar oder mit kryokonservierten Embryonen erfolgt. (1,6,10,24)

Dieses Verfahren wird dabei primär bei Störungen der weiblichen Fertilität mit gegebenenfalls nur geringgradiger Subfertilität des Mannes bei mindestens mehr als 500.000 motilen Spermatozoen im Ejakulat angewandt. Seitens NICE Leitlinien wird dabei die dreimalige Anwendung einer IVF-/ICSI-Therapie bei Frauen unter 40 Jahren nach zwei Jahren erfolglosem Versuch Schwanger zu werden oder 12 erfolglosen intrauterinen Inseminationen empfohlen. Bei Frauen im Alter von 40 bis 42 Jahren wird lediglich ein Versuch mittels IVF empfohlen, insofern bisher keine vorhergehenden therapeutischen Maßnahmen erfolgten, eine normale ovarielle Reserve vorliegt und über das Paar über die Risiken aufgeklärt wurde. (6,10)

### **1.5.3.1 Ovarielle Hyperstimulation**

Mit der Ziel des Lukrierens multipler reifer Oozyten und damit einhergehenden höheren Wahrscheinlichkeit der erfolgreichen Befruchtung eines oder mehrerer Embryonen zur weiteren Nutzung ohne der Notwendigkeit weiterer belastender Stimulationsversuche, erfolgt bei noch suffizienter Eizellreserve eine Hyperstimulation der Ovarien unter laborchemischer sowie strenger sonographisch-klinischer Observation. Diese wird ähnlich der leichten Stimulation (siehe Kapitel 1.4.2) nach sonographischem Zystenausschluss ab Zyklusbeginn mittels höherer, je nach Body-Mass-Index, Alter, ovarieller Reserve und Behandlungsgeschichte individuell festgelegter Dosierungen von subkutan appliziertem humanen menopausalen Gonadotropin oder hochgereinigtem urinären bzw. rekombinanten FSH initiiert. (1,10,11)

Aufgrund der luteinisierenden Wirkung von Mischpräparaten und dem damit einhergehenden Risiko einer vorzeitigen, unkoordinierten Ovulation, bedingt durch körpereigene Feedbackmechanismen, erfolgt entweder eine Vorbehandlung („Downregulation“) mittels einem die Hypophyse blockierenden GnRH-Agonisten ab dem 21. bis 24. Zyklustag des Vorzyklus für 2-3 Wochen („langes Protokoll) oder auch parallel zur Stimulation („kurzes Protokoll“). Alternativ kann diese Downregulation außerdem mittels GnRH-Antagonisten parallel zur Hyperstimulation ab dem 5. bzw. 6. Stimulationstag erfolgen („Antagonistenprotokoll“). Letztere Methode birgt den Vorteil einer rascheren Wirkung ohne klimakterischer Beschwerdesymptomatik sowie geringerer Inzidenz des ovariellen Hyperstimulationssyndroms, insbesondere bei Patientinnen mit vorliegendem Syndrom polyzystischer Ovarien. Die Wahl der Stimulationsmethode sollte somit unter kritischer Beachtung sowohl der Ovarialfunktion als auch gegebenenfalls vorliegender Zyklusanomalien erfolgen. (1,10,11,27)

Nach erfolgter, medikamentös synchronisierter Follikelreifung wird die Ovulation ab etwa 17-20mm Größe der vorliegenden dominanten Follikel, etwa am 8.-15. Tag der Stimulation, durch die einmalige subkutane Gabe von  $\beta$ -HCG, oder bei hohem Risiko der Entwicklung eines Überstimulationssyndroms sowie Stimulation im Antagonisten-Protokoll durch GnRH-Agonisten, nach erneuter sonographischer Kontrolle getriggert. (1,10,11)

### **1.5.3.2 Follikelpunktion**

In etwa 36 Stunden nach Trigger der Ovulation wird nach erfolgter Aufklärung und Einwilligung der Patientin sowie Infektionsausschluss unter sterilen Bedingungen in Steinschnittlage und laufender Analgosedierung oder gegebenenfalls Vollnarkose mittels sonographisch gesteuerter transvaginaler Punktion durch den Fornix vaginae der Inhalt vorliegender sprungreifer Follikel durch Unterdruck abgesaugt. Alternativ ist dies auch per Laparoskopie möglich, sollten ggf. vaginale Anomalien oder sonstige Hindernisse vorliegen. Die gewonnene Follikelflüssigkeit wird unter sterilen Bedingungen mikroskopisch auf das Vorhandensein von Oozyten untersucht, welche folgend in einem vorgewärmten Nährmedium für einige Stunden weiterer Reifung unterzogen werden. Da aufgrund der Hyperstimulation auch

solche Oozyten heranreifen, welche im natürlichen Zyklus atretisch werden würden, erfolgt im Rahmen dieses Prozesses eine Evaluierung dieser und schlussendlich gezielte Selektion von reifen und morphologisch unauffälligen Oozyten. (1,10,11)

### **1.5.3.3 Extrakorporale Kultivierung und Befruchtung**

Parallel zur Kultivierung der Oozyten wird das zuvor mittels Masturbation gewonnene Ejakulat des Partners entsprechend WHO-Kriterien beurteilt und aufbereitet. Nach circa drei bis sechs Stunden Vorinkubation werden die Spermatozoen schlussendlich mit den reifen Oozyten in einem dem Tubensekret ähnlichen Kulturmedium zur Befruchtung zusammengebracht und kultiviert. Nach weiteren 16 bis 20 Stunden werden die Oozyten schlussendlich auf das Vorhandensein von Vorkernen analysiert, woraufhin diese in ein frisches Medium zur weiteren Reifung der Embryonen verfrachtet werden. Am 3. Tag nach Befruchtung befinden sich die Embryonen im 4- bis 8-Zellstadium und können nun transferiert werden. Gegebenenfalls findet der Transfer mangels ausreichender Embryonenanzahl und -qualität auch frühzeitig am Tag zwei statt. Bei drei oder mehr Embryonen im 8-Zellstadium am Tag drei erfolgt eine Kultivierung bis zum Blastozystenstadium am Tag 5 (Blastozystentransfer), welches wiederum die beste Beurteilung der Entwicklungsqualität und Selektion der Embryonen erlaubt sowie in mehreren Studien dem frühzeitigen Transfer hinsichtlich Erfolgsraten überlegen ist. (1,10,28)

### **1.5.3.4 Embryotransfer**

Am Tag 2, 3 oder 5 nach Befruchtung erfolgt je nach Qualität und Quantität der Embryonen sowie Anamnese und Zustand der Patientin der sonographisch geleitete Transfer von ein oder mehreren Embryonen mit dem höchsten Entwicklungspotential unter sterilen Bedingungen mittels dünnem, flexiblem Spezialkatheter in den fundusnahen Bereich des Cavum uteri. (1,10)

Dabei wird heutzutage alle Altersgruppen übergreifend der Transfer von maximal zwei Embryonen aufgrund des erhöhten geburtshilflichen und perinatalen Risikos

einer Mehrlingsschwangerschaft angeraten. Die Empfehlungen ob ein oder zwei Embryonen transferiert werden sollen, unterscheiden sich je nach Altersgruppe und sind der folgenden Tabelle entsprechend NICE Leitlinien zu entnehmen. Hinzukommend sollte bezüglich Anzahl zu transferierender Embryonen stets auch deren qualitative Eigenschaften mitberücksichtigt werden. (6,29–31)

<b>Altersgruppe</b>	<b>Transfer 1</b>	<b>Transfer 2</b>	<b>Transfer 3 +</b>
<37 Jahre	1	1 / 2*	1 / 2
37-39 Jahre	1 / 2*	1 / 2*	1 / 2
40-42 Jahre	2	2	2

\* Bei schlechter Qualität der Embryonen

Tabelle 3 - Anzahl zu transferierender Embryonen (6)

Bezüglich des anzustrebenden Transfertermins zeigte sich, dass der elective Transfer eines singulären Embryos am Tag fünf (kurz eSET) im sogenannten Blastozystenstadium, kurz vor dem physiologischen Nidationstermin am Tag sechs, mit höheren Schwangerschaftsraten als jene in früheren Entwicklungsstadien einhergeht. Im Falle vorliegender reduzierter ovarieller Reserven ist jedoch die sogenannte Embryo-Uterus-Dysbalance am Tag zwei bzw. Tag drei gegebenenfalls mangels In-Vitro-Entwicklung von Blastozysten in Kauf zu nehmen. (28,32,33)

Überzählige Embryonen entsprechender Qualität werden für einen gegebenenfalls späteren Versuch bei möglichenfalls zuvor erfolglosem Embryotransfer, gestörter Schwangerschaft oder erneutem Kinderwunsch kryokonserviert. Sollte ein Embryotransfer aufgrund des Zustands der Patientin nicht möglich sein, so können ebenso sämtliche Embryonen im Rahmen einer „Freeze-All“-Strategie kryokonserviert werden. (10,34,35)

### **1.5.3.5 Nachsorge**

Nach erfolgtem Embryotransfer wird eine Substitutionstherapie mit Progesteron zur Unterstützung der Implantation und Lutealphase angewandt, bis die entsprechende Produktion seitens Plazenta suffizient ist. Auf die Gabe von  $\beta$ -HCG wird aufgrund des erhöhten Risikos eines Hyperstimulationssyndroms verzichtet (1,27).

Zirka 12 bis 16 Tage nach dem Embryotransfer wird bei ausbleibender Menstruation der  $\beta$ -HCG-Spiegel in Harn und Serum der Patientin als möglicher Indikator einer biochemischen Frühschwangerschaft bestimmt. Mit der fünften bzw. sechsten Schwangerschaftswoche erfolgt bei zuvor positiven  $\beta$ -HCG-Spiegel die sonographische Bestätigung einer klinischen Schwangerschaft mit Fruchthöhle und Herzaktion. (10,12)

### **1.5.3.6 Risiken und Komplikationen**

Im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung kann es sowohl aufgrund der ovariellen Hyperstimulation, invasiven Eingriffen wie Follikelpunktion oder Embryotransfer als auch nach Eintritt der Schwangerschaft zu Komplikationen kommen. (1,11)

Zu den durch die medikamentös eingeleitete Hyperstimulation der Ovarien verursachten Komplikationen bzw. Risiken zählt insbesondere das ovarielle Hyperstimulationssyndrom (kurz OHSS), bei welchem es zu einer unter Umständen lebensgefährlichen Flüssigkeitsverschiebung vom Intravasal- in den Extravasalraum kommen kann. Weitere mögliche medikamentöse Komplikationen sind die ovarielle Stieldrehung, Hitzewallungen, Schlaflosigkeit, psychische Probleme, Libidoverlust und depressive Verstimmung. Hinsichtlich Karzinomrisiko besteht basierend auf aktuellen Studienergebnissen keine erhöhte Gefahr, übermäßige und langanhaltende Stimulationen sollten jedoch vermieden und die niedrigste effektive Dosis angewendet werden. (11,27)

Im weiteren Therapieverlauf kann es außerdem durch Punktion oder Transfer zu Blutungen, Infektionen, Schmerzen oder unter Umständen Medikamentenreaktionen kommen. (1,11)

Auch nach Eintritt einer klinischen Schwangerschaft kann es zu Risiken bzw. Komplikationen wie einer Extrauterin gravidität, Abort, intrauterinem Fruchttod, Frühgeburt oder den Folgen einer Mehrlingsschwangerschaft kommen. Außerdem besteht ein 30 Prozent höheres Risiko für Fehlbildungen aufgrund von Mehrlingsschwangerschaften, höherem Alter der Frau und fehlender natürlicher Selektion der Oozyten hinsichtlich genetischer Veränderungen. (10,11,36)

Neben medizinischen Risiken und Komplikationen sollten insbesondere auch psychische und emotionale Belastungsfaktoren nicht außer Acht gelassen werden. Ebenso kommen für die meisten Paare auch belastende zeitliche und soziale Komponenten hinzu. (13,37)

#### **1.5.4 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)**

In Fällen ausgeprägter andrologischer Fertilitätsstörungen im Sinne hochgradig pathologischer Spermiogrammbefunde besteht die Möglichkeit einer modifizierten Befruchtung bei ansonsten zur In-Vitro-Fertilisation analogem Prozedere. Nach entsprechender Hochreinigung des Ejakulats kann ein singulärer Samenfaden mittels feiner Glaspipette direkt in das Ooplasma einer zuvor mittels Hyaluronidase vorbereiteten Oozyte mit sichtbarem Polkörper in der Metaphase II injiziert und die Befruchtung damit induziert werden. (1,15,22)

Bei vorliegender Azoospermie oder Ejakulationsstörungen können Samenfäden außerdem direkt aus dem Hoden mittels testikulärer Spermienextraktion (TESE) oder durch mikrochirurgische Spermienextraktion aus dem Nebenhoden (MESA) gewonnen werden. (1,6,15)

#### **1.5.5 Kryokonservierung von Embryonen**

Sollten im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung mehr Embryonen als benötigt gewonnen oder ein Embryotransfer im selbigen Zyklus nicht möglich sein, so werden diese bei ausreichender Qualität sowie Einverständnis des Paares mithilfe von flüssigem Stickstoff und speziellen Nährmedien bei  $-196^{\circ}\text{C}$  vitrifiziert und bis zu zehn Jahre für ggf. weitere Transferversuche kryokonserviert. Auf diesem Wege erspart man Patientinnen nicht nur die mit einer erneuten ovariellen Hyperstimulation sowie Follikelpunktion einhergehenden Belastungen, sondern auch finanzielle Reserven bei gleichzeitiger Maximierung der Behandlungseffektivität aufgrund einer erhöhten kumulativen Schwangerschaftsrate. (10,38)

### 1.5.5.1 Endometriumstimulation und -präparation

Der Erfolg eines Embryotransfers ist abhängig von der Embryoqualität, der Empfänglichkeit des Endometriums sowie einer balancierten Interaktion zwischen Embryo und Endometrium. Letztere beide Faktoren hängen dabei einerseits von der zeitlichen Abstimmung des Transfers in Bezug auf den endometrialen Zyklus und dessen Empfänglichkeit, als auch von einer optimalen hormonellen Stimulation und Aufbau der Gebärmutter Schleimhaut durch Östrogen und Progesteron ab. In Hinblick auf einen geplanten Transfer kryokonservierter Embryonen kann die Stimulation des Endometriums auf drei unterschiedliche Arten erfolgen: (39–41)

- **Natürliche Reifung:** Im Falle vorliegender regelmäßiger und ungestörter Zyklen der Patientin kann das Endometrium unter regelmäßigen sonographischen sowie laborchemischen Kontrollen ohne exogene Stimulation heranreifen und der Eisprung zum optimalen Zeitpunkt ausgelöst werden, woraufhin der Transfer terminisiert werden kann.
- **Hormonelle Stimulation - Gonadotropine:** Durch eine milde ovarielle Hyperstimulation, analog zu jener der Oozytengewinnung, wird die Schleimhaut durch das seitens stimulierter Follikel sezernierte Östrogen und Progesteron aufgebaut und ein natürlicher Zyklus imitiert. Dies erlaubt jedoch nur eine bedingte Steuerung des endometrialen Zyklus und zieht selbige Nebenwirkungen bzw. mögliche Komplikationen der Follikelstimulation mit sich.
- **Hormonelle Stimulation - Östrogen und Progesteron:** Durch die exogene Verabreichung von Östrogen, gefolgt durch die verzögerte Gabe von Progesteron ab Erreichen der gewünschten endometrialen Dicke, kann das Endometrium gezielt und optimal im Verlauf der nachgeahmten Proliferations- und Sekretionsphasen aufgebaut werden. Die Belastung der Patientin ist dabei weitaus geringer als bei der Stimulation mit Gonadotropinen und die Verträglichkeit sehr hoch. Dieses Verfahren wird heutzutage standardmäßig im Rahmen von Kryo-Zyklen angewandt.

Ergänzend zur endometrialen Stimulation durch Östrogen und Progesteron kann zur zielgenauen Steuerung des Zyklus und Erlangung der bestmöglichen Synchronität zwischen Endometrium und Embryo vorab eine Downregulation durch einen GnRH-Agonisten erfolgen. Dies verhindert mitunter eine vorzeitige Ovulation und Abbruch des Zyklus. (42,43)

Des Weiteren wird unter Umständen das Endometrium in dem den Transferzyklus vorhergehenden Zyklus mittels Katheter in der Lutealphase angeritzt, um eine lokale Entzündungsreaktion hervorzurufen. Durch die Immunreaktion kommt es zur Ausschüttung von Wachstumsfaktoren und Signalstoffen, wodurch die Nidation des Embryos unterstützt werden soll. Diese Methode gilt jedoch als umstritten. (44–46)

### **1.5.5.2 Aktuelle Entwicklung der Kryokonservierung**

Seit der ersten erfolgreichen Kryokonservierung von humanen Embryonen im Jahr 1984 konnten sowohl Methodik als auch Einsatzgebiete dieser Technik fortan optimiert und ausgeweitet werden. Insbesondere durch Einsatz der Vitrifizierung anstelle des langsamen Abkühlens sowie durch Verbesserung von Endometriumpräparation und Transfertechniken lassen sich heutzutage vergleichbare Schwangerschafts- und Geburtenraten ähnlich solcher frischer Zyklen erreichen. (10,53)

Entsprechende Entwicklung von Möglichkeiten und Erfolgsraten der Kryokonservierung ermöglicht nicht nur den unbeschwerten Einsatz dieser zur Erhaltung überzähliger Embryonen sowie Verzögerung eines Transfers bei Abbruch einer Behandlung nach Follikelpunktion oder diagnostischen Maßnahmen, sondern fördert mitunter den Einsatz des elektiven singulären Embryotransfers aufgrund laut aktuellem Studienbestand vermeintlich gleichbleibender Chancen. (35,54,55)

Hinzukommend wird in mehreren Publikationen eine sogenannte „Freeze-All“-Strategie diskutiert, im Rahmen welcher nach stattgehabter Follikelpunktion auf einen direkten bzw. frischem Embryotransfer verzichtet, sämtliche gewonnenen Embryonen umgehend kryokonserviert und das therapeutische Vorgehen somit segmentiert wird. Dieses Prozedere basiert auf der Annahme, dass das

Endometrium aufgrund der vorhergehenden ovariellen Hyperstimulation und damit einhergehender supraphysiologischer Hormonwerte negativ beeinflusst wird und morphologische sowie biochemische Abweichungen im Vergleich zu einem gezielt vorbereiteten und dem natürlichen Zyklus entsprechendem Endometrium aufweist. Diese sogenannte Endometrium-Embryo-Dysbalance kann durch eine entsprechende Endometriumpräparation in einem Folgezyklus nach Follikelpunktion reduziert und somit eine bessere Synchronität erreicht werden. Bestätigt werden diese Ausführungen zum Teil durch mehrere Studien mit gesteigerter klinischer Schwangerschaftsrate, Lebendgeburtenrate sowie besserem perinatalen Resultat, wobei auch hier die meist unterschiedliche Handhabung und Auslegung der Erfolgsparameter zwischen den verschiedenen Zentren zu berücksichtigen ist. (39,40,56,57)

Weitere, den vermehrten Einsatz einer „Freeze-All“-Strategie befürwortende Arbeiten konnten hinsichtlich perinataler Ergebnisse zusätzlich eine reduzierte Inzidenz an Frühgeburtlichkeit, geringem Geburtsgewicht sowie körperlicher Reife aufzeigen. Eine verringerte Anzahl an Mehrlingsschwangerschaften konnte aufgrund des fokussierten Einsatzes singulärer Embryotransfers ebenso nachgewiesen werden wie eine anscheinend geringere Wahrscheinlichkeit einer ektopen Schwangerschaft. Zusätzlich kommt es neben einer geringeren psychischen bzw. physischen, zeitlichen als auch finanziellen Belastung durch Wegfall multipler Stimulationszyklen zu einer erhöhten kumulativen Schwangerschaftsrate. (34,58–60)

Andere rezente Untersuchungen aber auch Folgestudien genannter Publikationen der letzten Jahre rücken jedoch den generalisierten Einsatz einer „Freeze-All“-Strategie aufgrund teils sehr unterschiedlicher Ergebnisse je nach Patientinnenkollektiv, und vermehrt publizierten gleichbleibenden aber nicht gesteigerten Erfolgsraten im Rahmen groß angelegter Vergleichsstudien, in den Hintergrund und fokussieren eine individualisierte Vorgehensweise. Laut Roque et al. profitieren so insbesondere Patientinnen mit hoher Ansprechrate auf die ovarielle Hyperstimulation durch eine einerseits gestörte endometriale Empfänglichkeit als auch die Gefahr der Entwicklung eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms von einer „Freeze-All“-Strategie und gesteigerten Erfolgsquoten. Für Patientinnen mit

normaler bzw. niedriger Ansprechrate konnten keine erhöhten Erfolgsparameter verzeichnet werden. So wird unter anderem das Vorliegen von mehr als 15 Oozyten als Indikation für einen „Freeze-All“-Ansatz diskutiert. (57,58,61–66)

Zu guter Letzt konnte in einigen Studien trotz der Reduktion einiger für frische Embryotransfers typischen perinatalen Komplikationen (siehe oben) eine gesteigerte Inzidenz von Makrosomie bzw. erhöhtem Geburtsgewicht, Plazenta accreta sowie schwangerschaftsinduzierter Hypertonie nachgewiesen werden. Ersteres scheint jedoch laut Ishii et al. primär in Zusammenhang mit endometrialen Faktoren als wie der Kryokonservierung zu stehen. Die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen wird einheitlich propagiert. (58,60,67,68)

### **1.5.6 Erfolgsraten künstlicher Befruchtung**

Für Paare mit unerfülltem Kinderwunsch spielen insbesondere Erfolgsquoten und Schwangerschaftsraten der für therapeutische Maßnahmen aufgesuchten medizinischen Institutionen eine zentrale Rolle, suchen sie diese doch mit einer äußerst hohen Erwartungshaltung auf. Dabei werden seitens Laien meist nicht nur die Erfolgsaussichten einer künstlichen Befruchtung, sondern auch jene einer natürlichen Empfängnis deutlich überschätzt. (12,47)

Generell besteht eine statistische Wahrscheinlichkeit von etwa 25-30 Prozent für eine natürliche Empfängnis pro Zyklus bei 20- bis 30-jährigen Frauen mit idealen Voraussetzungen. Methoden der assistierten Reproduktionsmedizin können Erfolgsraten spontaner Konzeption gesunder Paare zwar erreichen, jedoch nicht immer übertreffen. Im Durchschnitt werden im Rahmen von reproduktionsmedizinischen Verfahren Schwangerschaftsraten von etwa 25 bis 30 Prozent erreicht, wobei diese stark altersabhängig sind. (13,48)

Als Prädiktoren für den Behandlungserfolg gelten mitunter das Alter der Patientin, die Anzahl der Behandlungszyklen, vorhergehende Schwangerschaften sowie die Prävalenz möglicher Risikofaktoren wie ein erhöhter Body-Mass-Index, Alkohol- oder Nikotinabusus. Die Anzahl transferierter Embryonen wirkt sich nur bedingt auf die Erfolgsquoten aus, als durch den Transfer von zwei Embryonen zwar die

Schwangerschaftsraten gesteigert werden, aber gleichzeitig das mit einer Mehrlingsschwangerschaft einhergehende Risiko, Komplikationen sowie Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht enorm ansteigen. Durch den Transfer von drei oder mehr Embryonen können keine Zugewinne hinsichtlich Erfolgsparameter erzielt werden, weshalb dieses Vorgehen vermieden werden sollte. (6,30)

### **1.5.7 Vergleich von Erfolgsraten**

Ein internationaler sowie nationaler Vergleich von Therapieerfolgen der verschiedenen Institutionen und Behandlungsmethoden gestaltet sich generell eher komplex, da ein einheitlicher Standard hinsichtlich Erfolgsparameter in der assistierten Reproduktionsmedizin nach wie vor fehlt. Gilt für die zu behandelnden Paare meist die Lebendgeburtenrate pro Behandlungsversuch als ausschlaggebend, so stehen doch eher Parameter wie die Anzahl gewonnener Oozyten, klinische Schwangerschaftsraten, kumulative Geburtenraten und dergleichen im medizinischen Fokus, wobei diese international teilweise auch unterschiedlich ausgelegt werden. Der Ruf nach genau definierten und einer international einheitlichen Verwendung unterliegenden Erfolgsparametern wird zunehmend lauter. (25,48–50)

Vergleichen Wischmann et al. noch die Ergebnisse des deutschen IVF-Registers aus den Jahren 1997 bis 2009 über die Querschnittswerte Lebendgeburtenrate pro Behandlungszyklus mit 15 Prozent sowie der klinischen Schwangerschaftsrate pro Transfer mit 26,23 Prozent, so versuchen sich Gnoth et al. am Qualitätsvergleich von Behandlungsstrategien und -zentren in Deutschland mittels überproportionaler Parameter wie der kumulativen Schwangerschaftsrate (kurz CPR für Cumulative Pregnancy Rate) sowie der kumulativen Rate an Lebendgeburten (kurz CLBR für Cumulative Life Birth Rate). Hintergrund für die Wahl genannter Parameter stellt hierbei die für PatientInnen einfachere Möglichkeit zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit der Erfüllung des vorliegenden Kinderwunsches dar. So konnte gezeigt werden, dass 52 Prozent der Paare nach 3 Zyklen und 72 Prozent nach 6 Zyklen mit einer Lebendgeburt rechnen können. Im Rahmen eines Behandlungszyklus mitsamt gegebenenfalls unmittelbar darauffolgenden Kryo-

Embryotransfer besteht schließlich eine Wahrscheinlichkeit von 33 Prozent für eine Lebendgeburt, was den natürlichen Fertilitätsraten entspricht. (13,48)

Pinborg et al. bemühten sich zuletzt um eine optimale Definition international vergleichbarer Erfolgsparameter und erarbeiteten dabei drei den Erfolg der verschiedenen Phasen einer Kinderwunschbehandlung widerspiegelnde Vergleichswerte. Der Stimulationserfolg bzw. die Prä-In-Vitro-Phase können dabei durch die Anzahl an Oozyten pro Aspiration, die In-Vitro-Phase und damit auch die Leistung des Labors durch die erreichten klinischen Schwangerschaften pro Transfer und die Post-In-Vitro-Phase durch die Geburten pro Transfer gemessen werden. (50)

### **1.5.8 Rahmenbedingungen**

Neben medizinischen Faktoren spielen insbesondere rechtliche als auch finanzielle Bedingungen eine zentrale Rolle in der Durchführung von Kinderwunschbehandlungen.

In Österreich regelt seit dem Jahr 1992 das Fortpflanzungsmedizingesetz die rechtlichen Rahmenbedingungen für die Verwendung von Keimzellen sowie reproduktionsmedizinische Verfahren, wobei dieses in den Jahren 2004 und 2015 novelliert wurde. Die Manipulation an Embryonen und deren Missbrauch oder Forschung an solchen gelten dabei als strengstens untersagt. Kinderwunschbehandlungen dürfen lediglich im Rahmen von eheähnlichen Lebensgemeinschaften erfolgen, Leihmutterchaft ist untersagt und Fremdsamen darf ausschließlich bei vorliegender Azoospermie bzw. bei Partnerschaft zweier Frauen Anwendung finden. Gewonnene Keimzellen sowie Embryonen dürfen für maximal zehn Jahre aufbewahrt und Verfahren der Präimplantationsdiagnostik lediglich unter strenger Indikation bei schwerwiegenden Erbkrankheiten, Chromosomenanomalien oder multiplen Fehlgeburten bzw. erfolglosen IVF-Versuchen angewandt werden. (51,52)

Die hohen Kosten reproduktionsmedizinischer Therapien sind stark länderabhängig, werden jedoch in manchen Ländern und gewissen

Voraussetzungen aus teils staatlichen Mitteln getragen, was wiederum eine genaue öffentliche Dokumentation zumindest eines Teils durchgeführter Behandlungen erlaubt. In Österreich besteht hierfür seit dem 1. Januar 2000 der nationale IVF-Fonds, welcher Behandlungen inklusive der notwendigen Diagnostik, Beratung, Medikamente und Nachbehandlungen in zugelassenen, qualitätskontrollierten Zentren unter gewissen Bedingungen mit der Übernahme von 70 Prozent der Kosten für maximal vier aufeinanderfolgende Kinderwunschbehandlungen unterstützt und diese im IVF-Register sowie jährlichen Berichten erfasst. Das Alter der Patientin darf dabei 40 Jahre, das des männlichen Partners 50 Jahre nicht überschreiten und es müssen die österreichische Staatsbürgerschaft oder ein entsprechender Aufenthaltstitel sowie ein Wohnsitz in Österreich vorliegen. Neben einem Behandlungsvertrag muss ebenso der Nachweis, ggf. auch notariell verifiziert, einer eheähnlichen Lebensgemeinschaft, eingetragene Partnerschaft oder Ehe zwischen den Partnern vorhanden sein. Zu den für eine finanzielle Unterstützung notwendigen spezifischen, fachärztlich zu bestätigenden Indikationen, zählen Endometriose, tubare Sterilität (Tubenfaktor), das polyzystische Ovarialsyndrom sowie männliche Sterilität. Die ungewollte Kinderlosigkeit ist dabei nicht durch eine andere therapeutische Maßnahme behandelbar. (3,26,52)

### **1.5.9 Alternativen**

Im Falle eines unerfüllten Kinderwunsches stellen sowohl Adoption als auch Pflegeelternschaft mögliche Alternativen zur medizinischen Kinderwunschbehandlung dar. Beide Maßnahmen sind in Österreich durch rechtlich festgesetzte Voraussetzungen sowie Kontrollmechanismen geregelt. (1,3)

## **2 Material und Methoden**

Die vorliegende retrospektive Datenanalyse dient der Auswertung und Gegenüberstellung von Erfolgs- bzw. Schwangerschaftsraten künstlicher Befruchtungen (IVF/ICSI) sowie Nebenzielgrößen an der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz im Jahr 2017.

Ein besonderer Fokus wird auf den Einfluss der zum Teil durchgeführten Kryokonservierung von Embryonen als Alternative zum direkten Transfer gelegt. Die gewonnenen Daten sollen einerseits die Beratung zukünftiger PatientInnen mit indizierter künstlicher Befruchtung hinsichtlich Ergebnisse erleichtern, andererseits der Qualitätssicherung beitragen und den internationalen Vergleich mit anderen Zentren ermöglichen.

### **2.1 Datenerhebung und -verarbeitung**

Im Rahmen der retrospektiven Datenauswertung wurden Datensätze von insgesamt 220 Kinderwunschbehandlungen (155 Follikelpunktionen, 65 Kryo-Embryotransfers) mittels künstlicher Befruchtung an 141 Patientinnen im Alter von 22 bis 44 Jahren sowie deren Partner an der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz aus dem Jahr 2017 erhoben, aufbereitet und analysiert.

Aufgrund der für die Auswertung der durchgeführten künstlichen Befruchtungen notwendige Verwendung von klinischen Daten wurde im Juni 2018 vor Beginn der Datenerhebung ein Antrag auf Genehmigung an die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt. Mittels Votum 30-446 ex 17/18 vom 31.07.2018, expedited Review, gültig bis 31.07.2019, wurde die Durchführung der Studie ohne Einwände seitens Ethikkommission freigegeben.

Die notwendigen PatientInnen Daten wurden im August und September 2018 mithilfe des Krankenhausinformationssystem openMEDOCS der steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft sowie anhand einer bereits vorliegenden Excel-Tabelle des Labors der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz gewonnen und vor der weiteren Bearbeitung mittels Zuteilung einer fortlaufenden ID-Nummer seitens Prüfarzt pseudonymisiert. Keine den PatientInnen direkt zuordenbare Daten wurden in die Auswertung miteinbezogen. Die eruierten und konsekutiv pseudonymisierten Datensätze wurden schlussendlich als Microsoft Excel-Tabelle auf einem Rechner der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit Zugriffsbeschränkung gespeichert und archiviert.

Für die Analyse relevante Parameter umfassten: Alter zum Behandlungszeitpunkt, Gravidität und Parität, Behandlungsindikation, Zahl der Behandlungszyklen, Finanzierung der Behandlung, Behandlungsprotokoll (Art, Dauer, Stimulantien und deren Dosierung, Ovulationsinduktion), Datum der Follikelpunktion, Anzahl gewonnener sowie befruchteter Eizellen, Methodik der Befruchtung, Zahl und Tag frisch transferierter sowie Zahl kryokonservierter Embryonen, Behandlungsergebnisse inkl. biochemischer und klinischer Schwangerschaften als auch Geburten. Hinsichtlich Kryokonservierung und Transfer kryokonservierter Embryonen wurden zusätzlich Datum des Kryo-Embryotransfers, Quantität und Qualität der transferierten Kryo-Embryonen sowie das Protokoll der Endometriumvorbereitung erhoben und verarbeitet.

An die Datensammlung anknüpfend erfolgte von Oktober 2018 bis Januar 2019 die Auswertung der jeweils erhobenen Datensätze mittels deskriptiver statistischer Verfahren. Die dabei gewonnenen Ergebnisse wurden zusätzlich mit dem seitens österreichischem IVF-Register veröffentlichten Jahresbericht 2017 abgeglichen (3). Zur Veranschaulichung und Gegenüberstellung erzielter Resultate wurden für die einzelnen Zielparameter Tabellen sowie Diagramme angefertigt und in die vorliegende Arbeit integriert.

## 2.2 Literaturrecherche

In Ergänzung zur durchgeführten retrospektiven Datenauswertung erfolgte im Rahmen dieser Diplomarbeit eine strukturierte Literaturrecherche zur weiteren Akkumulation rezenter evidenzbasierter Daten mit konsekutiver Aufbereitung sowie deskriptiver Inhaltsanalyse.

Hierfür wurden die Literaturdatenbank PubMed der U.S. National Library of Medicine als auch Websites von Institutionen des österreichischen und internationalen Gesundheitswesens nach relevanten Publikationen durchsucht. Hinzukommend wurden Referenzen bereits erhobener Literaturquellen nach weiteren relevanten Publikationen abgesucht und diese verarbeitet. Der Zugang zur medizinischen Literaturdatenbank PubMed der U.S. National Library of Medicine wurde seitens Bibliothek der Medizinischen Universität Graz zur Verfügung gestellt.

Mit Hilfe der Schlagwörter „in vitro fertilization“, „assisted reproduction“, „embryo cryopreservation“ sowie „infertility“ wurden unter Anwendung verschiedener boolescher Kombinationen humanwissenschaftliche Artikel über einen Publikationszeitraum von 15 Jahren, ausgenommen Grundlagenliteratur, bis inklusive Juli 2018 erhoben und für diese Diplomarbeit relevante Studien, Reviews sowie einschlägige Fachliteratur in Englisch als auch Deutsch eingeschlossen. Relevant erwiesen sich dabei rezente, deskriptive sowie randomisiert kontrollierte Studien zu Erfolgsraten, Therapieschemata, Indikationen, Komplikationen und Risiken hinsichtlich In-Vitro-Fertilisation sowie Embryo-Kryokonservierung, als auch allgemeinere aktuelle Literatur zu Definitionen, Richtlinien, Geschichte, Epidemiologie und Finanzierung genannter Themengebiete. Ein weiteres Einschlusskriterium umfasste die für den Rahmen einer Diplomarbeit übliche kostenfreie Zugänglichkeit der herangezogenen Literatur im Volltext über die Bibliothek der Medizinischen Universität Graz.

Die Verwaltung, Archivierung sowie Referenzierung erhobener Literatur erfolgte mithilfe des frei erhältlichen Literaturverwaltungsprogramms Mendeley.

Die Literaturrecherche endete am 20.07.2019.

### **3 Ergebnisse – Resultate**

Im folgenden Kapitel werden nun die gesammelten Daten der Kinderwunschbehandlungen des Jahres 2017 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz mit Stichtag 11.02.2018 ausgewertet und analysiert. Dabei werden neben den meist im Fokus stehenden Erfolgsraten insbesondere auch Daten in Hinblick auf das Kollektiv, Indikationen für künstliche Befruchtung, Therapieschemata und dergleichen näher beleuchtet.

Diese Resultate werden dabei, insofern entsprechende Daten vorhanden sind, in Relation mit jenen des österreichischen IVF-Registers betrachtet. Zu erwähnen ist hierbei jedoch, dass in diesem nur Daten solcher Behandlungen hinterlegt sind, welche die Kriterien des IVF-Fonds erfüllen und aus öffentlichen Geldern mitfinanziert wurden.

Hauptzielgrößen der allgemeinen Erfolgsanalyse stellten die international vergleichbaren Parameter gewonnene Oozyten pro Stimulationszyklus bzw. Follikelpunktion, Implantationsrate pro transferierten Embryo sowie Anzahl an Geburten pro transferierten Embryo dar. Diese werden in einem separaten Kapitel am Ende der Resultate nochmals zusammengefasst.

Abschließend befasst sich dieses Kapitel mit der genaueren Analyse der Ergebnisse der im Jahr 2017 durchgeführten Embryotransfers von kryokonservierten im Vergleich zu jenen mit frisch im selbigen Zyklus gewonnenen Embryonen. Hinzukommend wird die aktuelle Daten- und Studienlage in Bezug auf genannten Vergleich ausgewertet.

### 3.1 PatientInnenkollektiv

Insgesamt wurden im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Datenauswertung 220 Behandlungen von 141 Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch am Kinderwunschzentrum der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz aus dem Jahr 2017 analysiert.

#### 3.1.1 Altersverteilung

Im Jahr 2017 wurden am Kinderwunschzentrum der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz bei insgesamt 127 Patientinnen Follikelpunktionen durchgeführt. Die meisten davon erfolgten bei Frauen im Alter von 36 bis 40 Jahren mit insgesamt 45/127 Patientinnen (35,43 Prozent). Zudem wurden 4/127 Behandlungen (3,15 Prozent) bei Frauen unter 25 Jahren, 31/127 Behandlungen (24,41 Prozent) bei Frauen zwischen 25 und 30 Jahren, 40/127 Behandlungen (31,50 Prozent) bei Frauen von 31 bis 35 Jahren und 7/127 Behandlungen (5,51 Prozent) bei Frauen über 40 Jahren durchgeführt. Im Durchschnitt waren Patientinnen, bei welchen eine Follikelpunktion im Jahr 2017 durchgeführt wurde, 34,29 Jahre alt.

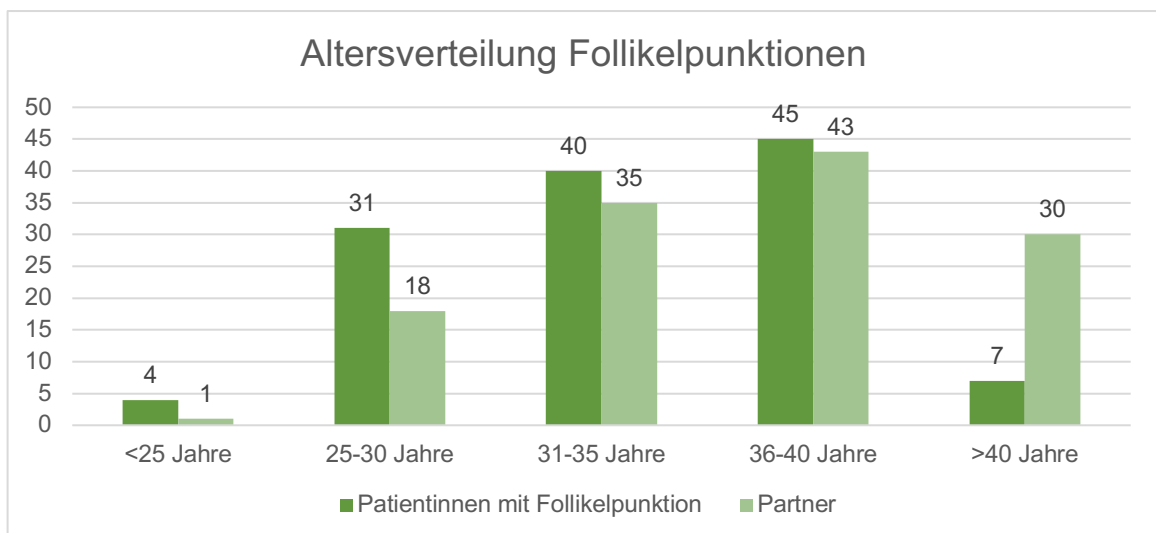


Abbildung 1 - Altersverteilung Follikelpunktionen

Die Partner der Patientinnen, bei welchen 2017 eine Follikelpunktion durchgeführt wurde, waren durchschnittlich 37,62 Jahre alt. Eine genaue Altersverteilung ist der

folgenden Grafik zu entnehmen. Die angeführten Werte beziehen sich auf das Alter zur ersten Behandlung des jeweiligen Paares im Jahr 2017.

Aufgrund der fallbezogenen Gestaltung des österreichischen IVF-Fonds Registers können entsprechende Angaben nur in Bezug auf die Behandlungszahl anstelle der Patientinnenzahl verglichen werden. Von insgesamt 10.216 österreichweit registrierten Versuchen künstlicher Befruchtungen im Jahr 2017 bei 6.766 Paaren wurden die meisten mit 39 Prozent bei Patientinnen im Alter von 31 bis 35 Jahren durchgeführt. Dem gegenüber stehen 39,35 Prozent an am Universitätsklinikum Graz durchgeführten Versuchen bei 36- bis 40-jährigen Patientinnen als größtes Kollektiv, in der Gruppe der 31- bis 35-jährigen wurden nur 29,68 Prozent behandelt. Österreichweit wurden laut IVF Fonds Register bei den 36- bis 40-jährigen 34 Prozent der Behandlungen durchgeführt. (3)

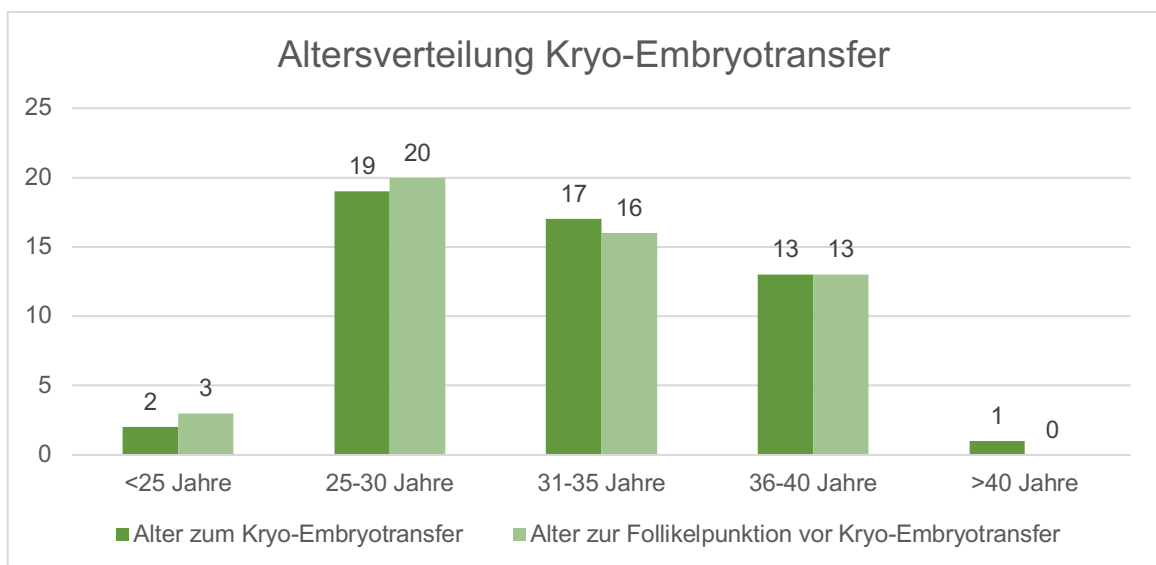


Abbildung 2 - Altersverteilung Transfers kryokonservierter Embryonen

Neben den Follikelpunktionen wurden im Jahr 2017 insgesamt 65 Behandlungen mit kryokonservierten Embryonen bei 52 Patientinnen durchgeführt. Am häufigsten erfolgte solch ein Transfer bei Frauen im Alter von 25 bis 30 Jahren mit 19/52 Patientinnen (36,54 Prozent). Darauf folgt die Gruppe der 31- bis 35-jährigen mit 17/52 (32,69 Prozent) sowie diejenige der 36- bis 40-jährigen mit 13/52 Patientinnen (25,00 Prozent). Zwei Kryo-Embryotransfers wurden bei Frauen unter 25 Jahren (3,85 Prozent) durchgeführt, bei den über 40-jährigen hingegen gab es lediglich eine Patientin (1,92 Prozent).

Im Durchschnitt waren Patientinnen, welchen 2017 kryokonservierte Embryonen transferiert wurden, 32,95 Jahre alt. In Bezug auf das Alter zur vor dem Kryo-Embryotransfer erfolgten Follikelpunktion waren die Patientinnen durchschnittlich 32,09 Jahre alt. Es liegt im groben Durchschnitt somit lediglich eine geringe zeitliche Differenz zwischen Punktion und Transfer vor. Eine genauere Aufschlüsselung bezogen auf das Alter bei Follikelpunktion vor Kryo-Embryotransfer ist vorhergehender Grafik zu entnehmen.

### 3.1.2 Versuchsanzahl und Parität

Von den 155 im Jahr 2017 am Universitätsklinikum Graz durchgeführten Follikelpunktionen wurden 98/155 (63,23 Prozent) im Rahmen eines ersten Versuchs einer künstlichen Befruchtung durchgeführt. Diese Zahlen stimmen nahezu mit jenen des nationalen Registers des IVF Fonds mit 62,3 Prozent überein. 43/155 Eingriffe (27,74 Prozent) zählten bereits zu einem zweiten, im Österreich-Vergleich 26,9 Prozent, und 6/155 (3,87 Prozent) zu einem dritten Versuch, wobei hierbei die österreichweite Prävalenz mit 8,7 Prozent etwas höher angesiedelt ist. 4/155 Eingriffe (2,58 Prozent) zählten bereits zum vierten Versuch, wobei man sich diesbezüglich wieder dem IVF Fonds Register mit 1,9 Prozent nähert. Weitere 4/155 Fälle (2,58 Prozent) sowie österreichweit nur 0,3 Prozent betrafen Versuche über den Vierten hinaus. (3)

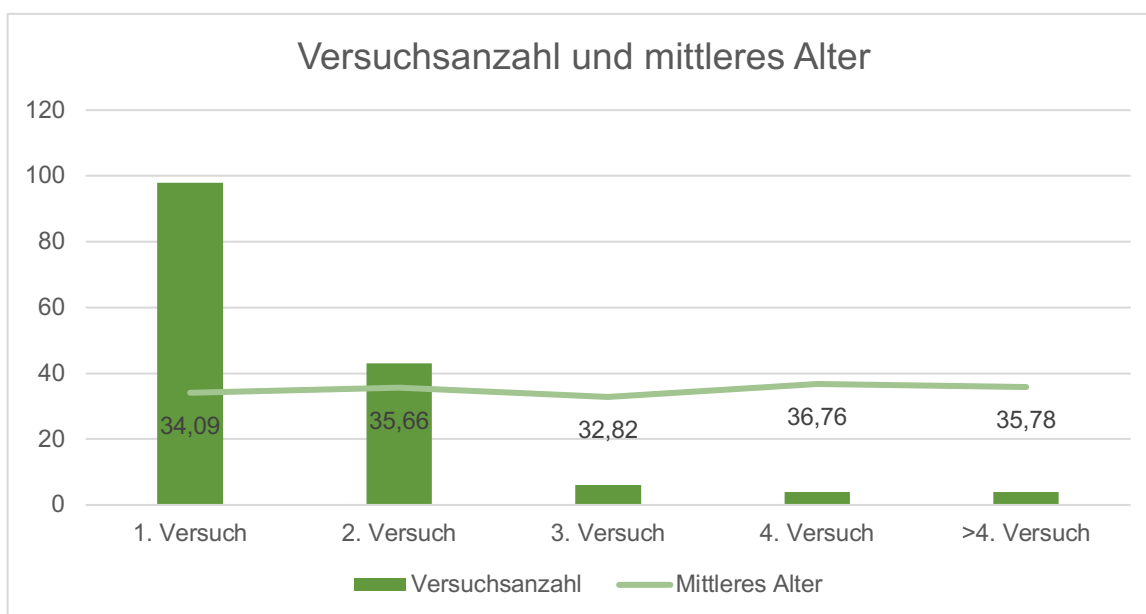


Abbildung 3 - Mittleres Alter nach Anzahl der Versuche

Bezogen auf die durchgeführten Follikelpunktionen zeigte sich über alle Versuchsreihen hinweg ein relativ stabiler Altersdurchschnitt von ca. 35 Jahren, was wiederum darauf rückschließen lässt, dass jene Patientinnen mit höherer Versuchsanzahl bereits in früherem Alter als der Durchschnitt beim 1. Versuch mit der Kinderwunschbehandlung beginnt und damit vermeintlich schwerwiegendere Indikationen vorliegen.

In Hinblick auf die geburtshilfliche Anamnese der 127 Patientinnen, welche sich 2017 einer Follikelpunktion unterzogen haben, handelte es sich bei 118/127 (92,91 Prozent) um Nulliparae, sowie um 9/127 (7,09 Prozent) Multiparae. Bei den 52 Patientinnen mittels Transfer kryokonservierter Embryonen handelte es sich um 43/52 (82,69 Prozent) Nulliparae sowie 9/52 (17,31 Prozent) Multiparae. Die höhere Anzahl an Patientinnen mit bereits erfülltem Kinderwunsch weist auf gegebenenfalls wiederholte Behandlungsversuche nach erfolgreichem Outcome vorhergehender Behandlungen mit gleichzeitiger Kryokonservierung überzähliger Embryonen hin.

### **3.1.3 Ovarialreserve**

Im Rahmen der Diagnostik wurde als laborchemischer Parameter die Eizellreserve betreffend bei allen Patientinnen der Serumspiegel an Anti-Müller-Hormon als unter Vorbehalt heranzuziehenden prädiktiver Faktor analysiert. Es zeigte sich mit 3,39ng/mL ein zur ovariellen Stimulation suffizienter Mittelwert. 121/155 (78,06 Prozent) der therapierten Patientinnen lagen in einem Normbereich über 1ng/mL. Lediglich 31/155 Patientinnen (20 Prozent) verfügten über einen reduzierten Serumspiegel von 0,4-1ng/mL, 3/155 (1,94 Prozent) zeigten ausgeprägt reduzierte Ovarialreserven mit Werten unter 0,4ng/mL.

### **3.1.4 Indikationen**

Im Rahmen der im Jahr 2017 am Universitätsklinikum Graz durchgeführten 155 Follikelpunktionen wurden 127 Paare behandelt, von welchen bei 19/127 (14,96 Prozent) beide Partner, bei 33/127 (25,98 Prozent) der Mann und bei 75/127 (59,06 Prozent) die Frau die Indikation zur künstlichen Befruchtung aufzeigten. Dabei lagen bei 16/127 Frauen (12,60 Prozent) sogar zwei Diagnosen sowie bei 1/127 Frau

(0,79 Prozent) mehr als zwei gynäkologische Diagnosen zugrunde. Eine künstliche Befruchtung wurde bei einem gleichgeschlechtlichen Paar unternommen.

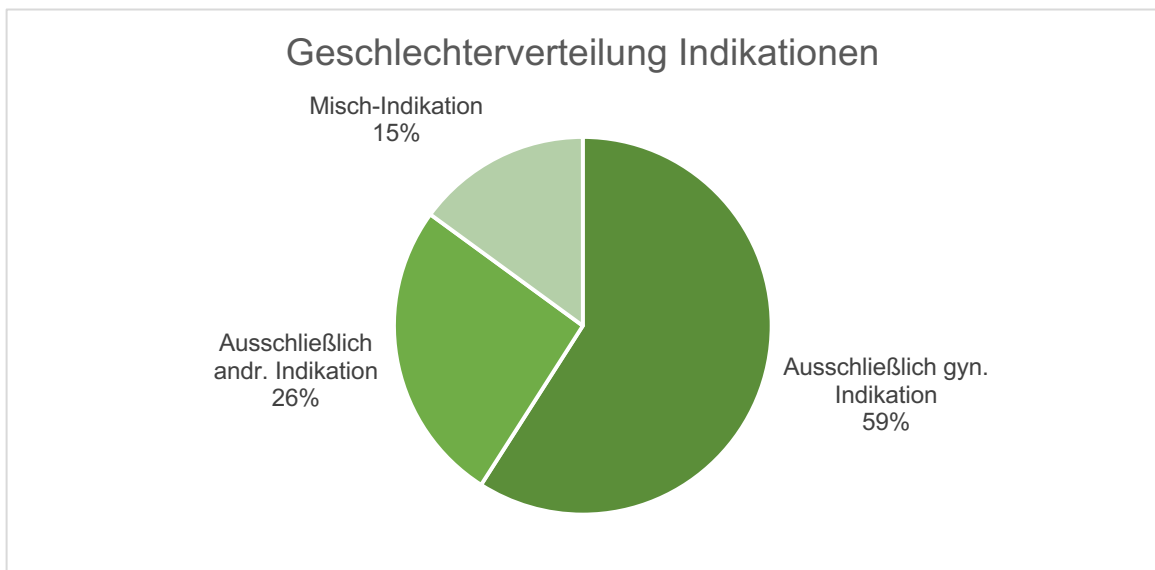


Abbildung 4 - Indikationen nach Geschlecht

Die teils einfach aber auch mehrfach vorliegenden gynäkologischen Indikationen verteilten sich bezogen auf die 94/127 Paare mit rein gynäkologischer bzw. gynäkologischer als auch andrologischer Diagnose bei 56/127 Patientinnen (50,00 Prozent) auf einen vorliegenden Tubenfaktor, 29/127 Patientinnen (25,89 Prozent) mit Endometriose, 24/127 Patientinnen (21,43 Prozent) mit polyzystischem Ovarialsyndrom sowie 3/127 Patientinnen (2,68 Prozent) mit Sterilität idiopathischer Genese.

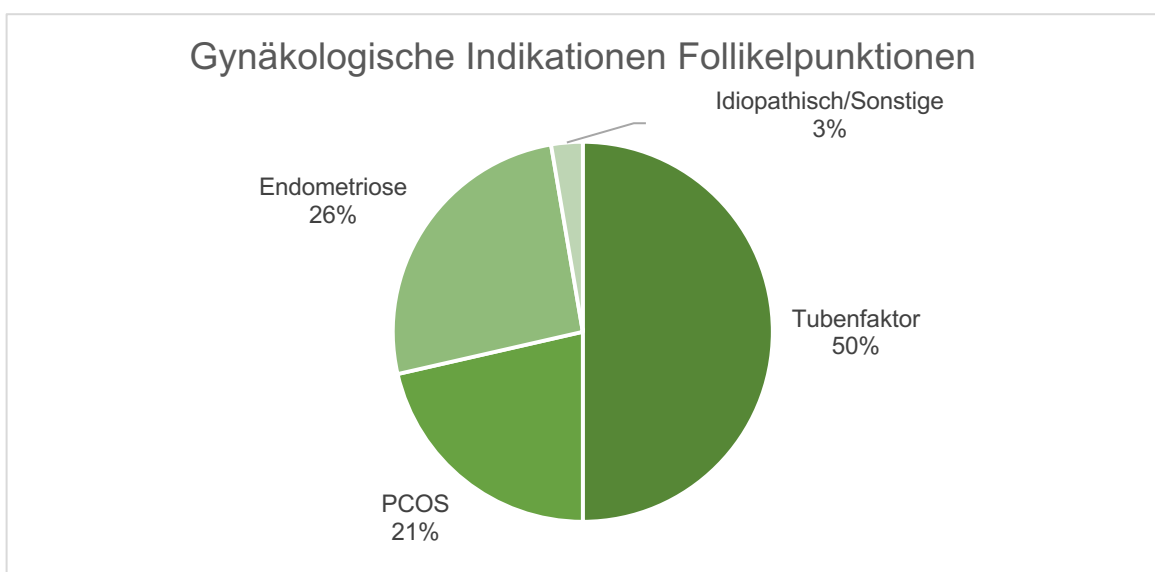


Abbildung 5 - Gynäkologische Indikationen Follikelpunktionen

Der Transfer kryokonservierter Embryonen erfolgte bei 30/52 Patientinnen bzw. 57,69 Prozent aufgrund ausschließlich gynäkologischer, bei 13/52 Patientinnen bzw. 25 Prozent ausschließlicher andrologischer Indikation. In 9/52 Fällen bzw. 17,31 Prozent lag eine Mischindikation vor. Bei den gynäkologischen Indikationen waren 15/52 Patientinnen bzw. 28,85 Prozent von einem Tubenfaktor, 19/52 bzw. 36,54 Prozent von einem polyzystischem Ovarialsyndrom, 4/52 bzw. 7,69 Prozent Endometriose und 1/52 bzw. 1,92 Prozent von einer idiopathischen Pathogenese betroffen.

Zum zielführenden Vergleich der Indikationen mit dem österreichischen IVF Register sind aufgrund der fallbezogenen Datenerhebung dessen die Daten in Bezug auf die Behandlungsanzahl anstelle der Patientinnenzahl zu betrachten:

So wurden 2017 an der Grazer Universitätsklinik 23/155 bzw. 14,84 Prozent der Follikelpunktionen aufgrund von Mischindikationen, verglichen mit 31,8 Prozent österreichweit, behandelt. 87/155 bzw. 56,13 Prozent wurden aufgrund gynäkologischer und 45/177 bzw. 29,03 Prozent aufgrund andrologischer Indikation betreut, wohingegen sich im nationalen Vergleich ein umgekehrtes Bild mit nur 14,1 Prozent Frauen und ganzen 54,1 Prozent Männer als für die Therapieindikation verantwortlich zeigt. (3)

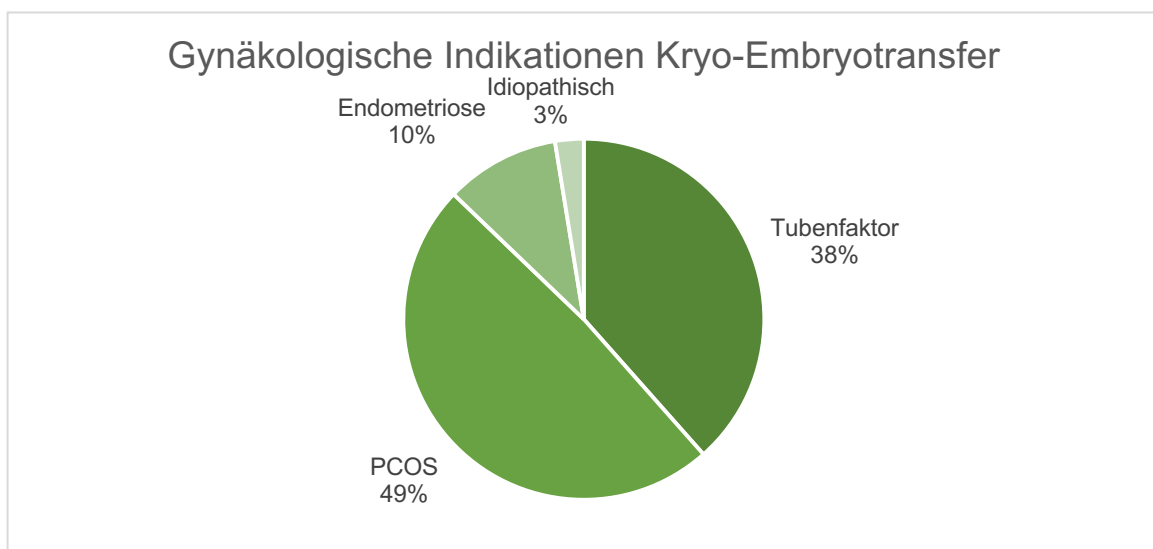


Abbildung 6 - Gynäkologische Indikationen Kryo-Embryotransfers

64/155 bzw. 41,29 Prozent der Behandlungen mit Follikelpunktion, österreichweit jedoch nur 25,5 Prozent der Fälle, wurden mitunter der gynäkologischen Indikation

Tubenfaktor geführt. In Bezug auf die Indikation Endometriose kommt es lediglich zu einer geringfügigen Abweichung, lokal 36/155 bzw. 23,23 Prozent und national 24,6 Prozent. 28/155 bzw. 18,06 Prozent der hiesigen Fälle wurden unter der Indikation eines polyzystischen Ovarialsyndroms geführt, im österreichweiten Vergleich waren dies hingegen 41,9 Prozent. Weitere 3/155 bzw. 1,94 Prozent der Behandlungen wurden aufgrund idiopathischer Pathogenesen an der Klinik behandelt. (3)

### **3.1.5 Finanzierung**

Bezugnehmend auf die im Jahr 2017 erfolgreich durchgeführten 155 Follikelpunktionen wurden insgesamt 137/155 Behandlungen, sprich 88,39 Prozent, mit finanzieller Unterstützung des österreichischen IVF Fonds unternommen und damit im öffentlichen Register dokumentiert. Weitere 18/155 Versuche, immerhin 11,61 Prozent, wurden unter anderem aufgrund des Alters der PatientInnen, Überschreitung der Versuchsanzahl oder fehlender Indikation für Mitfinanzierung durch den IVF-Fonds zur Gänze aus privaten Mitteln getragen.

Versuche mit kryokonservierten Embryonen betrachtend wurden aus 65 Fällen im Jahr 2017 mit 76,92 Prozent bzw. 50/65 Fälle seitens Fonds finanziell gestützt und in der öffentlichen Statistik dokumentiert sowie 23,08 Prozent bzw. 15/65 Behandlungen gänzlich aus eigener Hand finanziert.

### 3.2 Behandlungsübersicht

Die im Jahr 2017 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz durchgeführten 220 Behandlungen lassen sich in 155 Follikelpunktionen sowie 65 Transfers von kryokonservierten Embryonen unterteilen.

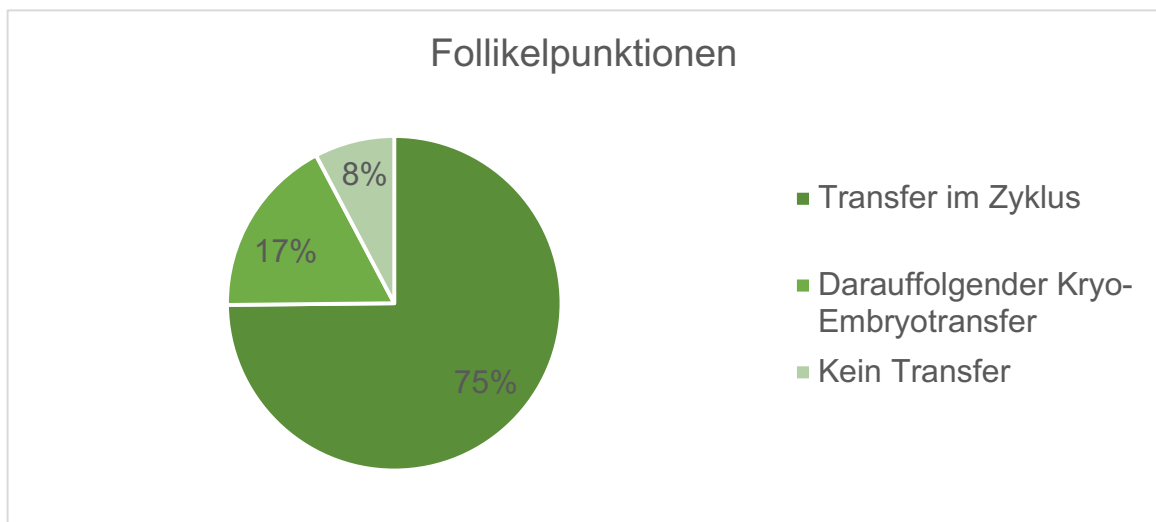


Abbildung 7 - Aufteilung Follikelpunktionen

Im Rahmen der 155 Follikelpunktionen wurde bei 116/155 Behandlungen (75 Prozent) der Embryotransfer sogleich im selbigen Behandlungszyklus durchgeführt. 12/155 Behandlungen (8 Prozent) wurden ohne folgenden Embryotransfer nach stattgehabter Follikelpunktion beendet. Weitere 27/155 Behandlungen (17 Prozent) wurden nach der Follikelpunktion unterbrochen und ein Transfer kryokonservierter Embryonen in einem darauffolgenden oder späteren Zyklus veranlasst.

Die 65 durchgeführten Behandlungen mit kryokonservierten Embryonen lassen sich somit in 27/65 (44 Prozent) unmittelbar auf eine Follikelpunktion im vorhergehenden Zyklus folgende Transfers sowie 15/65 (19 Prozent) zusätzliche, zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte Versuche mit ebenso 2017 gewonnenen und kryokonservierten Embryonen unterteilen. Weitere 23/65 Behandlungen (37 Prozent) wurden mit vor dem Jahr 2017 gewonnenen und kryokonservierten Embryonen durchgeführt.

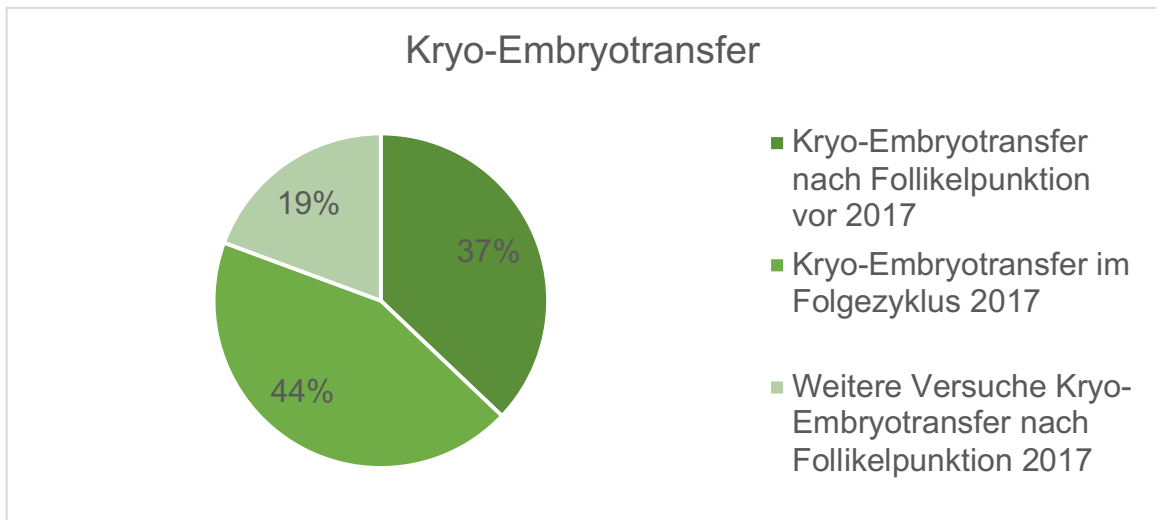


Abbildung 8 - Aufteilung Transfer kryokonservierter Embryonen

### 3.2.1 Befruchtungsart

Die 2017 nach erfolgter Follikelpunktion geplanten Befruchtungen am Universitätsklinikum Graz können in 90/155 (58,06 Prozent) IVF- sowie 65/155 ICSI-Behandlungen (41,94 Prozent) aufgeteilt werden, wobei es in einem Fall 1/155 (0,65 Prozent) mangels gewonnener Oozyten zu keiner Fortführung der Behandlung kam (s. unten). Dem gegenüber stehen 25,4 Prozent an IVF- und 74,6 Prozent an ICSI-Behandlungen österreichweit lt. öffentlichem IVF-Register. (3)

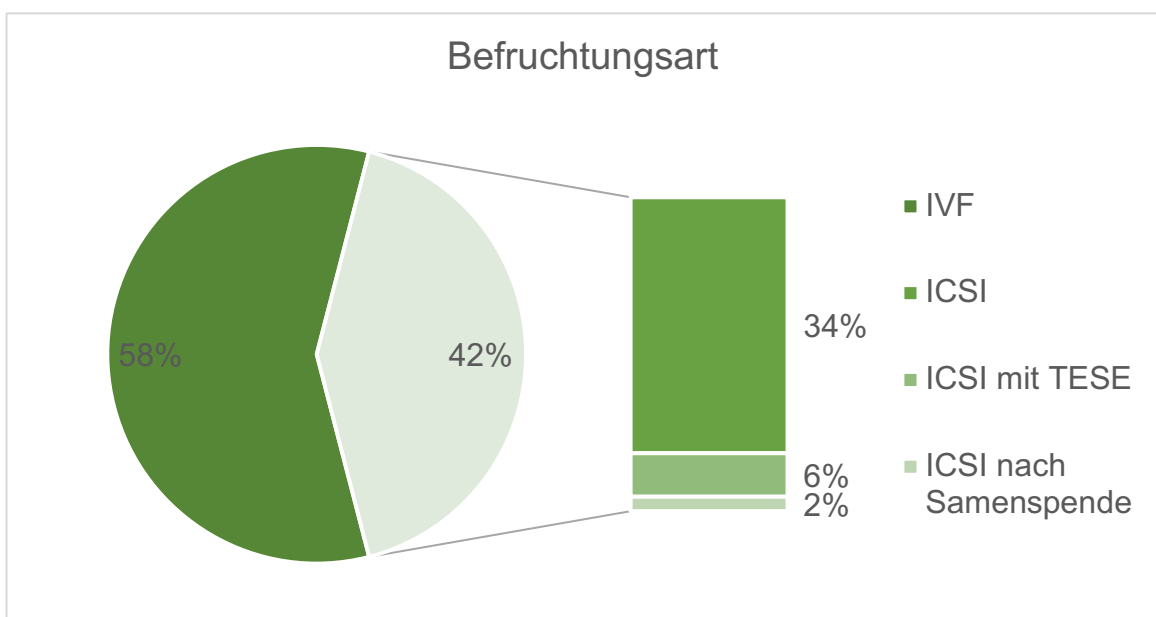


Abbildung 9 - Aufteilung IVF und ICSI

9/155 (5,81 Prozent) ICSI-Befruchtungen wurden mittels durch TESE gewonnenem Samen sowie 3/155 (1,94 Prozent) mit Spendersamen durchgeführt, wobei Letzterer mitunter bei einem gleichgeschlechtlichen Paar ohne andrologische Indikation Anwendung fand. Kinderwunschbehandlungen durch mittels MESA gewonnenem Samen wurden nicht durchgeführt.

In Bezug auf die Befruchtungsart spielen insbesondere das Alter sowie die womöglich vorliegende fertilitätslimitierende Indikation des Partners bzw. Samenspenders eine tragende Rolle, da die ICSI vor allem bei reduzierter Samenqualität bzw. -quantität Anwendung findet. Interessanterweise finden sich jedoch die häufigsten ICSI-Behandlungen mit 25/41 Anwendungen (61 Prozent) in der Altersgruppe der 31- bis 35-jährigen Partner, in den älteren Vergleichsgruppen dominiert die Befruchtung mittels IVF.

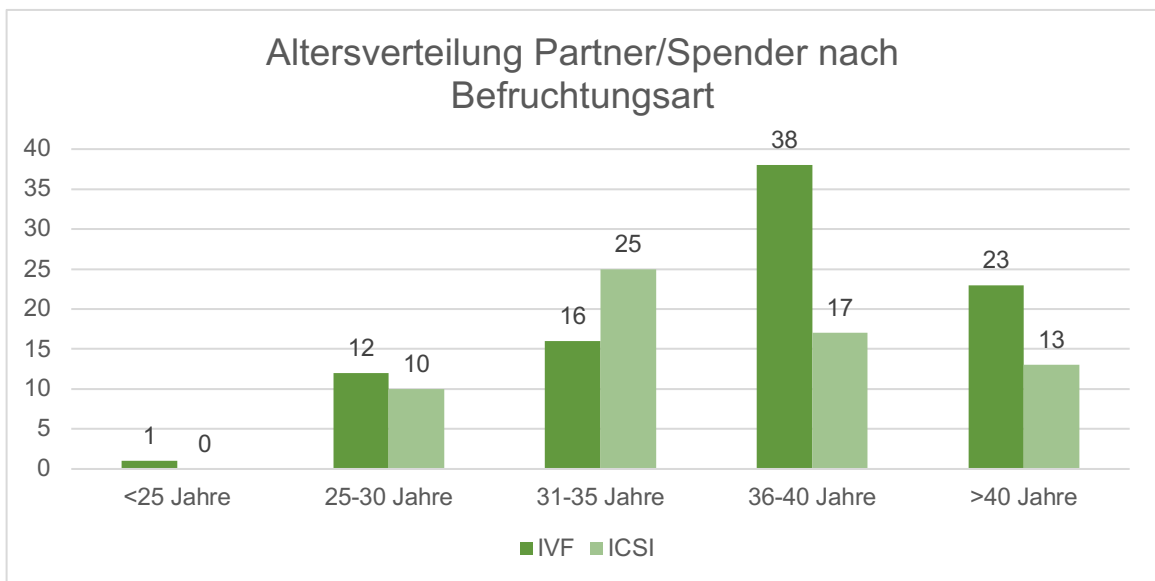


Abbildung 10 - Altersverteilung IVF bzw. ICSI nach Partner/Spender

Bei den durchgeführten Behandlungen mittels kryokonservierter Embryonen fand in 36/65 Fällen (55,38 Prozent) deren Befruchtung mittels IVF und in 29/65 Fällen (44,62 Prozent) mittels ICSI statt.

### 3.2.2 Stimulationstherapie

Von den analysierten 155 Follikelpunktionen folgten insgesamt 116/155 (74,84 Prozent) auf eine vorhergehende ovarielle Hyperstimulation in Kombination mit

einer Downregulation mittels GnRH-Agonisten sowie 38/155 (24,52 Prozent) auf eine Stimulation kombiniert mit Downregulation durch GnRH-Antagonisten. 1/155 (0,65 Prozent) Behandlung wurde im natürlichen Zyklus ohne jegliche Stimulantien bzw. Downregulation absolviert.

Zur Stimulation wurde in 58/155 Fällen (40,00 Prozent) rFSH, in 92/155 Fällen (59,36 Prozent) HMG und in 4/155 Fällen (2,58 Prozent) eine Kombination beider Hormone angewandt. Dabei wurden die Stimulationen mit vorhergehender GnRH-Agonisten-Downregulation zu 83/116 (72,81 Prozent) mit HMG durchgeführt und jene mit Antagonisten-Protokoll zu 29/38 (72,50 Prozent) mittels rFSH stimuliert.

Die Ovulation wurde bei 149/155 (96,13 Prozent) der Stimulationen durch HCG ausgelöst. 5/155 (3,23 Prozent) der Behandlungen wurden durch einen GnRH-Agonisten getriggert, die natürliche Stimulation 1/155 wurde ohne Ovulationsinduktion bis zur Follikelpunktion fortgeführt.

### **3.2.3 Follikelpunktionen und aspirierte Oozyten**

Im Rahmen der 155 Follikelpunktionen wurden im Mittel 9,25 Oozyten gewonnen, womit das Universitätsklinikum Graz nahezu exakt im österreichischen Referenzbereich mit 9,3 Oozyten liegt. Betrachtet man die Zahl durchschnittlich gewonnener Oozyten in Bezug auf die angewandten Stimulationsverfahren, so ergibt sich für jene mit GnRH-Agonisten-Downregulation ein Mittel von 8,47 und für die Protokolle unter Verwendung von Antagonisten ein solches von 11,68. Bei Stimulationen mittels HMG wurden im Schnitt 7,13 Oozyten aspiriert, mit vorhergehender rFSH-Stimulation 12,44 Oozyten, was wiederum mit den höheren Ergebnissen der mittels Antagonisten durchgeführten Behandlungen einhergeht. (3)

### **3.2.4 Embryonenanzahl und -transfer**

Im Mittel konnten 5,15 befruchtete Embryonen im Behandlungsverlauf der 155 Follikelpunktionen gewonnen werden. Bei durchschnittlich 2,23 kam es jedoch zu einer Arretierung vor Transfer bzw. Kryokonservierung. 1,76 Embryonen wurden im Schnitt kryokonserviert und 1,17 durchschnittlich transferiert.

In 39/155 (25,16 Prozent) Fällen kam es zu keinem Embryotransfer nach stattgehabter Follikelpunktion (s. folgendes Kapitel Behandlungsabbrüche). 52/155 Behandlungen (33,55 Prozent) wurden mit dem Transfer von einem Embryo, 63/155 mit dem Transfer von zwei Embryonen (40,65 Prozent) sowie 1/155 Fall (0,65 Prozent) mit dem Transfer von drei Embryonen fortgeführt. 32/52 (61,54 Prozent) der singulären Embryotransfers erfolgten mit Blastozysten am Tag fünf nach Befruchtung. Im Falle der 65 durchgeführten Transfers kryokonservierter Embryonen wurden 36/65 singuläre (55,38 Prozent) und in 29/65 Fällen (44,62 Prozent) zwei kryokonservierte Blastozysten transferiert.

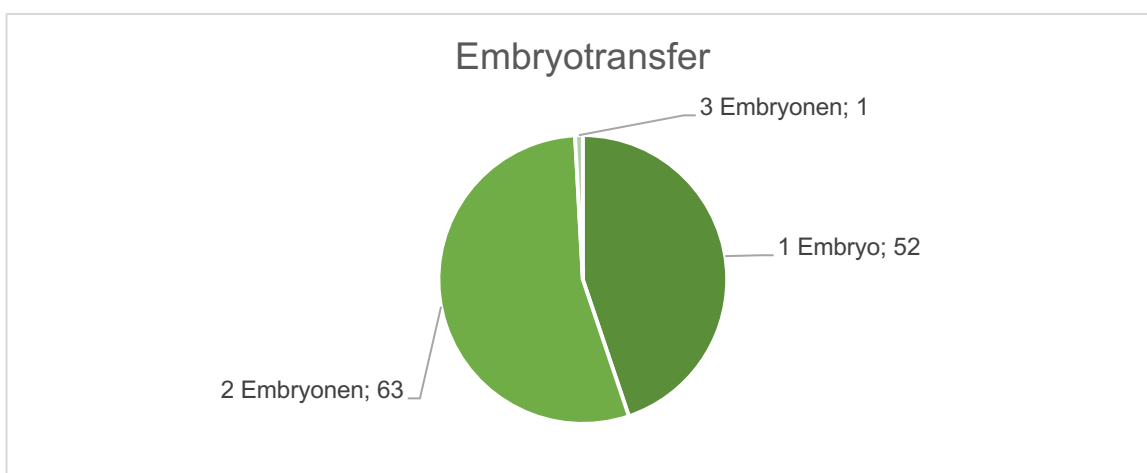


Abbildung 11 - Anzahl transferierter Embryonen

In Bezug auf die 155 durchgeführten Follikelpunktionen ergibt dies eine durchschnittliche Rate von 1,17 transferierten Embryonen pro Follikelpunktion, welche sogar etwas unter dem österreichischen Durchschnitt im IVF-Register von 1,5 liegt. Berücksichtigt man zusätzlich die durchschnittlich 1,45 transferierten Embryonen in Bezug auf die 65 Behandlungen mittels Kryo-Embryotransfer, so kommt man auf einen Gesamtdurchschnitt von 1,31 Embryonen pro Behandlung im Jahr 2017. Dies entspricht wiederum 88/220 (39,99 Prozent) singulär transferierten Embryonen im Jahr 2017. (3)

Betrachtet man bei den 155 durchgeführten Follikelpunktionen neben der Anzahl transferierter Embryonen den Zeitpunkt des Transfers in Bezug auf die Befruchtung, so erfolgten 13/155 (8,39 Prozent) am Tag 2 nach Befruchtung, 55/155 (35,48 Prozent) am Tag 3 und 48/155 (30,97 Prozent) am Tag 5 im Blastozystenstadium. Bei 12/155 Behandlungen (7,74 Prozent) erfolgte kein Transfer, 27/155 (17,42

Prozent) wurden aufgrund eines Abbruchs kryokonserviert und in einem darauffolgenden Zyklus transferiert. Bei insgesamt 32/155 Behandlungen wurde ein singulärer Blastozysten transfer am Tag fünf durchgeführt.

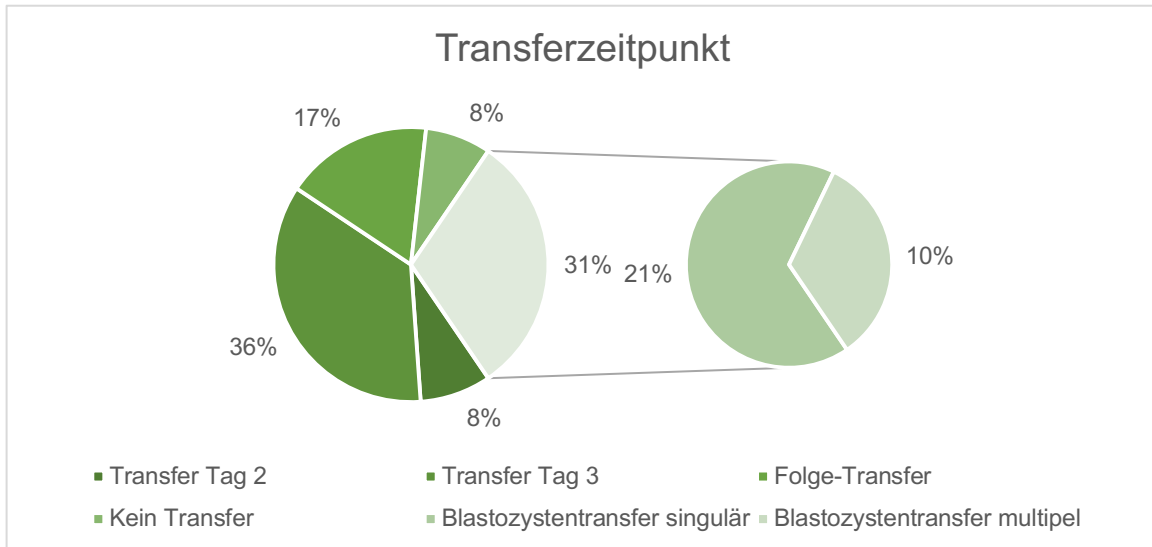


Abbildung 12 - Zeitpunkt des Embryotransfers

### 3.2.5 Kryokonservierung und Kryo-Embryotransfer

Bei 53/155 (29 Prozent) der Follikelpunktionen konnten überzählige Embryonen kryokonserviert werden. Im Verlauf von 29/155 Behandlungen kam es aufgrund eines Abbruchs nach Punktion ebenfalls zur Kryokonservierung von Embryonen. Durchschnittlich wurden pro Behandlungszyklus 1,76 Embryonen kryokonserviert.

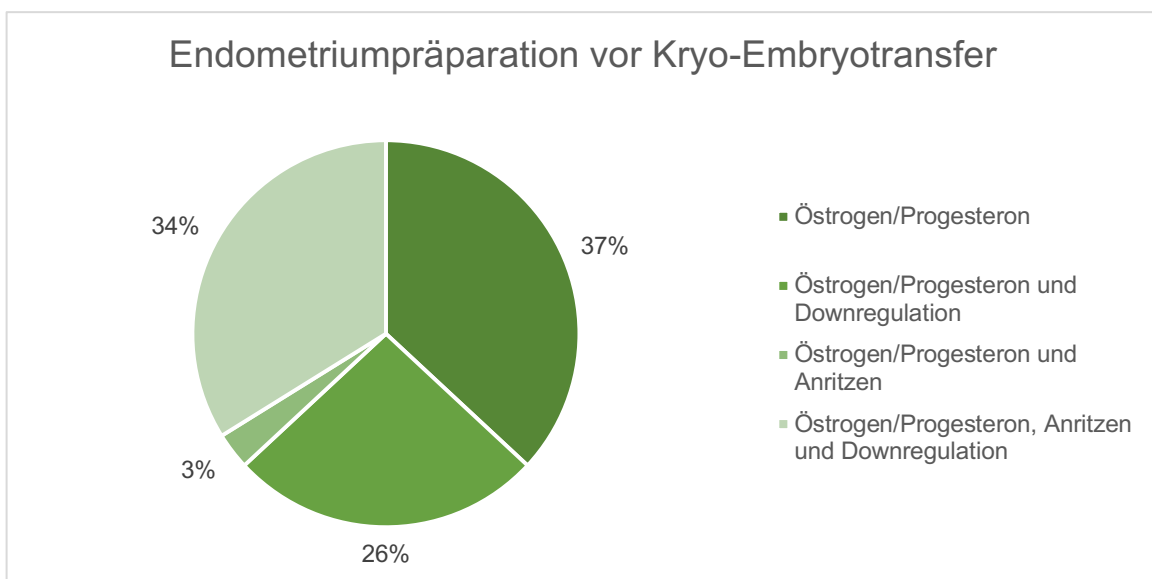


Abbildung 13 - Methode der Endometriumstimulation

Die Vorbereitung des Endometriums für den Transfer kryokonservierter Embryonen erfolgte bei allen 65 Behandlungen mittels Östrogen und der zyklusgerechten Gabe von Progesteron. In 24/65 Fällen bzw. 36,92 Prozent wurde ausschließlich diese Form der Endometriumpräparation gewählt. In 17/65 Behandlungszyklen bzw. 26,15 Prozent wurde diese durch eine Downregulation mittels GnRH-Agonisten ergänzt, in weiteren 2/65 Behandlungen bzw. 3,06 Prozent wiederum mittels Anritzen des Endometriums. 22/65 Behandlungen bzw. 33,85 Prozent wurde mit einer Kombination aus allen drei Verfahren, durchgeführt.

### 3.2.6 Behandlungsabbrüche

Im Rahmen der 2017 durchgeführten 155 Follikelpunktionen kam es bei 39/155 Behandlungen bzw. 25,16 Prozent zum Abbruch nach eben dieser, Abbrüche vor der Follikelpunktionen oder im Rahmen von Kryo-Embryotransfers wurden keine registriert. Die Abbrüche nach Punktion unterteilten sich in 17/39 ovarielle Hyperstimulationssyndrome, 5/39 ausbleibende Fertilisierungen gewonnener Oozyten, 1/39 Punktion ohne Ertrag von Oozyten, 9/39 mangelhafter Endometriumreaktionen, 4/39 vier arretierte Embryonen, sowie 3/39 vorliegende mechanischer Hindernisse in Hinblick auf einen Embryotransfer.

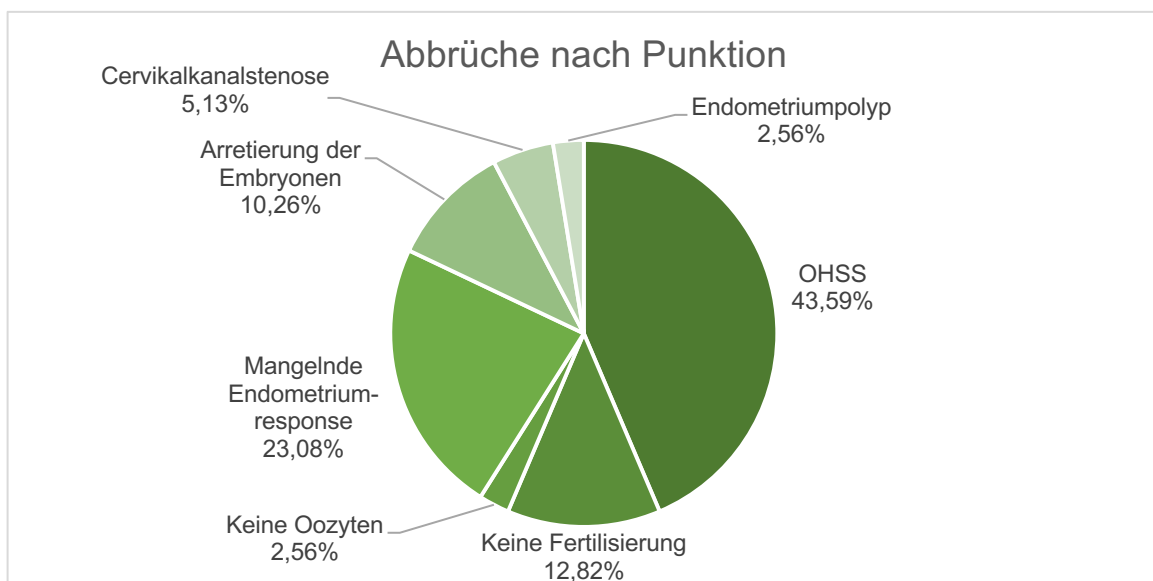


Abbildung 14 - Verteilung Behandlungsabbrüche

Im österreichweiten Vergleich wurden lediglich 15,4 Prozent aller Behandlungen abgebrochen. 2,4 Prozent umfassten dabei Abbrüche vor geplanten Follikelpunktionen, 12,8 Prozent danach, 0,2 Prozent Versuche mit kryokonservierten Embryonen. In 44,6 Prozent der Fälle lag analog zu den lokalen Daten ein ovariell Hyperstimulationssyndrom vor und bei 14,7 Prozent eine ausbleibende Fertilisierung. 14,5 Prozent zeigten eine mangelnde Endometriumstimulation, in 8,7 Prozent kam es zu einer Arretierung der Embryonalentwicklung, in 10 Prozent fehlten Oozyten und in 7,5 Prozent der Fälle lagen sonstige Abbruchgründe vor. (3)

### **3.3 Schwangerschafts- und Erfolgsraten**

Die Erfolgsraten reproduktionsmedizinischer Verfahren betreffend wird zumeist Bezug auf das Vorliegen einer klinischen Schwangerschaft oder Lebendgeburt genommen. Dabei wird erstere über eine positive, sonographisch validierte Herzaktion im Rahmen der 5. Schwangerschaftswoche definiert. Im Folgenden werden diese Erfolgsparameter der 2017 am hiesigen Klinikum durchgeführten Follikelpunktionen sowie unmittelbar auf diese folgenden, direkten Embryotransfers ausgewertet. Aufgrund des Schwerpunkts der vorliegenden Arbeit hinsichtlich Kryokonservierung werden entsprechende Behandlungen separat in Kapitel 3.5 thematisiert und analysiert. (10,13)

#### **3.3.1 Erfolgsraten per Follikelpunktion**

Bezogen auf die am Universitätsklinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz im Jahr 2017 durchgeführten 155 Follikelpunktionen konnten 63/155 klinische Schwangerschaften, entsprechend 40,65 Prozent, unter Berücksichtigung gegebenenfalls vorliegender Folge-Kryo-Embryotransfers, erzielt werden. Umgelegt auf die 50/155 erreichten Lebendgeburten (inklusive jene mit Folgetransfers) ergibt dies eine Baby-Take-Home-Rate von 32,26 Prozent, womit die hiesige Klinik im Jahr 2017 deutlich über dem österreichischen Durchschnitt von 26,3 Prozent lag und angewandte Behandlungsverfahren suffizient angewandt werden. (3)

Betrachtet man die vorliegenden Ergebnisse näher, so ergibt sich in Bezug auf die Befruchtungsart eine Aufteilung der klinischen Schwangerschaften auf 39/90 bzw. 43,33 Prozent bei den IVF-Behandlungen sowie 24/65 (36,92 Prozent) bei den ICSI-Behandlungen. Entsprechende Verteilung bleibt bei Analyse der auf die Befruchtungsart bezogenen Geburtenraten aufrecht, 32/90 Lebendgeburten (35,56 Prozent) der IVF-Behandlungen sowie 18/65 (27,69 Prozent) der ICSI-Behandlungen führten zu einer Lebendgeburt.

Im Altersvergleich zeigte sich insbesondere bei den Patientinnen im Alter von 31 bis 35 Jahren eine hohe klinische Schwangerschaftsrate mit 25/46 (54,35 Prozent)

sowie 22/46 Lebendgeburten (47,83 Prozent). Bei den über Vierzigjährigen sowie bei den Patientinnen unter 25 Jahren konnte hingegen jeweils nur eine klinische Schwangerschaftsrate von 25 Prozent erreicht werden, wobei in der Gruppe der über Vierzigjährigen beide Schwangerschaften in einer verhaltenen Fehlgeburt endeten. Die Ergebnisse weiterer Altersgruppen sowie Vergleichswerte des österreichischen IVF-Registers sind folgender Grafik zu entnehmen. (3)

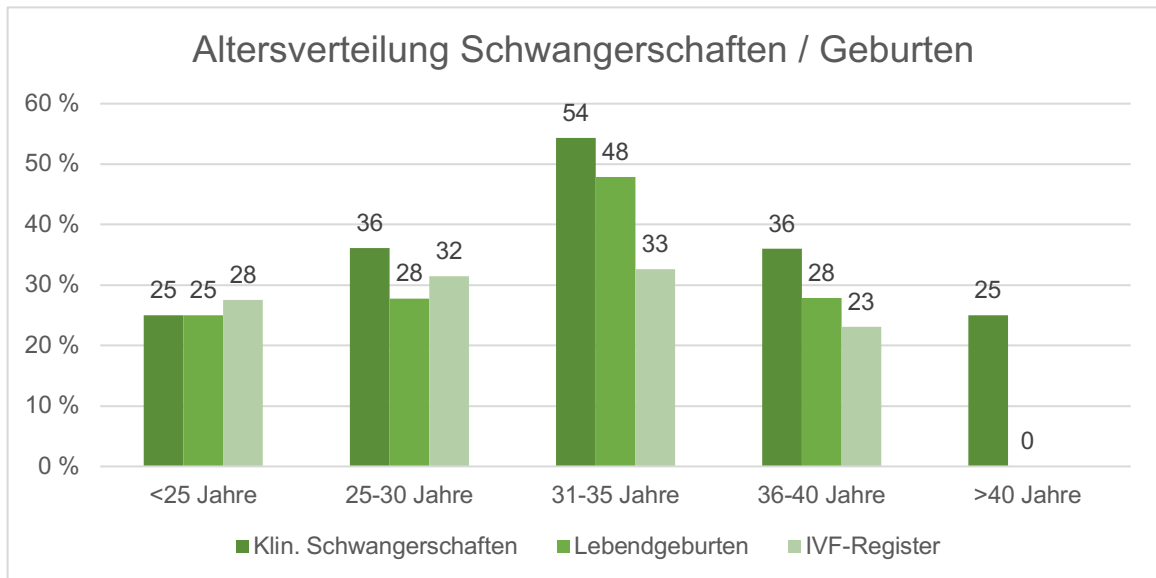


Abbildung 15 - Altersverteilung klinischer Schwangerschaften und Geburten (3)

Auf einen Vergleich der Stimulationsprotokolle sowie Stimulantien wird im Rahmen dieser Arbeit mangels Relevanz in Hinblick auf die Schwangerschaftsraten, ausgenommen bei klinischer Indikation für z.B. ein Antagonistenprotokoll bei polyzystischen Ovarien, verzichtet.

### 3.3.2 Erfolgsraten per Embryotransfer

Betrachtet man nun die Ergebnisse der insgesamt 116/155 unmittelbar auf die Follikelpunktion folgend durchgeführten Transfers, so ergibt sich mit 52/116 erreichten klinischen Schwangerschaften eine Rate von 44,83 Prozent. Daraus kam es in 41/116 Fällen zu Lebendgeburten, was wiederum 35,35 Prozent entspricht.

Insbesondere die 48/116 durchgeführten Transfers von Blastozysten am Tag 5 (41,38 Prozent) bestätigten sich in den Resultaten als effektivste Methode des frischen Transfers mit einer klinischen Schwangerschaftsrate von 58,33 Prozent

und einer Lebendgeburtenrate von 45,83 Prozent. Vergleichsweise wurden national 71,1 Prozent Blastozysten transferiert mit einer Schwangerschaftsrate von 37,8 Prozent. Die weiteren Ergebnisse sind folgender Grafik zu entnehmen.

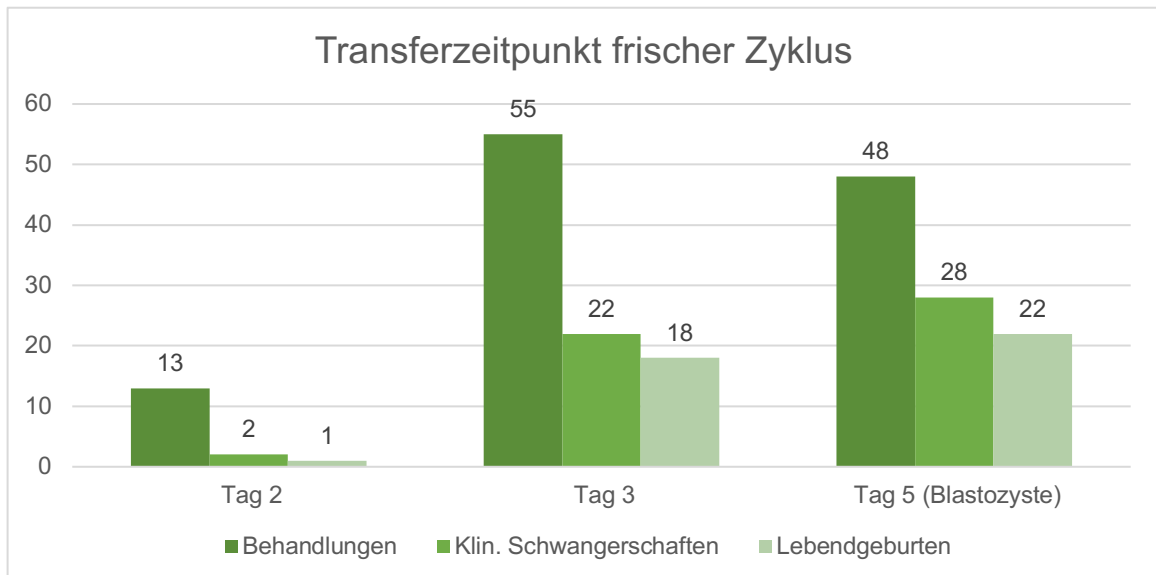


Abbildung 16 - Zeitpunkt Embryotransfer im frischen Zyklus

In Bezug auf die Anzahl transferierter Embryonen je Transfer ergibt sich für die unmittelbar im selbigen Zyklus durchgeführten 116 Behandlungen im Jahr 2017 die beste Rate klinischer Schwangerschaft mit 30/63 (47,62 Prozent) für die dualen Embryotransfers, welche mit 35,7 Prozent ebenfalls bei den im IVF-Register hinterlegten Behandlungen an erster Stelle standen. Singuläre Transfers erreichten eine Schwangerschaftsrate von 21/52 (40,38 Prozent), im IVF-Register 33,8 Prozent. Zu Lebendgeburten kam es bei den singulären Transfers in 17/52 (32,69 Prozent) und bei den dualen Transfers in 24/63 (38,10 Prozent). Behandlungen mit drei Embryonen gab es lediglich in einem Fall, bei welchem es zwar zu einer klinischen Schwangerschaft aber zu keiner Geburt kam. (3)

Im Rahmen der Analyse der Anzahl transferierter Embryonen zeigt sich jedoch erstaunlicherweise auch, dass der singuläre Blastozystentransfer mit 62,50 (20/32) prozentiger klinischer Schwangerschaftsrate sowie fünfzigprozentiger (16/32) Lebendgeburtenrate dem Transfer multipler Blastozysten mit 8/16 (50 Prozent) bzw. 6/16 (37,50 Prozent) klar überlegen ist, womit für die Transfers am Tag zwei bzw. drei maßgeblich schlechtere Werte für singuläre als multiple Transfers zu erahnen sind.

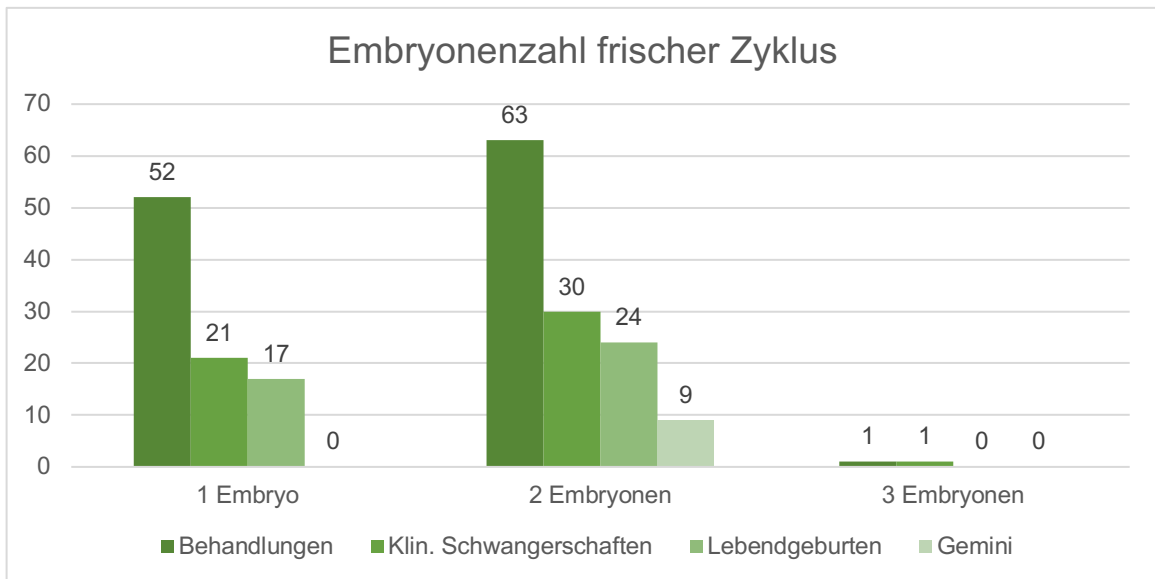


Abbildung 17 - Anzahl frisch transferierter Embryonen

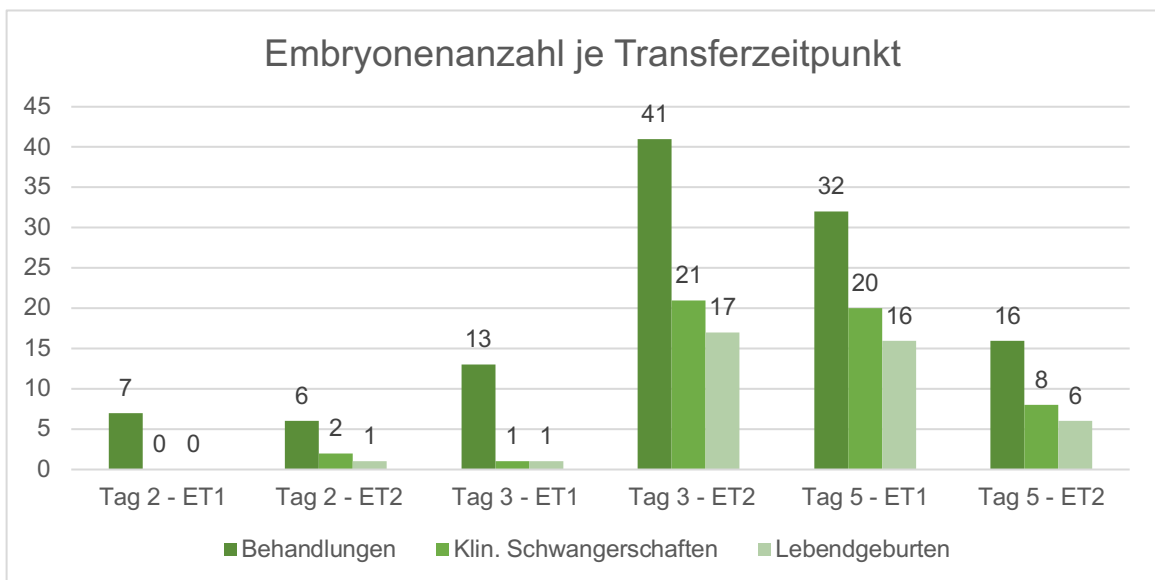


Abbildung 18 - Anzahl Embryonen je Transferzeitpunkt

Zu Geminischwangerschaften kam es bei 9/116 (7,76 Prozent) durchgeführten frischen Embryotransfers, wobei es sich dabei ausschließlich um dichoriale Zwillingschwangerschaften nach dualen Embryotransfer handelt. Es kam zu keiner Drillingsschwangerschaft. Im IVF-Register wurden im Vergleich 9,7 Prozent Zwillings- und 0,4 Prozent Drillingsschwangerschaften dokumentiert. (3)

Bei 12/155 (7,74 Prozent) Follikelpunktionen kam es zu keinem Embryotransfer, in 27/155 Fällen zu einem Folgetransfer mit kryokonservierten Embryonen aufgrund eines Abbruchs nach Follikelpunktion. Die Ergebnisse der Folgetransfers werden

gemeinsam mit den Transfers kryokonservierter, überzähliger Embryonen im Kapitel 3.5. ausgewertet und näher beleuchtet.

### **3.3.3 Erfolgsraten der Kryo-Embryotransfers**

Von dem im Jahr 2017 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz durchgeführten 65 Transfers kryokonservierter Embryonen fanden 27/65 (41,54 Prozent) im Rahmen einer Folgebehandlung aufgrund der Notwendigkeit eines Abbruchs nach Follikelpunktion sowie 38/65 (58,46 Prozent) mit überzähligen, nicht in einem unmittelbar vorhergehenden Zyklus gewonnenen und kryokonservierten Embryonen statt.

Dabei kam es zu 27/65 klinischen Schwangerschaften (41,54 Prozent) und darauffolgend 21/65 Lebendgeburten (32,31 Prozent Baby-Take-Home-Rate). 5/27 Schwangerschaften endeten aufgrund eines verhaltenen Aborts, eine aufgrund einer Extrauterin gravidität. Vergleicht man diese Werte mit dem österreichischen IVF-Register, so liegt die hiesige Klinik deutlich über dem dort verzeichneten Wert 33,2 Prozent klinischer Schwangerschaften bei Behandlungen mit kryokonservierten Embryonen. (3)

In Bezug auf die Anzahl transferierter Embryonen wurden bei 36/65 Behandlungen (55,38 Prozent) ein kryokonservierter Embryo und bei 29/65 Behandlungen (44,62 Prozent) zwei kryokonservierte Embryonen transferiert. Bei den singulären Transfers kam es zu 15/36 klinischen Schwangerschaften (41,67 Prozent) und 12/36 (33,33 Prozent) Lebendgeburten, bei den dualen Transfers zu 12/29 Schwangerschaften (41,38 Prozent) und schlussendlich 9 Lebendgeburten (31,03 Prozent). Es konnten drei Geminischwangerschaften (10,34 Prozent der dualen Embryotransfers, 4,62 Prozent aller Kryo-Embryotransfers) verzeichnet werden.

Betrachtet man die Erfolgsraten in Zusammenhang mit dem jeweiligen Prozedere zur Endometriumpräparation, so wurden sämtliche Behandlungen und damit auch 100 Prozent der erreichten Schwangerschaften und Lebendgeburten nach Kryo-Embryotransfer mittels einer Kombination von Östrogen und zeitlich versetztem Progesteron vorbereitet. In 24/65 Fällen (36,92 Prozent) wurde ausschließlich

dieses Verfahren zur Stimulation des Endometriums angewandt, wobei sich eine klinische Schwangerschaftsrate von 33,33 Prozent und eine Lebendgeburtenrate von 20,83 Prozent ergibt. Die besten Ergebnisse lieferte die Kombination dieses Verfahrens mit einer vorhergehenden Downregulation, wobei von 17/65 Behandlungen (26,15 Prozent) 10/17 in einer klinischen Schwangerschaft (58,82 Prozent) und daraus wiederum 9/17 in einer Lebendgeburt (52,94 Prozent) endeten. Weitere Ergebnisse können der folgenden Grafik entnommen werden.

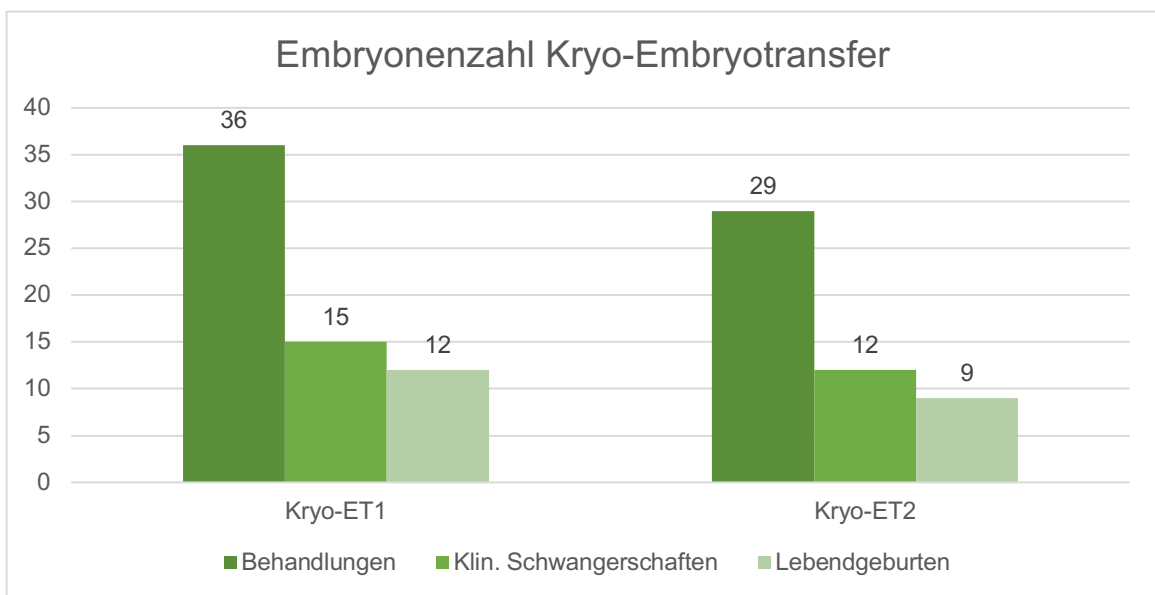


Abbildung 19 - Erfolgsraten je Anzahl Kryo-Embryotransfers

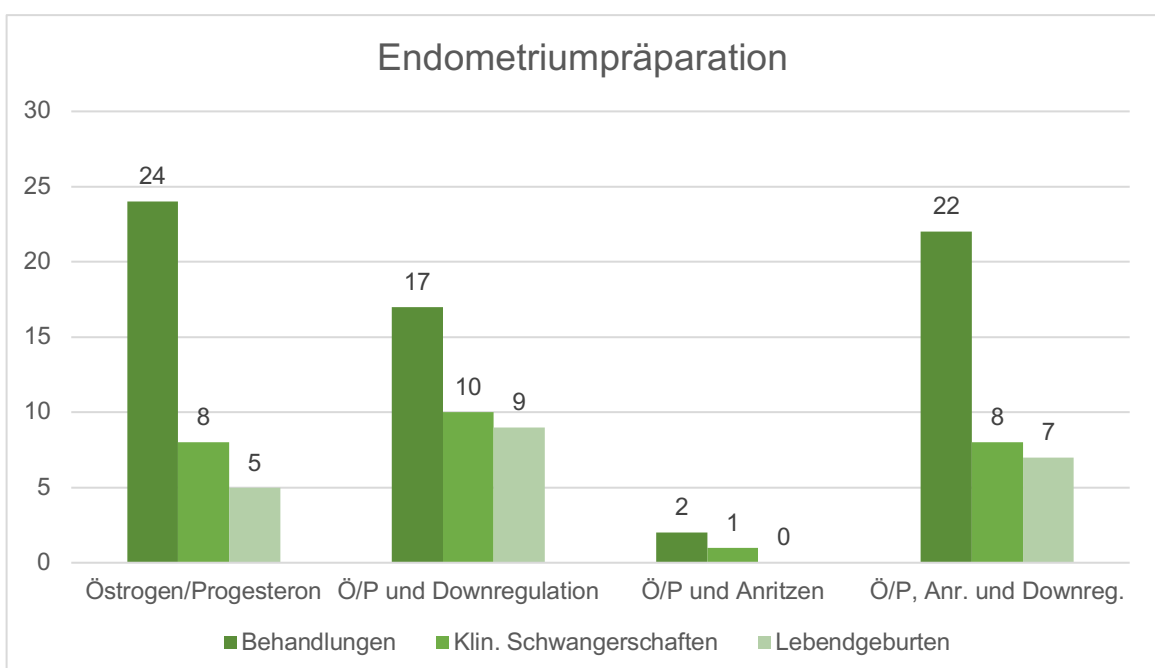


Abbildung 20 - Verteilung der Erfolgsraten nach Endometriumstimulation

### **3.3.4 Aborte und Schwangerschaftsabbrüche**

Von den 155 durchgeführten Follikelpunktionen kam es inklusive jener Behandlungszyklen mit Folgetransfer zu 63 klinischen Schwangerschaften, wovon wiederum 50/63 in Lebendgeburten endeten. Von den 13 Schwangerschaftsabbrüchen entfielen 6/13 auf verhaltene Aborte (missed abortion), 3/13 Frühaborte, 3/13 Extrauteringraviditäten und 1/13 Interruptio aus medizinischer Indikation.

### **3.4 International vergleichbare Erfolgsparameter**

Um einen internationalen Vergleich der durchgeführten Behandlungen am Universitätsklinikum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz im Jahr 2017 für PatientInnen oder weitere Studien zu ermöglichen, werden die seitens Pinborg et al. definierten Erfolgsparameter zur Berechnung herangezogen. (50)

Die Prä-In-Vitro-Phase und der damit einhergehende Stimulationserfolg lagen im Jahr 2017 bei durchschnittlich 9,25 Oozyten pro Follikelpunktion.

Die Zahl klinischer Schwangerschaften pro Transfer zur Beurteilung der In-Vitro-Phase erreichte gesamt einen Wert von 0,44. Unterteilt je nach Art des Transfers ergeben sich Werte von 0,45 für direkte Embryotransfers exklusive Folgetransfers sowie 0,42 für Transfers kryokonservierter Embryonen (inklusive der Folgetransfers, siehe Kapitel 3.5.1).

Mit 0,34 erreichten Geburten pro Transfer stellte sich die Post-In-Vitro-Phase im Jahr 2017 dar. Unterteilt man auch diesen Parameter in direkte Embryotransfers sowie solche kryokonservierter Embryonen ergeben sich Werte von 0,35 bzw. 0,32 (siehe Kapitel 3.5.1).

### 3.5 Vergleich frischer und kryokonservierter Embryonen

Stellt man die Erfolgsraten der im selbigen Zyklus wie die ovarielle Hyperstimulation durchgeführten, frischen Embryotransfers jenen der mit kryokonservierten Embryonen durchgeführten Transfers gegenüber, so weisen erstere im Durchschnitt minimal bessere Ergebnisse auf.

Hinsichtlich beider Behandlungsweisen zeigt sich jedoch je nach methodischem Vorgehen eine potentielle Überlegenheit der jeweils anderen gegenüber. Bezogen auf die im selbigen Zyklus wie die Follikelpunktion durchgeführten Transfers konnten die Erfolgsparameter unter Anwendung des Blastozystentransfers auf eine klinische Schwangerschaftsrate von 58,33 Prozent sowie Lebendgeburtenrate von 45,83 Prozent angehoben werden. Wurde bei den Transfers kryokonservierter Embryonen das Endometrium ausschließlich mittels Östrogen, Progesteron und vorhergehender Downregulation vorbereitet, so wurde auch hier in 58,82 Prozent eine Schwangerschaft und in 52,94 Prozent eine Lebendgeburt erreicht. Die Ergebnisse werden in folgender Grafik zusammengefasst.

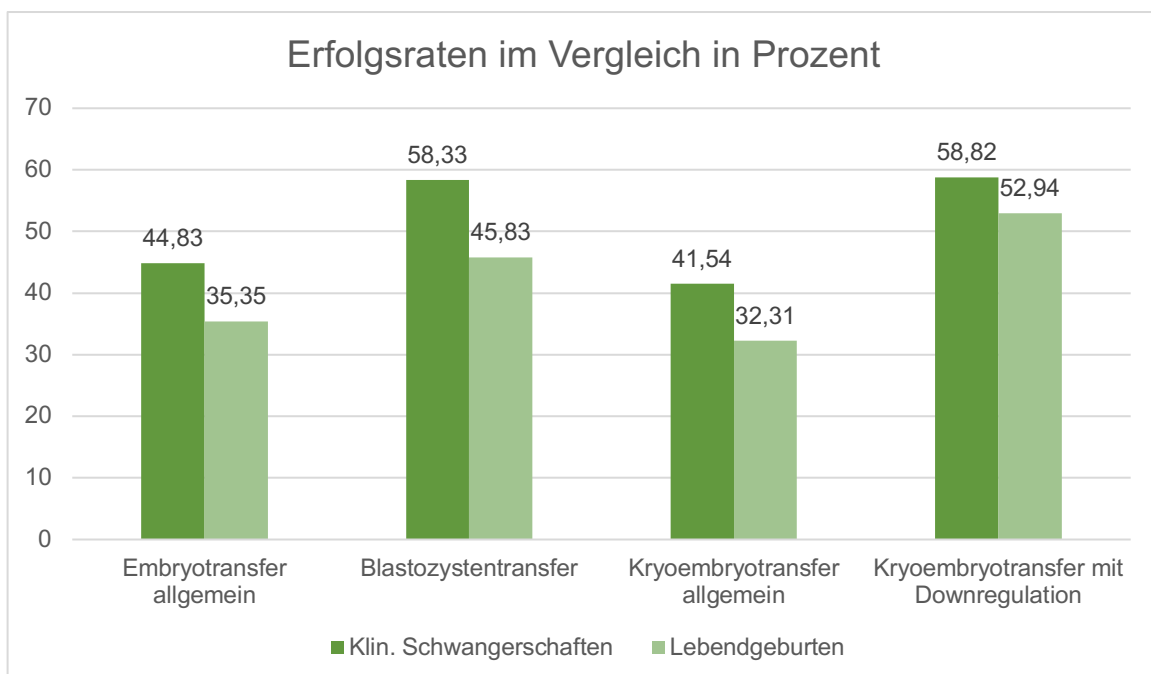


Abbildung 21 - Vergleich der Erfolgsraten bezogen auf Embryotransfers

Entsprechend dieser Ergebnisse scheint der Kryo-Embryotransfer in Kombination mit einer Endometriumpreparation mittels Östrogen, Progesteron und

Downregulation gegenüber den anderen Präparationsmethoden sowie frischen Transfers im Jahr 2017 an der hiesigen Klinik hinsichtlich klinischer Schwangerschaften geringfügig sowie betreffend der Lebendgeburten maßgeblich überlegen gewesen zu sein. Perinatale Ergebnisse und Komplikationen wurden in der vorliegenden Erhebung nicht berücksichtigt.

## 4 Diskussion

Seit der Etablierung der In-Vitro-Fertilisation im Jahr 1978 unterliegt diese nicht nur fortwährenden Versuchen der Optimierung von Methodik, Risikoprofil und Erfolgsraten sowie einem intensiven wissenschaftlichen Diskurs über Ziele und Limitationen der Entwicklungen, sondern ebenso rasant steigenden Behandlungszahlen und -bedarf. Trotz steter Fortschritte können die Maßnahmen der assistierten Reproduktionsmedizin natürliche Schwangerschaftsraten heutzutage zwar erreichen, jedoch nach wie vor im Durchschnitt nicht übertreffen und der meist erhoffte große Durchbruch lässt noch auf sich warten. Allerdings zeigen Studien, dass bei konsequenter Fortführung der Behandlungen immerhin bis zu 72 Prozent der Paare nach 6 Zyklen geholfen werden konnte. (3,4,24,26,48)

Im Allgemeinen gilt hinsichtlich Einflussfaktoren auf Erfolg und Qualität der Behandlungen zu bedenken, dass aufgrund der ovariellen Hyperstimulation und darauffolgenden künstlichen Selektion sowie späteren Unterstützung der Entwicklung auch jene Embryonen heranreifen, welche unter natürlichen Bedingungen einem frühen Selektionsprozess zu Opfer gefallen wären und somit entsprechende Faktoren limitieren. Dementsprechend sollten anstelle einer auf Erfolgseifer basierenden, weiteren quantitativen Optimierung, künftige Bemühungen verstärkt auf Qualität der Methodik sowie Prozesse und andererseits Qualität der gewonnenen Oozyten und Embryonen ausgerichtet werden, auch wenn dies ggf. leicht abfallende Erfolgsquoten bedeuten würde. (69,70)

Hinzukommend sollten Anstrengungen der modernen Reproduktionsmedizin nicht lediglich der Verfahrensoptimierung dienen, sondern insbesondere auch der reproduktiven Prävention und Gesundheitsförderung. Wie bereits in der Einleitung angeführt ist sich nur ein kleiner Bruchteil der Bevölkerung über die Limitationen der ihrer Fruchtbarkeit hinsichtlich Alter, Lebensstil und Umwelteinflüsse bewusst. Es sollten insbesondere bevölkerungsedukative Kampagnen als auch forcierte Präventionsmaßnahmen im Rahmen von z.B. Gesundheitsvorsorgeprogrammen erfolgen. (9)

Auch in Bezug auf die propagierten Erfolgsparameter müssen künftig noch maßgebliche Schritte auf internationaler als auch nationaler Ebene gesetzt werden. Eine einheitliche Definition von Standards und Erfolgsparameter die assistierten Reproduktionsmedizin betreffend ist dringend notwendig, als diese einer relativ starken Schwankungsbreite bei Handhabung und Interpretation unterliegen. So ist exemplarisch ein Vergleich dieser ohne vertiefte Analyse der Studienprotokolle kaum möglich, als bei den geläufigen Parametern nicht genau definiert ist, ob Abbrüche von Behandlungen etc. miteinbezogen werden sollen oder nicht. (25,26,50)

#### **4.1 Erfolgswerten der durchgeführten Kinderwunschbehandlungen**

Im Jahr 2017 wurden insgesamt 155 Follikelpunktionen sowie 65 Transfers kryokonservierter Embryonen bei 141 Patientinnen an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz durchgeführt. Dabei wurde im Gegensatz zu den nationalen Ergebnissen im IVF-Register mit 59 Prozent zumeist aufgrund gynäkologischer Indikationen eine Behandlung induziert, wobei hiervon zu 50 Prozent der Fälle ein Tubenfaktor vorlag. Damit einhergehenden wurden an der hiesigen Klinik 58 Prozent der Behandlungen mittels In-Vitro-Fertilisation durchgeführt, während national aufgrund höherer andrologischer Indikationsstellungen die Befruchtung mittels intrazytoplasmatischer Spermieninjektion vorne auf liegt. (3)

Hinsichtlich der allgemeinen als auch spezifisch auf die Behandlungssegmente hochgerechneten Erfolgsparameter konnten in nahezu sämtlichen Punkten Werte klinischer Schwangerschaften als auch Lebendgeburten über dem nationalen Durchschnitt erreicht werden. Insbesondere beim Transfer von Blastozysten am Tag fünf konnten diese maßgeblich übertroffen werden (58,33 Prozent Schwangerschaftsrate, 45,83 Prozent Lebendgeburtenrate), obwohl die Anzahl durchgeführter Blastozystentransfers mit 30,97 Prozent aktuell noch weit unter dem österreichischen Schnitt liegt. Es scheint vor allem eine zeitlich optimierte Embryo-Uterus-Balance eine zentrale Rolle zu spielen. Analysiert man die durchgeführten Blastozystentransfers in Bezug auf die Anzahl der Embryonen, so erreicht der singuläre Blastozystentransfer sogar eine Lebendgeburtenrate von 50 Prozent

(62,50 Prozent Schwangerschaftsrate). Aus letzteren besonders positiven Ergebnissen der singulären Blastozystentransfers kann wiederum eine vermeintlich schlechte Implantationsrate singulärer Transfers am Tag zwei bzw. drei gefolgert werden, da die durchschnittlichen Werte einiges unter jenen der Blastozystentransfers angesiedelt sind. (3)

Betrachtet man nun die seitens Pinborg et al. als mögliche internationale Vergleichsparameter propagierten Werte, so konnten im Jahr 2017 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz 9,25 Oozyten pro Follikelpunktion aspiriert sowie 44 Prozent klinische Schwangerschaften und 34 Prozent an Lebendgeburten pro Embryotransfer erreicht werden, womit man auch im internationalen Vergleich sehr gute Ergebnisse erzielt hat. (26,50)

## **4.2 Vergleich der Versuche mittels kryokonservierter Embryonen**

Ein besonderer Fokus der vorliegenden Arbeit liegt auf dem Vergleich der Erfolgsraten von Embryotransfers mittels frischer gegenüber solcher vitrifizierter bzw. kryokonservierter Embryonen.

Im Jahr 2017 konnten an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz im Schnitt 1,76 Embryonen kryokonserviert werden. Hinsichtlich der Erfolgsquoten wurden im allgemeinen Durchschnitt bei den 65 durchgeführten Kryo-Embryotransfers mit 41,5 Prozent klinischer Schwangerschaftsrate sowie 32,3 Prozent Lebendgeburtenrate nahezu idente Werte zu den Transfers frischer Embryonen erreicht, welche ebenso über dem nationalen Durchschnitt liegen. Zwischen den singulären und dualen Transfers kryokonservierter Embryonen konnte kein Unterschied festgestellt werden. (3)

Da Behandlungen mit kryokonservierten Embryonen jenen mit frischen Embryonen in nichts nachstehen, diese jedoch im Durchschnitt auch nicht übertreffen, kann aktuell noch keine verallgemeinerte Empfehlung für eine in der Literatur teils propagierte „Freeze-All“ Strategie ausgesprochen werden. Stattdessen empfiehlt sich eine individualisierte Behandlung im Sinne eines segmentierten Vorgehens als Standard für Patientinnen mit hoher Ansprechrate auf die ovarielle Stimulation,

insbesondere in Kombination mit einem Antagonistenprotokoll. Ein exakter Vergleich der vorliegenden Werte in Hinblick auf eine generelle „Freeze-All“-Strategie ist jedoch schwierig, da immerhin 59 Prozent der durchgeführten Behandlungen mit überzähligen kryokonservierten Embryonen, welche somit initial frisch transferierten Embryonen morphologisch nachgereiht wurden, erfolgten und diese somit womöglich ins Negative hin verfälscht sind. (61,63)

Zusätzlich sollte ganz im Interesse aktueller Bemühungen hin zur Vermeidung von Mehrlingsschwangerschaften und der damit einhergehenden Risiken diskutiert werden, ob Empfehlungen hinsichtlich der Anzahl zu transferierender Embryonen nicht weiter in Richtung eines generellen elektiven singulären Transfers angepasst werden. Aufgrund der generell gleichwertigen Erfolgsquoten zwischen beiden Verfahren, der überaus überzeugenden Performance des Blastozystentransfers und der gleichzeitigen Möglichkeit zur Erhöhung kumulativer Erfolgsparameter wären Verschlechterungen im Vergleich zu Transfers multipler Embryonen nicht zu erwarten. Ergänzend könnten so auch finanzielle als auch physische und psychische Strapazen für die Patientinnen reduziert werden. (56,62)

In Bezug auf eine womöglich generelle Anwendung der segmentierten „Freeze-All“-Strategie zur Optimierung der Embryo-Endometrium-Synchronität sollten weitere Untersuchungen insbesondere der endometrialen Präparation gewidmet werden. In der vorliegenden Kohorte konnten durch die Kombination der hormonellen Endometriumstimulation mittels Östrogen und folgend Progesteron gemeinsam mit einer Downregulation mittels GnRH-Agonist sehr gute Lebendgeburtenraten von über 50 Prozent erreicht werden. Gleichzeitig sollten im Rahmen dieser Untersuchungen jedoch auch endometriale Faktoren in Hinblick auf die gehäufte Inzidenz von Makrosomie und schwangerschaftsbedingtem Hypertonus bei Kryo-Embryotransfers (trotz allgemein besserer perinataler Ergebnisse im Vergleich zum frischen Transfer nach IVF) analysiert werden. (39,68)

## Literaturverzeichnis

1. Weyerstahl T, Stauber M. Gynäkologie und Geburtshilfe. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013.
2. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: Potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1506–12.
3. Kern R. IVF-Register Jahresbericht 2017 [Internet]. Wien: Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz; 2018 [cited 2018 Aug 5]. Available from: [https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/3/5/5/CH1094/CMS1340806672582/ivf-fonds,\\_jahresbericht\\_2017\\_.pdf](https://www.bmgf.gv.at/cms/home/attachments/3/5/5/CH1094/CMS1340806672582/ivf-fonds,_jahresbericht_2017_.pdf)
4. Deutsches IVF-Register (D·I·R) e. V. Jahrbuch 2016 Deutsches IVF Register. *J Reproduktionsmed Endokrinol.* 2017;14(5):275–305.
5. Statistik Austria. Durchschnittliches Gebär- bzw. Fertilitätsalter der Mutter nach Lebendgeburtenfolge seit 1984. [Internet]. Wien; 2019 [cited 2019 May 5]. Available from: [http://www.statistik-austria.at/wcm/idc/idcplg?IdcService=GET\\_PDF\\_FILE&RevisionSelectionMethod=LatestReleased&dDocName=022903](http://www.statistik-austria.at/wcm/idc/idcplg?IdcService=GET_PDF_FILE&RevisionSelectionMethod=LatestReleased&dDocName=022903)
6. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems. 2nd ed. Manchester: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2013. 1–64 p.
7. Passet-Wittig J, Schneider NF, Letzel S, Zier U, Münster E, Schuhrke B, et al. Prevalence of infertility and use of reproductive medicine in Germany. *J für Reproduktionsmedizin und Endokrinol.* 2016;
8. Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: A review. *Human Reproduction Update.* 2007.
9. Pedro J, Brandão T, Schmidt L, Costa ME, Martins M V. What do people know about fertility and infertility risk factors? A systematic review on fertility knowledge (FK) levels and associated factors. *Hum Reprod.* 2017;32(2):i119–20.
10. Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G. Reproduktionsmedizin. Berlin,

- Heidelberg: Springer; 2013.
11. von Wolff M, Stute P. Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin: Das Praxisbuch. 1. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2013.
  12. Ludwig M, Nawroth F, Keck C. Kinderwunschsprechstunde. Kinderwunschsprechstunde. 2015.
  13. Wischmann T. Einführung Reproduktionsmedizin. 1. Auflage. München: Reinhardt UTB; 2012.
  14. 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††§. Hum Reprod. 2017 Sep 1;32(9):1786–801.
  15. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. Andrology: Male reproductive health and dysfunction. Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction. 2010.
  16. Keck C, Denschlag D. Andrologische Diagnostik bei unerfülltem Kinderwunsch. In: Gynäkologie upgrade 2002. 2002.
  17. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen [Internet]. 5th ed. Geneva: World Health Organization Press; 2010. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44261/9789241547789\\_eng.pdf;jsessionid=91368DA42F0C59EB4358308796989936?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44261/9789241547789_eng.pdf;jsessionid=91368DA42F0C59EB4358308796989936?sequence=1)
  18. Wang S, Zhang Y, Mensah V, Huber WJ, Huang Y-T, Alvero R. Discordant anti-müllerian hormone (AMH) and follicle stimulating hormone (FSH) among women undergoing in vitro fertilization (IVF): which one is the better predictor for live birth? J Ovarian Res. 2018 Dec 16;11(1):60.
  19. Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program. Hum Reprod. 2008;
  20. Fauser BC, Edwards RG. The early days of IVF. Hum Reprod Update. 2005;11(5):437–8.
  21. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet (London, England). 1978;2(8085):366.
  22. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet.

- 1992;
23. Niederberger C, Pellicer A, Cohen J, Gardner DK, Palermo GD, O'Neill CL, et al. Forty years of IVF. *Fertil Steril*. 2018;110(2):185-324.e5.
  24. Frydman R. Development of assisted reproductive medicine in Europe. *Fertil Steril*. 2018;110(1):12–3.
  25. Kushnir VA, Barad DH, Albertini DF, Darmon SK, Gleicher N. Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004–2013. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017 Dec 10;15(1):6.
  26. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE†. *Hum Reprod*. 2018 Jul 19;(July):1–16.
  27. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Gracia C, La Barbera A, et al. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1634–47.
  28. Kaur P, Swarankar ML, Maheshwari M, Acharya V. A comparative study between cleavage stage embryo transfer at day 3 and blastocyst stage transfer at day 5 in in-vitro fertilization/intra-cytoplasmic sperm injection on clinical pregnancy rates. *J Hum Reprod Sci*. 2014;
  29. Klitzman R. Deciding how many embryos to transfer: ongoing challenges and dilemmas. *Reprod Biomed Soc Online*. 2016;3:1–15.
  30. Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Fossum G, Falcone T, et al. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2017;107(4):901–3.
  31. Lawlor DA, Nelson SM. Effect of age on decisions about the numbers of embryos to transfer in assisted conception: A prospective study. *Lancet*. 2012;
  32. Bavister BD, Boatman DE. The neglected human blastocyst revisited. *Human Reproduction*. 1997.
  33. Tsirigotis M. Blastocyst stage transfer: pitfalls and benefits. Too soon to abandon current practice? *Hum Reprod*. 1998;
  34. Roque M, Valle M, Guimarães F, Sampaio M, Geber S. Cost-effectiveness of the freeze-all policy. *J Bras Reprod Assist*. 2015;19(3):125–30.
  35. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce

- evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*. 2016 Nov 8;23(2):139–55.
36. Sauer M V. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil Steril*. 2015;103(5):1136–43.
  37. Gameiro S, Boivin J, Dancet E, De Klerk C, Emery M, Lewis-Jones C, et al. ESHRE guideline: Routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction - A guide for fertility staff. *Hum Reprod*. 2015;30(11):2476–85.
  38. Roque M, Valle M, Kostolias A, Sampaio M, Geber S. Freeze-all cycle in reproductive medicine: current perspectives. *JBRA Assist Reprod*. 2017 Feb 1;21(1):49–53.
  39. Casper RF, Yanushpolsky EH. Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: window of implantation and progesterone support. *Fertil Steril*. 2016 Apr;105(4):867–72.
  40. Roque M, Valle M, Guimarães F, Sampaio M, Geber S. Freeze-all policy: Fresh vs. frozen-thawed embryo transfer. *Fertil Steril*. 2015 May;103(5):1190–3.
  41. Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017.
  42. Hebisha SA, Adel HM. GnRh Agonist Treatment Improves Implantation and Pregnancy Rates of Frozen–Thawed Embryos Transfer. *J Obstet Gynecol India*. 2017;
  43. Thi Minh Le C. Clinical pregnancy following GnRH agonist administration in the luteal phase of fresh or frozen assisted reproductive technology (ART) cycles: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*: X. 2019.
  44. Potdar N, Gelbaya T, Nardo LG. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2012.
  45. Lensen S, Osavlyuk D, Armstrong S, Stadelmann C, Hennes A, Napier E, et al. A Randomized trial of endometrial scratching before in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2019;
  46. van Hoogenhuijze NE, Kasius JC, Broekmans FJM, Bosteels J, Torrance HL. Endometrial scratching prior to IVF; does it help and for whom? A systematic

- review and meta-analysis. *Hum Reprod Open*. 2019;
47. Stoebel-Richter Y, Geue K, Borkenhagen A, Braehler E, Weidner K. What Do You Know about Reproductive Medicine? - Results of a German Representative Survey. *PLoS One*. 2012;
  48. Gnoth C, Maxrath B, Skonieczny T, Friol K, Godehardt E, Tigges J. Final ART success rates: A 10 years survey. *Hum Reprod*. 2011;26(8):2239–46.
  49. Dyer S, Chambers GM, de Mouzon J, Nygren KG, Zegers-Hochschild F, Mansour R, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Hum Reprod*. 2016 Jul;31(7):1588–609.
  50. Pinborg A, Loft A, Ziebe S, Andersen AN. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Is there a single “parameter of excellence”? *Hum Reprod*. 2004;19(5):1052–4.
  51. Urdl W. Rechtliche Regelung der Reproduktionsmedizin in Österreich. In: *Reproduktionsmedizin*. 2013.
  52. Tews G. Changes in the Austrian Legislation concerning the “IVF-Fonds-Gesetz” and “Fortpflanzungsmedizingesetz” - Possible consequences for the IVF-Institutes. *J fur Reproduktionsmedizin und Endokrinol*. 2005;
  53. Li Z, Wang YA, Ledger W, Edgar DH, Sullivan EA. Clinical outcomes following cryopreservation of blastocysts by vitrification or slow freezing: a population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2014 Dec 1;29(12):2794–801.
  54. Ku P-Y, Lee RK-K, Lin S-Y, Lin M-H, Hwu Y-M. Comparison of the clinical outcomes between fresh blastocyst and vitrified-thawed blastocyst transfer. *J Assist Reprod Genet*. 2012 Dec 14;29(12):1353–6.
  55. Debrock S, Peeraer K, Fernandez Gallardo E, De Neubourg D, Spiessens C, D’Hooghe TM. Vitrification of cleavage stage day 3 embryos results in higher live birth rates than conventional slow freezing: A RCT. *Hum Reprod*. 2015;30(8):1820–30.
  56. Gomaa H, Baydoun R, Sachak S, Lapana I, Soliman S. Elective single embryo transfer: Is frozen better than fresh? *J Bras Reprod Assist*. 2016;20(1):3–7.
  57. Roque M, Lattes K, Serra S, Solà I, Geber S, Carreras R, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;99(1):156–62.
  58. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C. Clinical

- rationale for cryopreservation of entire embryo cohorts in lieu of fresh transfer. *Fertil Steril*. 2014 Jul;102(1):3–9.
59. Londra L, Moreau C, Strobino D, Garcia J, Zacur H, Zhao Y. Ectopic pregnancy after in vitro fertilization: differences between fresh and frozen-thawed cycles. *Fertil Steril*. 2015 Jul;104(1):110–8.
  60. Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, Itakura A, Saito H, Adamson GD. Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertil Steril*. 2014 Jan;101(1):128–33.
  61. Vlaisavljević V, Kovačić B, Knez J. Cumulative live birth rate after GnRH agonist trigger and elective cryopreservation of all embryos in high responders. *Reprod Biomed Online*. 2017 Jul;35(1):42–8.
  62. Roque M, Valle M, Guimarães F, Sampaio M, Geber S. Freeze-all cycle for all normal responders? *J Assist Reprod Genet*. 2017 Feb 5;34(2):179–85.
  63. Acharya KS, Acharya CR, Li SJ, Bishop KC, Raburn DJ, Muasher SJ. Freezing of all embryos in in vitro fertilization (IVF) is beneficial in high responders, but not normal and low responders: an analysis of 82,935 cycles from the SART registry. *Fertil Steril*. 2017;108(3):e390.
  64. Shi Y, Sun Y, Hao C, Zhang H, Wei D, Zhang Y, et al. Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):126–36.
  65. Dieamant FC, Petersen CG, Mauri AL, Comar V, Mattila M, Vagnini LD, et al. Fresh embryos versus freeze-all embryos - transfer strategies: Nuances of a meta-analysis. *JBRA Assist Reprod*. 2017 Sep 1;21(3):260–72.
  66. Basile N, Garcia-Velasco JA. The state of “freeze-for-all” in human ARTs. Vol. 33, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2016. p. 1543–50.
  67. Maheshwari A, Raja EA, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes after either fresh or thawed frozen embryo transfer: an analysis of 112,432 singleton pregnancies recorded in the Human Fertilisation and Embryology Authority anonymized dataset. *Fertil Steril*. 2016 Dec;106(7):1703–8.
  68. Ishii R, Shoda A, Kubo M, Okazaki S, Suzuki M, Okawa R, et al. Identifying a possible factor for the increased newborn size in singleton pregnancies after assisted reproductive technology using cryopreserved embryos, in comparison with fresh embryos. *Reprod Med Biol*. 2018 Jul;17(3):307–14.

69. von Wolff M. The role of Natural Cycle IVF in assisted reproduction. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2019.
70. Teklenburg G, Salker M, Molokhia M, Lavery S, Trew G, Aojanepong T, et al. Natural selection of human embryos: Decidualizing endometrial stromal cells serve as sensors of embryo quality upon implantation. *PLoS One*. 2010;