

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Prof. Dr. med. Tanja N. Fehm

Risikofaktoren für einen Abort nach IVF/ICSI-Fertilisation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Corinna Pallacks
2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Jan-Steffen Krüssel

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Homey

Diese Arbeit ist allen Paaren gewidmet, die sich auf ihrem Weg zur Elternschaft über negative Erfahrungen und Enttäuschungen hinwegsetzen und sich mutig auch neuen Therapie- und Lösungsansätzen öffnen.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Pallacks C, Hirchenhain J, Krussel JS, Fehm TN, Fehr D. Endometriosis doubles odds for miscarriage in patients undergoing IVF or ICSI. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2017;213:33-8. [1]

Zusammenfassung (deutsch)

Jedes Jahr finden in Deutschland über 100.000 Behandlungszyklen mit IVF und ICSI statt [2]. Die Geburtenrate pro Stimulation ist gerundet 18% [2]. Ein relevanter Misserfolgskriterium in dem mehrstufigen Prozess von Stimulation bis Geburt ist die Abortrate von knapp unter 20% nach klinisch nachgewiesener Schwangerschaft [2]. Diese Arbeit hat das Ziel der Identifizierung und Wertung des Einflusses von Risikofaktoren für Aborte nach sonographisch nachgewiesenen, intrauterinen Schwangerschaften, welche im Rahmen eines IVF- oder ICSI-Zyklus entstanden sind, mittels einer retrospektiven statistischen Analyse. Als Datenmenge wurden die anonymisierten Daten der IVF/ICSI-Zyklen der Jahre 2007-2011 des Universitären interdisziplinären Kinderwunschzentrums Düsseldorf (UniKiD) gewählt. Insgesamt 588 Zyklen mit frisch transferierten Embryonen und 150 Zyklen mit sich aus zuerst kryokonservierten Vorkernstadien entwickelten Embryonen erfüllten die Einschlusskriterien dieser Untersuchung. Zyklen mit unvollständigen Angaben über die Parameter wurden nicht eingeschlossen. Nur der erste Zyklus einer Patientin, welcher zu einer Schwangerschaft führte, wurde eingeschlossen.

Das Alter der werdenden Mutter ist als bedeutendster Risikofaktor für einen Abort bekannt [3]. Für eine große Menge an anderen Faktoren gibt es teils beschriebene Zusammenhänge mit einem erhöhten Abortrisiko, teils aber auch eine widersprüchliche Studienlage, ohne dass bis jetzt die klinische Wertigkeit und deren Relevanz im Vergleich gesichert ist. Als zu untersuchende Faktoren wurden fertilitätsrelevante personenbezogene Parameter wie das Alter des werdenden Elternpaares sowie nur auf die Patientin bezogen Endometriumdicke, BMI, Nikotinabusus, bekannte Endometriose und Parität ausgewählt. Ebenso waren die hormonellen Werte der Patientin (TSH, Testosteron und Estradiol) Teil der Untersuchung. Daneben flossen therapiebezogene Informationen über die Durchführung von IVF oder ICSI und der Dauer der Kryokonservierung in die Analyse mit ein [1].

Nach der Auswertung mittels logistischer Regression zeigten sich drei Parameter bei den Frischzyklen statistisch signifikant: maternales Alter, Endometriose und Testosteronlevel [1]. Der schon bekannte Einfluss des maternalen Alters konnte bestätigt werden ($OR = 1,11$; $p = 0,003$) [1], womit auch die Güte der Untersuchung unterstrichen wird. Das signifikante Ergebnis für Endometriose ($OR = 2,17$; $p = 0,018$) [1] ist in Zusammenhang mit einer neben dem Kernsymptom Schmerz bestehenden allgemeinen Fertilitätsreduktion bei Endometriosepatientinnen zu sehen, welche pathogenetisch nicht nur auf anatomischen Läsionen durch diese Erkrankung beruht, sondern in der neueren Forschung vor allem auch auf ein Inflammationsmilieu und Veränderungen auf biochemischer Ebene zurückgeführt wird. Ebenso zeigte der Testosteronwert ($OR = 3,75$; $p = 0,018$) einen signifikanten Zusammenhang [1], sodass bei einem stark erhöhten Wert vor Behandlung eine entsprechende Beratung der Patientin erfolgen sollte. Bei der Auswertung der sich aus primär kryokonservierten Vorkernstadien entwickelten Embryonen zeigte sich keine statistische Signifikanz bis auf ein grenzwertig signifikantes Ergebnis für die Dauer der Kryokonservierung ($OR = 1,003$; $p = 0,06$, Messgröße: Tage) [1], wobei die Technik der Kryokonservierung trotzdem als sicher und erfolgreich zu bewerten ist.

Zusammenfassung (englisch)

Every year more than 100,000 IVF and ICSI treatment cycles are performed in Germany [2]. The birthrate per stimulation is approximately 18 percent taking into account the miscarriage rate of rounded up to 20 percent per pregnancy [2]. Therefore, this retrospective statistical analysis aims to identify and to classify risk factors for pregnancy loss after IVF or ICSI fertilization. All IVF or ICSI fertilizations of the reproductive Center of Düsseldorf University during the years 2007-2011 were considered if the pregnancies could be confirmed with ultrasound. After exclusion of data with missing information or data of a second pregnancy of the same patient, 588 cycles with fresh embryo transfer and 150 cycles with frozen-thawed embryo transfer were included. The age of the mother-to-be is known to be a proven and established risk factor [3], whereas other factors have mostly an unclear correlation. Considered risk factors were IVF or ICSI treatment, previously diagnosed endometriosis, BMI, smoking, parity, length of cryoconservation, thickness of endometrium, age of both mother and father-to-be and hormone levels (TSH, Testosterone, Estradiol). A logistic regression was performed [1].

In the analysis of the fresh embryo transfers, three factors showed a significant impact on the risk for pregnancy loss: Age of the mother-to-be ($OR = 1,11$; $p = 0,003$), endometriosis ($OR = 2,17$; $p = 0,018$) and testosterone ($OR = 3,75$; $p = 0,018$) [1]. Length of cryoconservation was borderline significant in the analysis of the frozen-thawed embryo transfers ($OR = 1,003$; $p = 0,06$, measurand: days) [1]. The negative effect of the age of the mother-to-be is therefore reaffirmed. The result demonstrates in addition the quality of the analysis. The core symptoms of endometriosis are pain and reduced fertility including an increased risk for miscarriages. Current Science looks at the pathogenetic mechanisms behind it, especially the increased inflammation. Due to the findings about the negative impact of an increased testosterone level, a patient with this condition should be offered consultation before starting the treatment. Despite the results concerning the length of storage time, cryoconservation is a safe and successful method.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Abs.	Absatz
ANA	Antinukleäre Antikörper
ART	<i>Assisted Reproductive Technology</i>
ASEBIR	<i>Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción</i> , Spanischer Verband für Reproduktionsbiologie
ASRM	<i>American Society for Reproductive Medicine</i>
β-HCG	Beta- Humanes Choriongonadotropin
BMI	<i>Body Mass Index</i>
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA-S	Dehydroepiandrosteron-Sulfatester
D·I·R	Deutsches IVF Register
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Träger der Erbinformation)
EFI	<i>Endometriosis Fertility Index</i>
EschG	Embryonenschutzgesetz
eSET	<i>elective single embryo transfer</i>
et al.	<i>et alii</i> , lateinisch für: und andere
EUG	Extrauterin gravidität
E2	Estradiol
FAI	Freier Androgenindex
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
GnRH	<i>Gonadotropin Releasing Hormone</i> , Gonadoliberin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
ICSI	<i>Intracytoplasmatische Spermieninjektion</i>
IL	Interleukin
IUI	Intrauterine Insemination
IVF	<i>In-vitro-Fertilisation</i>
KI	Konfidenzintervall
LH	Luteinisierendes Hormon
MRT	Magnetresonanztomographie
OHSS	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom
OR	<i>Odds Ratio</i> , Chancenverhältnis
PCOS	Polyzystisches Ovar - Syndrom
PID	Präimplantationsdiagnostik
rASRM-Score	<i>revised American Society for Reproductive Medicine Score</i>
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SPSS	Statistiksoftware des Herstellers IBM, " <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> "
SSR	Spontane Schwangerschaftsrate
SSW	Schwangerschaftswoche
Th1	T-Helferzellen vom Typ 1
TNF	Tumornekrosefaktor
TSH	Thyreotropin
UniKiD	Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf
V.a.	Verdacht auf
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>
WSA	Wiederholte Spontanaborte
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Ablauf einer Kinderwunschbehandlung	3
1.1.1	Anamnese und Diagnostik	3
1.1.2	Therapieformen	4
1.1.3	IVF / ICSI.....	4
1.1.4	Anzahl der transferierten Embryonen - der Deutsche Mittelweg.....	5
1.1.5	Kryokonservierung	6
1.1.6	Verlauf der Schwangerschaft	6
1.2	Das Abortgeschehen im Fokus	6
1.2.1	Prävalenz	6
1.2.2	Überblick über die Ursachenforschung	7
1.3	Risikofaktoren für einen Abort	9
1.3.1	Maternales Alter	9
1.3.2	Chromosomale Störungen	9
1.3.3	Lebensstil	10
1.3.4	Therapiebezogene Einflussfaktoren.....	10
1.3.5	Sondergruppe der Wiederholten Spontanaborte.....	11
1.3.6	Endometriose	11
1.3.7	Testosteron und Hyperandrogenämie.....	12
1.3.8	Auswahl der untersuchten Risikofaktoren.....	14
1.4	Ethikvotum	14
1.5	Ziele der Arbeit	15
2	Publizierte Originalarbeit: Endometriosis doubles odds for miscarriage in patients undergoing IVF or ICSI. Pallacks C, Hirchenhain J, Krussel JS, Fehm TN, Fehr D. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 213:33-8 (2017). [1]	16
3	Diskussion	17
3.1	Diskussion der unabhängigen Variablen	17
3.1.1	Signifikante Faktoren.....	17
3.1.2	Alter der Patientin.....	17
3.1.3	Endometriose	18
3.1.4	Testosteronlevel.....	21
3.1.5	Diskussion der Ergebnisse der Kryozyklen.....	22
3.1.6	Überprüfung der Auswahl der Variablen und Diskussion nicht signifikanter Variablen.....	23
3.2	Kritische Überprüfung des Studiendesigns	24
3.2.1	Datengewinnung und Patientenkollektiv	24
3.2.2	Vergleich mit spontan entstandenen Schwangerschaften	25
3.2.3	Vergleich mit dem Deutschen IVF Register als Referenzquelle.....	25
3.2.4	Diskussion der methodischen Vorgehensweise.....	26
3.3	Schlussfolgerungen	27
3.4	Ausblick	29
4	Literatur- und Quellenverzeichnis	30
5	Anhang	40

1 Einleitung

Der Wunsch nach Familie und damit die biologische und/oder soziale Elternschaft ist in der heutigen deutschen Gesellschaft tief verankert [4]. Über 90% der kinderlosen Deutschen zwischen 18 bis 30 Jahren wünschen sich Kinder in ihrem Leben und für etwa 70% gehört eine eigene Familie „zum Glücklichsein dazu“ [5]. Allerdings ergab die Berechnung der Unfruchtbarkeit (auch Infertilität) innerhalb eines Jahrgangs Prozentzahlen von 6,5% (Männer) und 7,5% (Frauen) [6]. Der Begriff Infertilität ist definiert als der unerfüllte Kinderwunsch nach Ablauf von zwölf Monaten regelmäßigen Geschlechtsverkehrs [7, 8]. Im engeren Sinne kann noch genauer zwischen primärer Sterilität bei noch keiner eingetretenen Schwangerschaft und sekundärer Sterilität bei Z.n. mindestens einer Schwangerschaft unterschieden werden [9]. Im englischen Sprachgebrauch wird dabei teilweise „sterility“ auch als Zustand permanenter Infertilität definiert [10]. Dieser Zustand musste seit biblischen Zeiten bis zur zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts schicksalhaft hingenommen werden [11]. Heute dagegen bietet die moderne Medizin, vor allem dank der Grundlagenforschung der letzten 100 Jahre [11], reale Erfolge: Seit 2015 wurden in Deutschland jedes Jahr knapp über 20.000 Kinder durch Assistierte Reproduktionsmedizin (ART) mithilfe der *In-vitro*-Fertilisationstechnik (IVF) und der *Intracytoplasmatischen* Spermieninjektion (ICSI) geboren [2]. Die ART wird dabei in der aktuellen Richtlinie der Bundesärztekammer von April 2018 definiert als ärztliche Handlung, welche „die Handhabung menschlicher Keimzellen [...] oder Embryonen zum Zwecke der Herbeiführung einer Schwangerschaft“ einschließt [12]. Eine größer werdende Bedeutung haben auch Kryokonservierungstechniken von Vorkernstadien und Embryonen. Das UniKiD (Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf) bietet dabei seit mehr als 20 Jahren eine konstante Anlaufstelle für infertile Paare.

Das Therapieziel der Kinderwunschbehandlung ist einfach definierbar: die Lebendgeburt. Der Weg dahin ist mehrschrittig mit einigen zu nehmenden Hürden (Abb. 1, S. 2). Zunächst müssen Eizellen heranreifen und eine Befruchtung der Eizelle durch ein funktionsfähiges Spermium stattfinden. Der so entstandene Embryo muss sich weiterentwickeln, um sich in die Gebärmutterschleimhaut implantieren zu können. Danach sollte es zu einer möglichst störungsfreien Schwangerschaft bis über die Grenze der Lebensfähigkeit kommen. Ganz zum Schluss steht die ärztliche Begleitung einer erfolgreichen Geburt. Die sogenannte „*Baby-take-home*“-Rate oder Geburtenrate hängt von der Befruchtungs-, der Implantations- und der Fehlgeburtenrate ab. Dabei ist von einer „*Baby-take-home*“-Rate von 24% nach IVF- oder ICSI-Transfer auszugehen, welche sich aus der Implantationsrate von etwa 32% und der Fehlgeburtsrate von circa 20% zusammensetzt [2]. Die Extrauterin gravidität schlägt mit etwa 1% zu Buche [2]. Nur etwa über 87% aller Behandlungen führen zu einem Transfer, da nur bei aufgerundet 94% aller Behandlungen eine Fertilisation möglich ist und weitere etwas mehr als 6% nach Fertilisation nicht transferiert werden [2]. Am Rande sei noch angemerkt, dass natürlich auch immer eine Vermeidung von Frühgeburlichkeit wünschenswert ist.

Misserfolge im Verlauf der Behandlung treten also regelhaft auf. Besondere emotionale Bedeutung hat das erste Ultraschallbild des implantierten Embryos. Erleidet das Patientenpaar dann aber eine Fehlgeburt, also einen Verlust der Schwangerschaft vor

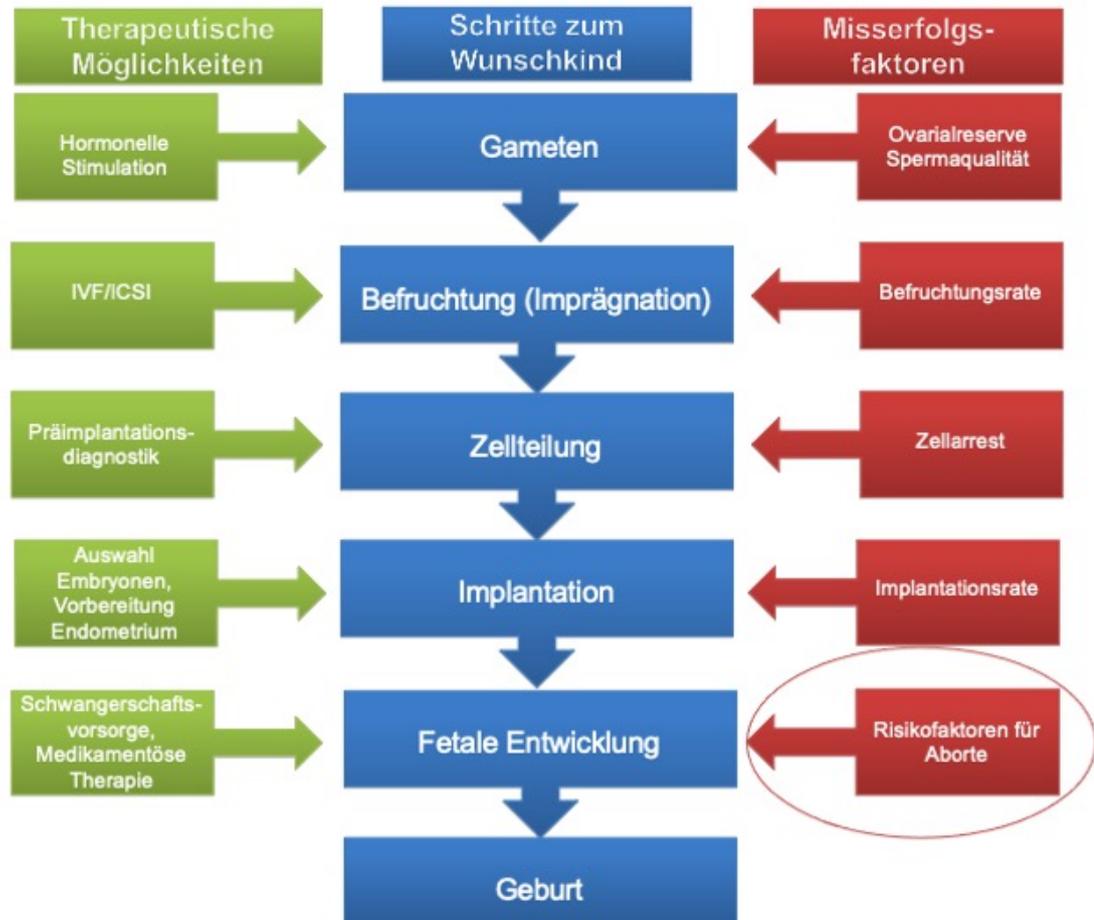


Abb. 1: Fertilität als mehrschrittiger Prozess. (IVF: *In-vitro*-Fertilisation, ICSI: *Intracytoplasmatische Spermieninjektion*)

der Lebensfähigkeit (in Deutschland ist dies abhängig vom Gewicht spätestens die 24+0. SSW [13]), so muss neben den medizinischen Konsequenzen die Trauer und die psychische Belastung des Paares durch dieses Ereignis erwähnt werden [14]. Zusätzlich kommen die bis zu diesem Punkt schon erlebten frustrierenden Ereignisse, die zur Kinderwunsch-Therapie geführt haben, sowie auch der körperliche und finanzielle Einsatz, welcher während der Therapie geleistet wurde, hinzu. Ungewollte Kinderlosigkeit, wiederholte Aborte und eine Schuldzuweisung an sich selbst sind Risikofaktoren für einen sogenannten komplizierten Trauerprozess und treffen auf viele ART-Patientenpaare zu [15]. Jeder Gynäkologe kennt die häufigen Fragen von Patienten in einer Abortsituation: „Was habe ich falsch gemacht?“ oder „Warum ist mir das passiert?“. Trotz der großen Relevanz für das Patientenpaar und der bisher erfolgten Forschung kann keine einfache, zufriedenstellende Antwort gegeben werden. Um diese Fragen überhaupt beantworten zu können, ist es notwendig, Ursachen und Risikofaktoren genau zu kennen. Das Abortrisiko ist also für den behandelnden Arzt sowie die Patienten ein sehr wichtiger Teilschritt und wurde aufgrund seiner klinischen Relevanz als Endpunkt der vorliegenden Untersuchung ausgewählt. Dabei steht nicht nur die emotionale Bedeutung im Vordergrund, sondern auch die potentielle Möglichkeit auf Grundlage der Forschungsergebnisse über klinische Faktoren positiv auf den Schwangerschaftsverlauf einwirken zu können.

Neue Erkenntnisse über den komplexen Ablauf und die biologischen Voraussetzungen bis zum Wunschbaby können dabei gerade aus der Anwendung der

Kinderwunschtherapie an sich und deren Verlauf gewonnen werden. Die während Anamnese und durch die Voruntersuchungen generierten Informationen sind hervorragende Datenquellen. Die deutsche Reproduktionsmedizin hat dies schon früh erkannt und eine nationale Qualitätskontrolle und Basis für zentrenübergreifende Datenauswertung mit dem Deutschen IVF-Register (D·I·R) geschaffen. Die Ergebnisse werden in einem jährlich erscheinenden Jahrbuch publiziert. 1991 noch auf Papier begonnen beim VI. Treffen deutschsprachiger IVF-Gruppen [16], verpflichteten sich aktuell alle 137 Mitgliedzentren (Stand 2020 [2]) der Meldung der statistischen Daten ihrer Arbeit. Dabei wurden seit dem Jahr 2016 jedes Jahr über 100.000 Zyklen erfasst und statistisch ausgewertet [2]. Das Register widmet sich neben der Darstellung der aktuellen Ergebnisse für das Fachpublikum auch der Patientenedukation und stellt die für diese Arbeit wichtigste Referenzquelle dar.

Zusammenfassend hat sich die hier vorgestellte Arbeit zum Ziel gesetzt, einen Beitrag zum Wissen über den mehrschrittigen Weg von der Fertilisation bis zur Lebendgeburt zu liefern, indem sie mit dem Fehlgeburtenrisiko einen Teilschritt herausgreift und in dem gut observiertem Patientenkollektiv nach Anwendung einer ART beleuchtet. Dabei wurden die in der Anamnese und während der Therapie erhobenen Daten und Informationen durch Anwendung der statistischen Methode der Logistischen Regression auf ihren möglicherweise negativen Einfluss auf die weitere fetale Entwicklung überprüft und auch in der Stärke ihres Einflusses miteinander verglichen. Im Folgenden wird nun zunächst der Ablauf einer ART-Behandlung erläutert mit den für die Untersuchung relevanten Eigenschaften. Danach wird näher auf die möglichen Risikofaktoren auf einen Abort und den aktuellen Forschungsstand hierzu eingegangen.

1.1 Ablauf einer Kinderwunschbehandlung

1.1.1 Anamnese und Diagnostik

Am Anfang der Kinderwunschbehandlung steht eine ausführliche Anamnese beider Partner [17]. Zum weiten Spektrum der möglichen Diagnostik gehören bei der Frau die Sonographie der weiblichen Geschlechtsorgane [18], ein Infektionsscreening, zyklusspezifische hormonelle Analysen sowie Stimulationstests. Außerdem besteht die Option auf eine operative Abklärung [19]. Die Laparoskopie (kombiniert mit Chromopertubation und Hysteroskopie) ist indiziert bei Verdacht auf eine tubare Sterilität, welcher sich durch eine entsprechende Anamnese mit zum Beispiel Z.n. Adnexitiden ergibt, wenn alle anderen Untersuchungsergebnisse keinen Anhalt auf eine Ursache liefern, aber auch als diagnostische Sicherung sowie Therapie bei Endometriose [20]. Ohne eine Laparoskopie mit histologischer Sicherung kann die Diagnose der Endometriose zwar aufgrund der Klinik sehr wahrscheinlich sein, aber bis dato nicht endgültig gestellt werden [21]. Die andrologische Abklärung des Partners umfasst neben mindestens zwei Spermogrammen auch eine körperliche Untersuchung und eine Hodensonographie [22]. Die Ursachen für Störungen der Fertilität können hormonell, anatomisch (z.B. Uterusanomalien), genetisch (z.B. chromosomale Störungen), durch Erkrankungen (z.B. autoimmun) und durch viele andere Faktoren bedingt sein. Führende Experten wie Ludwig [23] gehen von einem meist multifaktoriellen Geschehen aus und schlagen eine graduelle Einteilung nach spontanen Konzeptionschancen vor [24]. Bei Beginn einer IVF/ICSI-Therapie besteht bei 43% eine Indikation durch den männlichen Partner, bei 26% eine Indikation bei

beiden und bei 22% durch die Partnerin, wobei 8% idiopathisch, also ungeklärter Ursache, bleiben [2].

1.1.2 Therapieformen

So mannigfaltig wie die Ursachen für einen unerfüllten Kinderwunsch sind auch die Therapieansätze. Die Beratung zur Wahl der passenden Therapiemethode ist dabei immer individuell auf das Paar abgestimmt unter Berücksichtigung aller anamnestisch und diagnostisch erhobenen Faktoren [25]. Eine Lebensstilberatung ist ein unerlässlicher Teil der Behandlung [26]. In manchen Fällen ist eine Sexualtherapie sinnvoll [17]. Durch operative Methoden kann bei entsprechender Indikation eine deutliche Verbesserung der Fertilität erzielt werden. Vor allem eingesetzt werden sie bei Endometriose [27], aber auch bei Uteruserkrankungen wie Myomen [28] oder Uterusanomalien wie einem Uterus septus [29]. Die Ovulationsinduktion, z.B. mit Clomifen bei Follikelreifungsstörung [30], eventuell in Kombination mit einer Intrauterinen Insemination (IUI) [31], ist eine der IVF/ICSI oft vorgeschaltete Therapie. Klassische Indikationen für eine direkte Anwendung von IVF/ICSI sind die tubare Sterilität [12] oder die deutlich reduzierte männliche Fertilität [32].

1.1.3 IVF / ICSI

Das bezeichnende Merkmal bei der Therapiemethode der *In-vitro*-Fertilisation (kurz IVF) ist die Befruchtung der Eizelle außerhalb des weiblichen Körpers, also „*in-vitro*“ (lat. für „im Glas“). Die *intrazytoplasmatische* Spermieninjektion (ICSI) ist hiervon eine Sonderform. Die Eizellen der Frau werden nach einer hormonellen Stimulationsbehandlung durch eine sonographisch kontrollierte Punktion gewonnen. Bei der reinen IVF finden die Spermien „alleine“ den Weg zur Eizelle während einer Inkubation, bei der ICSI wird das Spermium nach Immobilisation mittels einer Injektionspipette in das Ooplasma gebracht [33]. Die Metaphase-II-Oozyte beendet nun ihre Meiose und der zweite Polkörper wird abgetrennt. Nach ungefähr 18 Stunden wird eine Überprüfung auf Imprägnation durchgeführt, das heißt ob sich 2-Pronukleostadien gebildet haben [34], also jeweils ein Vorkern mit dem haploiden Chromosomensatz der Oozyte und des Spermiums [12]. Nach Auflösung beider Vorkerne bildet sich die Zygote, eine diploide Zelle. Diese beginnt sich alle 12 Stunden zu teilen und wird nun als n-Zellstadium bezeichnet. Am vierten Tag nach Befruchtung, bei etwa 32 Blastomeren, wird der sich entwickelnde Embryo Morula genannt [35]. Nach Trennung in Embryoblast und Trophoblast zeigt sich am fünften Entwicklungstag die Blastozyste mikroskopisch erkennbar durch die flüssigkeitsgefüllte Blastozystenöhle. Nun findet das „*hatching*“, oder auch Schlüpfen statt, wobei die Blastozyste aus der noch bestehenden Zona pellucida heraustritt und sich so an das Endometrium anheften kann. Physiologischerweise erreicht der Embryo am Ende des vierten Tages nach Befruchtung und seiner Reise durch die Tube als Morula das *Cavum uteri* [36]. Während der Assistierte Reproduktion werden die Eizellen und die frühen Embryonen bei der oben beschriebenen Entwicklung mikroskopisch beobachtet und evaluiert, sodass eine Qualitätsbewertung sowie eine Dokumentation des transferierten Stadiums erfolgen kann. Der Transfer fand klassischerweise am zweiten Tag statt, wird aber auch je nach Anzahl der befruchteten Eizellen und deren Entwicklung immer häufiger im Blastozystenstadium durchgeführt. Vorteile davon können eine längere Beobachtungszeit mit Auswahl gegenüber den sich nicht weiterentwickelnden Embryonen sowie ein physiologischerer Zeitpunkt des Eintreffens auf das Endometrium sein [37].

Ganz allgemeine Voraussetzungen für die Anwendung der IVF- oder ICSI-Methode sind das Vorhandensein einer ovariellen Reserve sowie von Spermien und einer Gebärmutter. Komplikationen, über die im Vorfeld aufgeklärt werden muss, sind die operativen Risiken der Punktion (insgesamt <1%, davon 63% vaginale Blutungen [2]) und Risiken der Hormonbehandlung, hier ist vor allem das Ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS) zu erwähnen (schwerer Verlauf bei 0,3% [2]). Das Risiko des Eintretens einer ektopen Schwangerschaft (EUG) ist vor allem bei einer Tubenfunktionsstörung erhöht [38, 39], die heterotope Schwangerschaft mit einer gleichzeitigen intrauterinen und extrauterinen Schwangerschaft findet im Vergleich zu spontanen Konzeptionen besonders bei einem Transfer von mehreren Embryonen vermehrt statt [39, 40].

1.1.4 Anzahl der transferierten Embryonen - der Deutsche Mittelweg

Eine wichtige Frage ist die der Anzahl der zu transferierenden Embryonen. Je mehr Embryonen transferiert werden, desto höher die Chance auf eine Implantation (dieser Effekt ist in der Praxis vor allem zwischen dem Transfer von einem oder zwei Embryonen zu beobachten (S.34 [41])). Gleichzeitig erhöht sich das Mehrlingsrisiko. Eine Mehrlingsschwangerschaft ist grundsätzlich risikoreicher für Mutter und Kinder [42]. Eine ausführliche Beratung des Patientenpaares zu Erfolgchancen und Risiken ist folglich essentiell. Zusätzlich zur Anzahl der Embryonen beeinflusst auch die Qualität der Embryonen die Implantationsrate (S. 37 [2]). Eine Methode zur Verbesserung der Erfolgchancen und Risikominimierung ist die im Ausland praktizierte Befruchtung möglichst vieler Embryonen mit dem Transfer nur eines einzelnen, am besten bewerteten Embryo (*elective single embryo transfer*, eSET). Dies ist in Deutschland durch das Anfang 2021 geltende Embryonenschutzgesetz, welches die Anzahl der zu befruchtenden und transferierenden Embryonen regelt, verboten. Wörtlich heißt es, verboten ist „mehr Eizellen einer Frau zu befruchten, als ihr innerhalb eines Zyklus übertragen werden sollen.“ (§1, Abs. 1, Nr.5 EschG) [43].

Der „Deutsche Mittelweg“ bezeichnet eine Auslegung des Embryonenschutzgesetzes [44]. Diese Auslegung des Gesetzes erlaubt einen Kompromiss zwischen den beiden Extremen der im europäischen Ausland praktizierten Befruchtung überzähliger Embryonen für eine bestmögliche Qualität und dem in Deutschland nicht erlaubten, regelhaften „Produzieren“ von Embryonen auf Vorrat [45]. Die Interpretation des Embryonenschutzgesetzes besagt, dass der deutsche Reproduktionsmediziner dazu berufen ist, nur so viele Eizellen zu befruchten, wie prognostisch für einen Therapieerfolg benötigt werden. Therapieerfolg ist definiert als die Lebendgeburt. Bei einer Geburtenrate pro Transfer von aufgerundet 24% [2] ist nicht von einem Erfolg des ersten Transfers auszugehen. Die sogenannte Kumulative Lebendgeburtrate bezeichnet die Lebendgeburtrate nach Nutzung aller möglichen Transfere eines Zyklus inklusive der Kryotransfere [46]. Damit kann der behandelnde Arzt bei der Berechnung der zu fertilisierenden Eizellen nicht nur die Quote der sich nicht weiterentwickelnden Embryonen mit einberechnen [47], auch das individuelle Abortrisiko kann berücksichtigt werden. Eventuell entstehende Embryonen, welche nicht direkt im Frischzyklus transferiert werden, können mittels der Methode der Kryokonservierung für weitere Transfere nutzbar bleiben. So ergibt sich ein dringend benötigter Spielraum. Je präziser die Informationen über die Erfolgchancen, und damit auch über das Abortrisiko, desto bessere Entscheidungen können in diesem Prozess getroffen werden.

1.1.5 Kryokonservierung

Generell unterscheidet man die Methode des langsamen Einfrierens (*slow freezing*) von der Vitrifikation, dem ultraschnellen Einfrieren [48]. Von 2007 bis 2011 wurden im UniKiD 2-Pronukleistadien mittels der Methode des langsamen Einfrierens, der zu diesem Zeitpunkt etablierten Standardmethode, konserviert. Dabei benötigt man ein sogenanntes *Kryoprotektivum* als Medium zur Zelllagerung, welches osmotisch wirksam ist und vor intrazellulären Eiskristallen schützt. Nachteilig kann dieses Mediums einen potentiell toxischen Effekt auf die Zelle haben [49]. Ein vollautomatisches Gerät kühlte die Zellen in mehreren Schritten auf die Lagerungstemperatur von -196 ° Celsius ab [50]. Es gab in dem Zeitraum der Datenerfassung für diese Arbeit keine Änderung des Protokolls, des Mediums oder der Geräte, sodass eine Beeinflussung des statistischen Ergebnisses durch die Rahmenbedingungen ausgeschlossen werden kann [1]. Prinzipiell können damit alle Entwicklungsstadien von der Eizelle bis zur Blastozyste kryokonserviert werden [49]. Seit der Durchführung dieser Untersuchung gibt es neue Daten, welche bei der in den letzten Jahren besser etablierten Methode der Vitrifikation bessere Überlebenschancen zeigen (S. 14 [41]).

Heutzutage gibt es neben der Lagerung von nicht transferierten Embryonen eine Reihe von weiteren Indikationen für die Kryokonservierung: das sogenannte „*Social freezing*“, bei dem Frauen ihre Eizellen für einen Schwangerschaftswunsch in fortgeschrittenerem Lebensalter aufbewahren, dem Sichern der Fertilität vor einer Chemotherapie und bei OHSS-Gefährdung (alle Eizellen werden kryokonserviert und erst später transferiert [49]). Im Ausland wird Kryokonservierung zusätzlich noch zum Zeitgewinn für eine ausführliche Embryoanalyse, zum Beispiel mittels Aneuploidiescreening, oder für Eizellspenden genutzt [46].

1.1.6 Verlauf der Schwangerschaft

Nach dem Transfer des Embryos oder der Embryonen in den Uterus erfolgen β -HCG Bestimmungen im Serum. Ab einem positivem β -HCG-Wert gilt die Schwangerschaft als biochemisch nachgewiesene Schwangerschaft. Wenn der β -HCG-Wert regelhaft ansteigt, also etwa um das Doppelte alle 48 Stunden [51], wird eine transvaginalsonographische Kontrolle durchgeführt. Zeigt sich als Zeichen für eine intrauterine Schwangerschaft zumindest eine Fruchthöhle oder sogar eine Embryonalanlage gilt die Schwangerschaft als „klinisch“ bestätigt. Diese Schwangerschaften wurden in die hier vorliegende Untersuchung als Patientenkollektiv eingeschlossen. Die Patientin begibt sich nun in die Schwangerschaftsvorsorge durch den/die niedergelassenen Kollegen/in und es kommt im weiteren Verlauf entweder zum Abort oder zur Geburt. Hierbei ist würdigend das gut funktionierende System der Patientennachverfolgung des UniKiDs bis über den Geburtstermin hinaus zu erwähnen, welches die Grundvoraussetzung für die Erfassung des Outcomes und damit für diese Untersuchung ist.

1.2 Das Abortgeschehen im Fokus

1.2.1 Prävalenz

Im deutschen IVF Register (**D·I·R**) liegt die Fehlgeburtenrate nach klinischer Schwangerschaft, entstanden aus einem Frischzyklus, über die Jahre bei konstant um

die 20% [2]. In dieser Publikation konnte bei den frischen Zyklen eine Fehlgeburtenrate von 16,8% gefunden werden [1]. Der direkte Vergleich mit spontan entstandenen Schwangerschaften ist bei einer unbekannt hohen Dunkelziffer an Aborten außerhalb der Behandlung im Kinderwunschzentrum schwierig. Die deutsche Fachliteratur geht dabei sogar von bis zu 70% Spontanaborten aller biochemisch nachweisbaren Schwangerschaften mit einer hohen Anzahl an als verspätete Menstruation missinterpretierter Verläufe aus [52]. Generell wird die Prävalenz für einen Abort nach klinischer, also sonographisch sichtbarer, Schwangerschaft bei gesunden Frauen auf Basis einer prospektiven Studie von 1980, welche im Journal *Lancet* veröffentlicht wurde, bei um die 10-15% liegend angegeben [53]. Eine aktuelle norwegische Bevölkerungsregisterstudie zeigte eine Rate von 12,8%, wobei der Wert den Autoren selbst aufgrund der umfangreichen und frei zugänglichen Schwangerschaftsvorsorge in Norwegen valide erscheint [54]. Man kann also davon ausgehen, dass Patientenpaare nach ART dieses Ereignis öfter erleben als nach Spontankonzeptionen, wobei die Erklärung hierfür nicht allein in der Zugehörigkeit zu einem Risikokollektiv oder der Therapie an sich zu suchen ist, sondern auch die intensivierete Betreuung und Diagnostik, welche schon früheste biochemische Schwangerschaften detektiert, zu berücksichtigen ist [55].

1.2.2 Überblick über die Ursachenforschung

In der klinischen Praxis ist die häufigste Frage der Eltern nach einer Abortdiagnose: „Warum ist uns das passiert?“ und „Hätte man es verhindern können?“. Gedanklich können mögliche Ursachen auf die beiden beteiligten Organismen, Mutter und Fötus, sowie auf externe Umstände (Abb. 2, S. 7) verteilt werden. Außerdem kann zwischen einer Ursache für einen Abort und einem Risiko-/Einflussfaktor unterschieden werden. Zum Beispiel ist ein steigendes maternales Alter ein gesicherter Risikofaktor für einen Abort. Dies liegt vor allem an der höheren Wahrscheinlichkeit von chromosomalen Störungen parallel zum biologischen Alter der Eizellen [56]. Die chromosomale Störung wäre in diesem Fall die Ursache für den Abort.

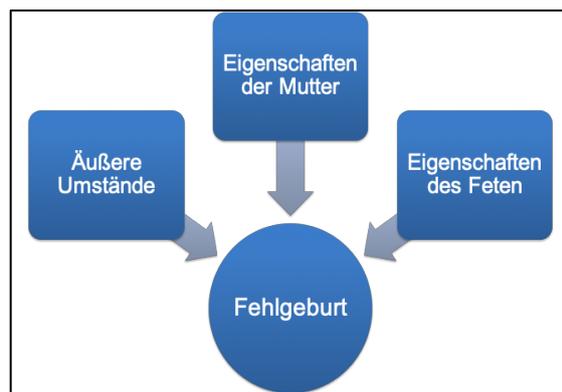


Abb. 2: Potentielle Einflussfaktoren auf eine Fehlgeburt

Noch nicht komplett verstanden sind die Vorgänge dazwischen, also wie der Körper (maternal oder fetal?) eine chromosomale Störung erkennt, zu einem Entwicklungsstopp des Embryos entscheidet und dieser dann stattfindet. Komplex ist auch der pathogenetische Zusammenhang zwischen anderen vermuteten Risikofaktoren und der Erhöhung des Abortrisikos. Hier kann oftmals die Ursache nicht so genau definiert werden wie im Beispiel maternales Alter / chromosomale Störung. Neue Forschungen zeigen Zusammenhänge auf zellulärer und biochemischer Ebene auf. Der Plazenta und der darüber ablaufenden maternofetalen Kommunikation kommt dabei genauso wie dem Endometrium als Implantationsort [57] eine Schlüsselfunktion zu. Beispielhaft konnte abort-assoziiert eine verminderte Trophoblastimplantation mit abnormalem intervillösem Blutfluss gezeigt werden [58]. Im Endometrium der Septumregion bei Gebärmüttern mit Uterus subseptus Anomalie konnte eine

verminderte Expression der VEGF-Rezeptoren dargestellt werden, welche wiederum zu einer veränderten Vaskularisation bei der Plazentation führen können [59]. Auch im Bereich des Immunsystems konnten zahlreiche Veränderungen der vorhandenen Zelltypen und Zytokinen (zum Beispiel Erhöhung des proinflammatorischen TNF-alpha [60]) nachgewiesen werden, sodass sich mittlerweile sogar ein eigener Forschungszweig, die sogenannte Reproduktionsimmunologie [61], herausgebildet hat.

Fehlbildungen
<ul style="list-style-type: none"> in 85% aller frühen Aborte wurden fetale Fehlbildungen gefunden, davon 18% Fehlbildungen bei normalem Karyotypen [62]
Chromosomenstörungen: siehe auch Kapitel 1.3.2
<ul style="list-style-type: none"> Numerisch / strukturell Strukturelle Chromosomenaberrationen der Elternteile
Genetisch
<ul style="list-style-type: none"> Monogene Erbkrankheiten Assoziationsstudien verschiedener Genloki [63]
Alter der Mutter: siehe auch Kapitel 1.3.1
Lebensstil der Mutter
<ul style="list-style-type: none"> Nikotin, Alkohol, Koffein, Stress, Adipositas: siehe auch Kapitel 1.3.3
Chronische Erkrankungen der Mutter
<ul style="list-style-type: none"> Endometriose: siehe auch Kapitel 1.3.6 Thrombophilien – genetisch (nur für die heterozygote Faktor-V-Mutation bestätigt) oder erworben
Hormonelle Störungen der Mutter
<ul style="list-style-type: none"> PCO und Hyperandrogenämie [64]: siehe auch Kapitel 1.3.7 Schilddrüsenstörungen (mit und ohne Autoantikörper) [65-67] Lutealinsuffizienz (nie Nachweis erfolgt S. 53 [68])
Idiopathische wiederholte Spontanaborte: siehe auch Kapitel 1.3.5 (WSA)
Immunologische Störungen
<ul style="list-style-type: none"> Alloimmunologisch: Über-Aktivierung des Immunsystems, vor allem der Th1-Antwort [61] und der Natürlichen Killerzellen [69] Autoimmunologisch: Autoantikörper (ANAs, Anti-Phospholipidsyndrom [70]) [71]
Anatomisch
<ul style="list-style-type: none"> Müller-Gang-Anomalien wie Uterus subseptus, unicornis, bicornis, didelphys (möglicherweise, wahrscheinlich abhängig von der Ausprägung) [72] Gebärmuttermyome: abhängig von der Lokalisation, für intramurale Myome bei Metaanalyse zwar Fertilitätseinschränkungen aber keine erhöhten Abortraten [73], bei submukösen Myomen vermuteter negativer Zusammenhang, aber bis jetzt keine Studien höherer Qualität (S. 45 Leitlinie WSA [68])
Endometrium-assoziiert
<ul style="list-style-type: none"> Intrauterine Adhäsionen/ Synechien (Ashermann-Syndrom) (noch unklar S.47 [68]) Polypen (noch unklar S.45 [68]) Chronische Entzündungen (Endometritis) [74]
Väterliche Eigenschaften
<ul style="list-style-type: none"> Alter, als mögliche Pathogenese wird spermale DNA Fragmentation diskutiert [75]
ART Therapie: siehe auch Kapitel 1.3.4
<ul style="list-style-type: none"> Kryotransfer und Länge der Lagerung, IVF oder ICSI, hormonelle Stimulation, Eizellqualität
Anamnestisch
<ul style="list-style-type: none"> Z.n. Abort, Z.n. Frühgeburt, Z.n. Totgeburt, Z.n. Sectio [54] Ethnischer Hintergrund [76]
Beruflich
<ul style="list-style-type: none"> Chemikalien [77] Anästhetische Gase [78]
Mikrobiologisch
<ul style="list-style-type: none"> Infektionserkrankungen wie HIV [79], Malaria, Cytomegalievirus, Influenza und Dengue [80] Bakterielle Vaginose [81]

Tabelle 1: Übersicht über beschriebene potentielle Risikofaktoren für Aborte [57, 68, 82].
(PCO: Polyzystisches Ovarsyndrom, Th1: T-Helferzellen vom Typ 1, ANA: Antinukleäre Antikörper, WSA: Wiederholte Spontanaborte, ART: Assistierte Reproduktionsmedizin, IVF: In-vitro-Fertilisation, ICSI: *Intracytoplasmatische* Spermieninjektion, Z.n.: Zustand nach, DNA: Desoxyribonukleinsäure, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus)

Hilfreich für die Forschung auf zellulärer Ebene oder auch Voraussetzung für diese ist, dass genau bekannt ist, welche Faktoren für ein erhöhtes Abortrisiko sorgen. Dabei standen vor allem aus der Gruppe der maternalen Eigenschaften eine große Bandbreite bereits unter Verdacht mit einer nicht immer eindeutigen Forschungslage (Tabelle 1, S. 8). Eigenschaften der Mutter sind sicherlich deswegen auch ein häufig untersuchtes Forschungsthema, da sie gut erfassbar und potentiell änderbar/therapierbar sind. Väterliche Eigenschaften sind insgesamt eher ein Randthema, da ihr Beitrag als ein rein genetischer gesehen wird. Es gibt außerdem diverse Untersuchungen im Bereich der äußeren Umstände, darunter vor allem bei Infektionserkrankungen, beruflichen Noxen und dem Faktor „Stress“, welcher die Problematik des passenden Messinstrumentes mit sich bringt. Bei den fetalen Eigenschaften stehen genetische Störungen im Vordergrund. Spezifisch für das *Setting* dieser Arbeit innerhalb der Reproduktionsmedizin müssen im Unterschied zu spontan entstandenen Schwangerschaften auch therapiebezogene Faktoren mitbedacht werden. Im Folgenden werden nun, ergänzend zu den Ausführungen in der Publikation [1], die wichtigsten Faktoren und Ursachen näher erläutert. Begonnen wird mit dem bekanntesten Risikofaktor, dem maternalen Alter.

1.3 Risikofaktoren für einen Abort

1.3.1 Maternales Alter

Eine altersabhängige Beeinflussung der Schwangerschafts- und Geburtenraten ist als feste Größe allgemein hin bekannt, sodass das Deutsche IVF-Register (D·I·R) seine Outcomedaten standardmäßig auch nach Alter auswertet [2]. Es fallen gravierende Unterschiede bei den Geburtenraten zwischen über 32% bei einer 29-jährigen und knapp unter 15% bei einer 40-jährigen pro Embryonentransfer auf [2]. Die Schwangerschaftsraten pro Transfer für diese Alter sind gerundet 41% und 24% mit Abortraten pro klinischer Schwangerschaft von gerundet 16% und 38% [2]. In großen skandinavischen Bevölkerungsregisterstudien wurde auch bei spontan entstandenen Schwangerschaften ein erhöhtes Abortrisiko kongruent zum Alter gesichert [54, 83]. Im D·I·R 2017 wird ausführlich dargelegt, dass eine Abnahme der Fertilität der weiblichen Patientin mit zunehmendem Alter vor allem an einem zunehmenden Alter der Eizellen liegt [84]. Diese sind im Gegensatz zur ständig neuen Spermatogenese beim männlichen Partner immer so alt wie die Patientin selber. Erst präovulatorisch wird die erste Reifeteilung (Meiose) beendet sowie die zweite begonnen, sodass altersbedingte Fehler der Proteine zu einer Fehlverteilung und damit zu numerischen chromosomalen Aberrationen führen, welche wiederum zu einer erniedrigten Weiterentwicklungsrate der befruchteten Eizellen und zu einer erhöhten Fehlgeburtenrate führen [84]. Dabei ist vor allem die Anzahl an Trisomien altersbedingt ansteigend [85]. Zu erwähnen sind auch die anderen durch steigendes maternales Alter negativ beeinflussten geburtshilflichen Komplikationen wie ein erhöhtes Risiko für intrauterine Fruchttode [86], Entbindung per sectionem [87], aber auch Präeklampsie [88] und Gestationsdiabetes [89].

1.3.2 Chromosomale Störungen

Boué et al. zeigten 1975, dass die prozentual häufigste Ursache für Aborte (etwa die Hälfte) in den ersten 12 SSW chromosomale Störungen sind [90]. Dabei ist zwischen numerischen Aberrationen (Trisomien etwa 50%, Polyploidien etwa 20%, Monosomien X etwa 10%) und strukturellen Aberrationen (zum Beispiel Translokationen) zu

unterscheiden [91]. Die numerischen Störungen machen dabei 90% aller durch chromosomale Störungen entstandenen Aborte aus und können an verschiedenen Punkten wie der Gametogenese, der Fertilisation und den ersten Zellteilungen entstehen [90, 92]. Ein Zusammenhang mit steigendem maternalem Alter konnte nur für die Trisomien gezeigt werden [85, 90]. Die Ergebnisse von 1975 konnten mit zwar teilweise leicht veränderten Prozentzahlen aber einer grundsätzlich gleichen Aufteilung in den darauffolgenden Studien bestätigt werden [85, 91]. Nur eine prozentual sehr kleine Gruppe, etwa die Hälfte der strukturellen Aberrationen, kommt durch eine balancierte elterliche Translokation oder Inversion zustande [91]. Sie macht etwa 4-6 % der habituellen Aborte aus [91]. Der größte Anteil aller Aborte aufgrund einer chromosomalen Störung zeigt zwei chromosomale Normalbefunde der Eltern und entsteht also zufällig *de novo* [93]. Die Abstoßung von nicht mit dem Leben zu vereinbarenden chromosomalen Störungen und Fehlbildungen wird dabei auch als physiologische Schutzfunktion interpretiert [57].

1.3.3 Lebensstil

Vorteilhaft an Faktoren, welche unter dem Oberbegriff Lebensstil zusammengefasst werden können, ist, dass sie zumindest theoretisch für die Patientin leichter veränderbar sind als das eigene Alter. Außerdem sind sie der Öffentlichkeit gut präsentierbar. Zum Beispiel fanden Analysen zum Thema Kaffeekonsum und Abortrisiko ein hohes Level an Aufmerksamkeit. Der negative Effekt vor allem höherer Dosen an Koffein durch verschiedene Meta-Analysen [94-96] und sogar einem *umbrella review* [97] ist bestätigt. Über andere allgemeine Risikofaktoren wie Adipositas, Nikotin und Stress gibt es ebenfalls eine größere Anzahl an Untersuchungen, das Ergebnis ist aber nicht immer eindeutig. Für Übergewicht gibt es eine Metaanalyse, welche auf IVF Datenbasis den negativen Effekt auch für Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten nachweist [98], nachdem einige andere Studien, darunter eine 1999 in der Zeitschrift *Human Reproduction* publizierte Fallkontrollstudie mit 333 Patientinnen [99], keinen Effekt gefunden hatten. Auch zu Nikotin wurde der schädliche Effekt nach widersprüchlichen Ergebnissen in kleineren Studien (zum Beispiel kein Effekt im Vergleich zu Alkohol und Koffein [100]) durch eine Metaanalyse bestätigt [101]. Alkohol, unabhängig davon, dass er in der Schwangerschaft generell ein Tabu sein sollte, kommt immer wieder als Faktor in Studien zu Abortrisiken vor, manchmal auch ohne signifikanten Effekt im Vergleich zu den anderen Parametern [102]. Immer wieder finden sich bei Patientinnen subjektiv auch Überzeugungen über den negativen Effekt von Alltagsstress, dieser zeigte sich wissenschaftlich allerdings als vernachlässigbar [14].

1.3.4 Therapiebezogene Einflussfaktoren

Studien zu Risikofaktoren finden häufig im IVF-Therapie Setting statt, da dort eine besonders gute Aufzeichnung von Anfang der Schwangerschaft an erfolgen kann. Dabei steht die IVF-Therapie auch selbst immer wieder im Fokus als möglicher Einflussfaktor auf Aborte. Schwangerschaften nach Kryotransfer zeigen eine höhere Rate an Aborten im Vergleich zu frischen Zyklen (gerundet 25% im Vergleich zu 20% [2]). Die Lagerungsdauer bis zum Transfer wurde dabei als potentieller Risikofaktor mit bis jetzt entlastenden Ergebnissen untersucht [103]. Bezüglich der Befruchtungsmethode existieren Studien, welche eine niedrigere oder höhere Abortrate nach ICSI im Vergleich zur IVF-Methode zeigten [39, 104]. Im IVF-Register geben die Daten von 2018 diesbezüglich Werte von 20,0% (nach ICSI) und 20,8% (nach IVF) an [2]. Auch die hormonelle Stimulationsbehandlung steht im Verdacht ein

ungünstiges / verändertes Milieu zu schaffen [105]. Innerhalb der IVF Therapie bestehen allerdings auch Methoden mit dem Ziel der Verringerung der Abortrate, zum Beispiel bei der aktuell nur im Ausland möglichen Auswahl des Transfermaterials nach Embryoqualität (siehe Kapitel 1.1.4 „Der Deutsche Mittelweg“). Die Anzahl der transferierten Embryonen spielt für die Abortrate den Daten des IVF-Registers folgend keine Rolle. Das Risiko für einen Abort bei einer klinischen Schwangerschaft nach 3 transferierten Embryonen ist nicht geringer als bei einer klinischen Schwangerschaft nach dem Transfer von nur einem Embryo [41], obwohl man theoretisch davon ausgehen könnte, dass bei drei Embryonen die Chance für einen entwicklungsfähigen Embryo größer ist.

1.3.5 Sondergruppe der Wiederholten Spontanaborte

Eine besondere Patientengruppe sind die von wiederholten oder habituellen Spontanaborten betroffene Paare (WSA). Je nach Definition spricht man traditionellerweise ab drei [106] (die „ältere“ Definition der WHO seit Jahrzehnten [107]) oder im amerikanischen Raum ab zwei (nach der ASRM [108]) hintereinander folgenden Aborten von habituellen Aborten. Die deutsche S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten“ ist dabei im Einklang mit der WHO-Grenze von drei Aborten (S. 32 [68]). Dies macht vor dem Hintergrund Sinn, dass vor allem nach drei Aborten das Wiederholungsrisiko stark ansteigt [83]. Idiopathische WSA, also ohne diagnostizierbare Ursache, machen mehr als 50 % dieser Gruppe aus [109], sodass von manchen Autoren aufgrund statistischer Überlegungen von einer eigenen Krankheitsentität ausgegangen wird [110].

1.3.6 Endometriose

Nicht in der Leitlinie für Wiederholte Spontanaborte erwähnt, aber als eine häufige Erkrankung der prämenopausalen infertilen Frau und mit gesicherter Erhöhung der Abortrate auch bei spontan entstandenen Schwangerschaften [111], kommt der Endometriose eine besondere Rolle in der aktuellen Forschung zu. Viele ihrer Pathomechanismen sind dabei trotz der sozioökonomischen Relevanz der Erkrankung noch nicht abschließend geklärt [21]. Die Erstbeschreibung wird Herrn Freiherr von Rokitansky zugeschrieben mit seiner Publikation „Ueber Uterusdrüsen-Neubildung“ in der Zeitschrift der kaiserlich königlichen Ärzte zu Wien im Jahr 1860 [112]. Damals noch als eine sarkomatöse Struktur beschrieben, weiß man heutzutage, dass Endometriose zumindest nicht primär maligne ist, aber in ihren Ausprägungsextremen von milden Symptomen bis hin zu einer malignen Erkrankung entsprechenden Gesundheitseinschränkungen gehen kann. Endometriumzellen, welche den zyklischen Hormonveränderungen unterliegen und sich nicht an ihrem richtigen Ort im Uteruscavum befinden (ektopische Lage), führen zu den Leitsymptomen Infertilität und chronischer Bauchschmerz [113], spezifischer Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dyschezie und Dysurie [114]. Am häufigsten ist das Peritoneum betroffen, aber auch die Eierstöcke mit sogenannten Schokoladenzysten, die Parametrien, Darm, Harnblase und -leiter, die Muskelschichten der Gebärmutter (Adenomyose) sowie die Eileiter sind typische Orte [21]. Stadieneinteilungen nach Ort des Befalls sind der rASRM-Score [115] und die ENZIAN-Klassifikation [116]. Die weitverbreitetste Theorie für das Vorhandensein dieser Zellen ist das Modell der retrograden Menstruation. Noch ungeklärt ist, warum man retrograde Menstruation bei über 90 % der Frauen feststellen kann, die Prävalenz der Endometriose aber deutlicher niedriger ist [117]. Aktuell erforscht werden genetische und epigenetische Veränderungen auf Molekular- und Rezeptorebene, welche zu weniger Differenzierung und verstärktem Überleben der

Zellen am falschen Platz führen [118, 119]. Es wurden sogar Zusammenhänge zwischen *in utero* Bedingungen und dem Geburtsgewicht mit einer gesteigerten Prävalenz an Endometriose gefunden [120].

Goldstandard beim Vorkommen von endometriosetypischen Symptomen mit entsprechendem Leidensdruck plus eventueller sonographischer Veränderungen ist immer noch die diagnostische Laparoskopie mit möglicher operativer Sanierung [121]. Stand 2012 betrug die durchschnittliche Dauer von Symptombeginn (Schmerz oder geminderte Fruchtbarkeit) bis zur Diagnose mittels Laparoskopie 10 Jahre, obwohl der erste gynäkologische Besuch wegen dieser Beschwerden nach durchschnittlich 2-3 Jahren erfolgte [122]. Trotz großer Anstrengungen eine nicht operative Form der Diagnostik zu finden, zum Beispiel mittels einer Serumanalyse, ist dies bis jetzt nicht geglückt [123]. Als symptomatische Therapie werden bei der jungen Frau ohne Kinderwunsch oft hormonelle Kontrazeptiva, zum Beispiel im Langzyklus, auch ohne vorherige Laparoskopie probatorisch angesetzt [124].

Für viele Endometriosepatientinnen ist der Weg zur Erfüllung des Kinderwunsches schwerer und sie kriegen nachweislich sogar weniger Kinder [125, 126]. Neben der häufig zitierten erhöhten Prävalenz von Endometriose in der Gruppe von mit Infertilität betroffenen Frauen [127] konnten zwei große Kohortenstudien spezifisch ein erhöhtes Fehlgeburtsrisiko durch nachgewiesene Endometriose bei IVF Patientinnen ebenso wie bei spontanen Konzeptionen nachweisen [125, 128]. Es gibt außerdem starke Hinweise auf die negative Beeinflussung diverser anderer Fertilitätsfaktoren wie einem erhöhten Risiko an extrauterinen Graviditäten [125] oder der Reduktion der Ovarialreserve durch Endometriome [129]. Auch Ergebnisse während der ART wie die Anzahl der gewonnenen Embryonen zeigen sich negativ beeinflusst [130]. Eine Metaanalyse fand zwar ein erhöhtes Abortrisiko aber keine verringerte Rate an klinischen Schwangerschaften im Vergleich zu ART-Behandlungen aus anderen Indikationen [131], während eine andere sogar eine signifikante Reduktion mit einer OR von 0,46 bei der gleichen Fragestellung in Bezug auf Implantationsraten zeigte [132].

Zusätzlich konnten verschiedene Studien auch ein erhöhtes Risiko für gravierende Schwangerschaftskomplikationen wie Plazenta Praevia, Frühgeburtlichkeit und *Small for Gestational Age* sowie weiteren bei Patientinnen mit Endometriose und Z.n. ART zeigen [128, 133]. Zusammenfassend wird eine Reduktion der Fertilität durch Endometriose als gesichert angenommen, wobei verschiedene Unterpunkte mehr oder weniger beeinträchtigt sind und der pathogenetische Hintergrund multikausal und komplex erscheint [134].

1.3.7 Testosteron und Hyperandrogenämie

Ein erhöhtes Testosteronlevel ist thematisch eng verzahnt mit dem Syndrom Polyzystischer Ovarien, kurz PCO(S), und wird oft mit diesem gedanklich auch gleichgesetzt. PCO ist nach den aktuellen Rotterdam Kriterien von 2003 zu diagnostizieren, wenn 2 der folgenden drei Punkte zutreffen: Oligo-/Anovulation, klinische oder biochemische Hyperandrogenämie und sonographisch polyzystische Ovarien [135]. Über PCO wurde in Hinblick auf Fertilität schon viel geforscht. Mehrere retrospektive Studien von Patientinnen nach IVF zeigten eine erhöhte Rate an Aborten bei PCO-Patientinnen [136], während andere retrospektive Studien keinen negativen Effekt [137] oder nur eine erhöhte Rate an biochemischen Aborten nachweisen konnten [64], sodass die Evidenz weiterhin nicht eindeutig ist [138].

Schwangerschaftskomplikationen werden vor allem dem ungünstigen metabolischen Rahmenbedingungen bei PCOS zugeschrieben [136], wobei auch über den Effekt von hohen LH-Leveln auf die Fertilität weiter diskutiert wird [135]. Die führende Expertenmeinung plädiert allerdings dafür, den Testosteronwert als eigenständigen Risikofaktor zu sehen, da viele PCOS Frauen gar kein erhöhtes Testosteronlevel zeigen [135].

Um den Einfluss von PCOS und des Serumtestosteronlevels auf Abortraten weiter nachzugehen, wurde bei Patientinnen einer kalifornischen Fertilitätsklinik der Testosteronwert in der 4.-6. SSW untersucht, wenn eine sonographisch bestätigte klinische Schwangerschaft eingetreten war [139]. Dabei konnte weder durch den Testosteronwert noch bei den PCO-Patientinnen in der Studie ein Unterschied in den Abortraten festgestellt werden [139]. Eine Reihe von Studien beschäftigt sich mit den Werten von Testosteron und seinen anderen biologischen Formen in Zusammenhang mit dem Krankheitsbild der Wiederholten Spontanaborte. Der Testosteronwert an Tag 8 des Zyklus, also präkonzeptionell, wurde von Nardo et al. in solch einem Patientinnenkollektiv mit WSA untersucht [140]. Hier wurde zwar eine erhöhte Serumtestosteronsekretion in der Abortgruppe festgestellt, der Unterschied in der Endauswertung war aber nicht signifikant. In die logistische Regression von Nardo et al. war nicht der absolute Testosteronwert eingeflossen, sondern es war eine Unterteilung in normal und erhöht getroffen worden [140]. Auch auf die Follikelphase und ein Kollektiv von Patientinnen mit WSA bezogen wurde bei einer weiteren Studie ebenfalls kein Unterschied im Testosteron- und dessen metabolischer Zwischenstufe DHEA(Dehydroepiandrosteron)-Level, aber im Androstendionlevel, einer anderen metabolischen Zwischenstufe des Steroidhormons, gefunden [141]. Eine britische Forschergruppe untersuchte die Serumkonzentrationen von Androstendion, Testosteron und SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin, Transportprotein) an verschiedenen Tagen im Zyklus von Frauen mit wiederholten Spontanaborten und verglich diese mit denen gesunder Frauen sowie mit dem Level des Endometriumproteins PP14, welches bei von Aborten betroffener Frauen als erniedrigt gezeigt worden war, und fand einen Zusammenhang [142]. Eine Studie, wieder mit dem Patientinnenkollektiv der WSA, zeigte keinen Unterschied zwischen PCOS-Gruppe und Kontrollgruppe in der Abortrate, wohl aber erhöhtes totales Testosteron, freies Testosteron und DHEA-S (DHEA-Sulfatester) bei der Abortgruppe [143]. Größere Metaanalysen, welche die Ergebnisse der kleineren Studien zusammenfassend bewerten, sowie auch Analysen von nicht mit WSA betroffenen Patientinnen sind der Autorin nicht bekannt.

Sicher ist, dass Androgene wie die anderen Sexualhormone, welche miteinander in enger Wechselwirkung stehen, eine Schlüsselrolle im gesamten Fertilitätsprozess einnehmen. So ist ihre Anwesenheit elementar für die Entwicklung der Eizellen. Bei Frauen, welche unter hormoneller Stimulation nur eine sehr geringe Ansprechrage (*poor ovarian responders*) haben, konnten mithilfe einer Testosterontherapie mehr Oozyten gewonnen werden [144]. Ab welchen Grenzwerten Testosteron schädlich oder nützlich ist, ist noch nicht bekannt. Aktuell werden, auch durch Tierexperimente und mittels neuer biochemischer Methoden, Erkenntnisse über die diffizilen Zusammenhänge gesammelt. So konnte anhand des Endometriums von Schweinen mithilfe immunhistochemischer Analysen gezeigt werden, wie die durch Östrogen geförderte spezifische Genexpression eines Androgenrezeptors in der frühen Schwangerschaft durch Testosteron in Verbindung mit 19-Nortestosteron blockiert wird [145].

1.3.8 Auswahl der untersuchten Risikofaktoren

Schwierig ist nun die Auswahl der Parameter aus der Fülle der beschriebenen und möglichen Risikofaktoren, welche in die Analyse miteinfließen sollten. Es macht keinen Sinn, eine unendlich große Anzahl an Parametern zu inkludieren, da die Anzahl der Parameter an die Fallanzahl angepasst sein muss. Als erste Voraussetzung galt, dass die Information während der Vorbereitung und Durchführung standardmäßig erhoben wurde und so für den Kliniker keinen Mehraufwand bei ihrer Erfassung bedeutet. Dies war uns wichtig auch im Hinblick auf eine spätere Nutzung der Ergebnisse im klinischen Alltag. Zweitens waren uns Parameter wichtig, welche beeinflusst oder sogar auch durch Therapieentscheidungen verändert werden können. Drittens wählten wir nach aktueller Studienlage aus und mischten dabei Faktoren mit bereits gesichertem Einfluss und Faktoren mit noch ungeklärter Studienlage für einen Gewinn an neuen Erkenntnissen. Das maternale Alter ist ein bekannter und gesicherter, das Abortrisiko erhöhender Faktor und gehört somit per se schon in jede Untersuchung über Abortrisiken. In einer Logistischen Regression ist die Information über das Alter wichtig, da alle anderen Risikofaktoren nach diesem korrigiert werden können und auch eine Wertung der unterschiedlichen Einflussstärken ermöglicht wird. Wir wollten in den Kryozyklen keine Verzerrung der Ergebnisse und ließen deswegen das Alter der Frau bei Punktion (also das Alter der Eizellen) und bei Transfer miteinfließen. Der Einfluss des väterlichen Alters sollte bestätigt oder ausgeschlossen werden. Als weiteren anamnestischen Faktor unter vielen möglichen wählten wir als wichtigsten den Z.n. Geburt. Als Faktoren, welche in Einzelstudien bis jetzt unterschiedliche Ergebnisse präsentierten, aber in großen Metaanalysen einen negativen Effekt zeigten, wurden der BMI und Nikotin ausgewählt. Sie sind auch potentiell änderbar. Über den Koffein- oder Alkoholkonsum lagen keine verwertbaren Informationen vor. Es wurde auch standardmäßig kein Stresslevel erhoben. Hormonelle Faktoren (TSH, Testosteron und Estradiol) und Ausdrücke dieser (Endometriumdicke) sind durch Therapieentscheidungen beeinflussbar. Die Frage, ob wir durch die Therapie das Abortrisiko positiv oder negativ verändern, war uns sehr wichtig, sodass auch die Fertilisierungsform (IVF oder ICSI) und bei den Kryozyklen die Lagerungszeit der Vorkernstadien oder Embryonen miteinfließen. Endometriose ist eine Erkrankung, deren Bedeutung für die Fertilität und die weibliche Gesundheit in den letzten Jahren immer klarer wird, welche aber in einigen Punkten noch immer rätselhaft bleibt. Damit gehörte sie für uns auch in die Gruppe der zu untersuchenden Faktoren, um einen Beitrag zur aktuellen Forschung in diesem Bereich zu leisten und die Wichtigkeit ihrer Rolle genauer zu definieren.

1.4 Ethikvotum

Vor Beginn der Datenaufnahme wurde der Protokollentwurf der Ethikkommission vorgelegt. Es bestanden keine ethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der retrospektiven Datenanalyse (Studiennummer 4214).

1.5 Ziele der Arbeit

Diese Arbeit hat das Ziel, das Abortgeschehen nach dem Eintreten einer klinisch nachweisbaren Schwangerschaft im Rahmen einer IVF/ICSI Therapie durch Analyse möglicher Risikofaktoren und Wertung derselben untereinander besser zu verstehen. Zuallererst hat der Verlauf einer Schwangerschaft, vor allem nach Sichtung des Embryos im Ultraschall, immer eine große emotionale Bedeutung für das Patientenpaar. Das Abortgeschehen an sich ist ein Vorgang, welcher einen potentiellen Angriffspunkt für Verbesserungen durch medizinische Therapien bietet, wenn die Ursachen dahinter verstanden sind. Unabhängig von einer therapeutischen Konsequenz ist auch die Bedeutung einer Aufklärung über die Chance auf den Therapieerfolg, das Wunschkind, wichtig und kann anhand des Verständnisses über den Einfluss von Risikofaktoren auf negative Verläufe individualisiert werden. Mit unserer Auswertung wollten wir nicht nur erstens die Relevanz der bis jetzt beschriebenen Abortfaktoren in der Klinik untersuchen, sondern auch zweitens eine Antwort auf die Frage finden, ob mithilfe der vorhandenen und für den Kliniker gut zugänglichen Informationen eine genauere Einschätzung des Abortrisikos vorgenommen werden kann. Diese Präzisierung der Prognose kann außerdem bei Therapieentscheidungen helfen, zum Beispiel bei der Anzahl der zu transferierenden Embryonen im Rahmen des Deutschen Mittelweges.

Während der Behandlung im Kinderwunschzentrum werden eine große Anzahl an Informationen gesammelt. Diese Daten sind bei jeder Patientin per se durch die notwendige Anamnese und die Dokumentation der Therapie vorhanden und für den Kliniker leicht zugänglich. Einige dieser Daten werden bereits im Deutschen IVF Register ausgewertet, woraus jährlich neue Erkenntnisse über Erfolgchancen und Risiken gewonnen werden. Viele Parameter finden allerdings bis jetzt dort noch keine Erwähnung und damit auch keine regelhafte Auswertung. Die vorliegende Arbeit soll drittens die Frage beantworten, für welche Parameter das Einfließen in weitere Studien und Auswertungen Sinn macht. Als zu untersuchende Faktoren wählten wir durch die Therapie beeinflusste und zu beeinflussende Faktoren aus, da bei diesen potentielle Veränderungsmöglichkeiten bestehen. Außerdem wurden Faktoren mit unklarer Studienlage in die Studie eingeschlossen, um einen Beitrag zur aktuellen Forschung über diese Eigenschaften im Zusammenhang mit Fertilität zu leisten. Faktoren mit bekanntem und gesichertem Einfluss waren wichtig für eine Überprüfung hinsichtlich der Belastbarkeit der Daten und auch um eine Wertung ihrer Bedeutung im Vergleich untereinander mithilfe der gewählten statistischen Methode, der Logistischen Regression, zu erreichen.

2 Publizierte Originalarbeit:

Endometriosis doubles odds for miscarriage in patients undergoing IVF or ICSI.

Pallacks C, Hirchenhain J, Krussel JS, Fehm TN, Fehr D.

European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2017;213:33-8. [1]

3 Diskussion

Die vorliegende Analyse hat das Ziel, Risikofaktoren für Aborte zu finden und in ihrer Wichtigkeit zu werten. Dafür wurden 588 Zyklen mit nach IVF/ICSI entstandenen Embryonen und 150 Zyklen mit nach Kryokonservierung von meist Vorkernstadien entstandenen Embryonen ausgewertet [1]. Voraussetzung für die Inklusion in die Studie war der sonographische Nachweis einer Schwangerschaft. Für die Logistischen Regressionen mit dem binären Endpunkt Lebendgeburt/Abort wurden 11 beziehungsweise 12 unabhängige Faktoren gewählt, welche im klinischen Setting leicht erhoben werden können. In der Gruppe mit den frisch transferierten Embryonen zeigt sich ein signifikantes Ergebnis für drei Parameter: Alter der Frau, Endometriose und Testosteronwert [1]. In der Gruppe mit den nach Kryokonservierung transferierten Embryonen ist lediglich ein Faktor an der Grenze zur Signifikanz, und zwar die Länge der Kryokonservierung [1]. Im Folgenden wird zunächst näher auf die ausgewählten unabhängigen Variablen, auch Faktoren genannt, eingegangen und danach das Studiendesign kritisch überprüft.

3.1 Diskussion der unabhängigen Variablen

3.1.1 Signifikante Faktoren

Variable	OR (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Alter der Frau	1,11 (1,04-1,19)	0,003
Endometriose	2,17 (1,14-4,13)	0,018
Testosteronwert, ng/ml	3,75 (1,26-11,17)	0,018

Tabelle 2: Signifikante Ergebnisse der Zyklen mit direkt transferierten Embryonen [1]. (OR: *odds ratio*).

Drei der 11 unabhängigen Faktoren erreichen das Signifikanzniveau (Tabelle 2, S.17). Der Einfluss des Alters der Patientin auf das Risiko einer Fehlgeburt ist bekannt und zeigt durch die in der Arbeit erlangte Signifikanz auch die Validität der in dieser Studie erhobenen Daten an. Die vorliegende Arbeit bestätigt außerdem, dass die Erkrankung Endometriose nicht nur eine starke Einschränkung in der Lebensqualität der betroffenen Frauen durch chronische Schmerzen bedeutet, sondern auch die Chance auf ein eigenes Kind erheblich erniedrigt. In der Literatur nur gering präsent und damit überraschend ist der festgestellte Zusammenhang von Abortrisiko und Testosteronspiegel.

3.1.2 Alter der Patientin

In der dieser Arbeit zugrunde liegenden statistischen Auswertung zeigte das Alter der Frau einen statistisch signifikanten Zusammenhang zum Abortrisiko mit einer OR von 1,11 (95% Konfidenzintervall 1,04-1,19; $p=0,003$) [1]. In der Einleitung (siehe auch Kapitel 1.3.1, S .9) wurde bereits dargelegt, dass dieser Zusammenhang vor allem durch eine Alterung der Eizellen und Minderung ihrer Qualität im Sinne von einer Häufung von Meiosedefekten zu erklären ist. Tatsächlich findet sich in einer retrospektiven Arbeit von 2002, welche in einer Logistischen Regression Eizellqualität

und Alter miteinander vergleicht, die Eizellqualität als signifikant für einen Abort und um diesen Faktor korrigiert das maternale Alter als kein signifikanter Faktor [146]. Zur Überprüfung dieses Ansatzes *in extremo* wurde in der Zeitschrift *Lancet* 1993 eine klinische Versuchsstudie mit der Implantation von durchschnittlich 28-jährigen Eizellen in den Uterus von Frauen nach der Menopause zwischen 50 und 59 Jahren durchgeführt. Tatsächlich entstanden so aus 21 Transfers 3 Entbindungen sowie 4 zum Zeitpunkt der Veröffentlichung noch laufende Schwangerschaften im 3. Trimenon. Auffällig ist die Rate von 2 schweren Präeklampsien [147]. Andere mögliche negative Faktoren des Alters auf die Schwangerschaftsentwicklung scheinen also beim Fehlgeburtsrisiko nur nebensächlich zu sein, spielen aber sicherlich bei der erhöhten Rate an Schwangerschaftskomplikationen eine Rolle. Sinnvoll für eine weitere Beleuchtung des Alters von werdenden Müttern als Parameter ist also auch eine Inkludierung der Eizellqualität. Als Klassifikationssystem bietet sich zum Beispiel die Unterteilung der ASEBIR (Spanischer Forschungsverband) aus dem Jahr 2007 nach morphologischen Kriterien [148] oder die Unterteilung in „ideal“ und „nicht ideal“ des D·I·R [2] an.

Die Relevanz des Alters als Risikofaktor für Aborte, auch für andere geburtshilfliche Komplikationen, wird in Zukunft noch prägnanter werden. Den allgemeinen Trend zur älteren Mutter sieht man auch im D·I·R. Patientinnen, welche sich einer ART unterziehen, werden tendenziell älter [2]. Eine Lösungsstrategie kann hierbei nicht nur medizinisch in den sogenannten *Social Freezing* Techniken gesucht werden, sondern es muss im Sinne der betroffenen Frauen auch gesellschaftlich nach Ursachen geforscht werden. Wenn das späte Mutterwerden nicht nur eine individuelle Entscheidung der Frau ist, sondern auch aufgrund fehlender finanzieller Absicherung während einer akademischen Ausbildung oder befürchteter beruflicher Konsequenzen passiert [149, 150], sollte hier nicht nur im Sinne der Gleichberechtigung, sondern auch zur Vermeidung einer immer niedrigeren Geburtenrate entgegengesteuert werden. Eine ehrliche und fundierte Aufklärung über steigende Risiken bei erst spät realisiertem Kinderwunsch ist vonnöten.

3.1.3 Endometriose

3.1.3.1 Studienlage

Für die Diagnose einer Endometriose in der Anamnese zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten eines Abortes mit einem OR von 2,17 (95% Konfidenzintervall 1,14-4,13; $p = 0,018$) [1]. Eine Patientin wurde mit Endometriose positiv in diese Studie eingeschlossen, wenn sie in ihrer Anamnese irgendwann die Diagnose Endometriose erhalten hatte, unabhängig von der Ausprägung, der Lokalisation der Erkrankung und dem Zeitpunkt der Diagnose. Dies sind weitere Informationen, welche in zukünftigen Untersuchungen die Ergebnisse noch weiter spezifizieren könnten. Die unterschiedlichen Lokalisierungen der Endometriose betreffend ist vor allem der negative Effekt der Adenomyose auf die Fehlgeburtsrate gesichert [151, 152]. Dabei zeigt interessanterweise eine Studie mit Eizellspenden, dass bei Empfängerinnen mit Adenomyose nur die Fehlgeburtsrate, aber nicht die Implantationsrate verschlechtert ist [153]. Verschiedene Studien involvieren die Stadieneinteilung nach ASRM [154] und können verstärkte Effekte bei höheren Stadien feststellen [155]. Es ist davon auszugehen, dass die gefundenen Endometrioseläsionen bei der laparoskopischen Diagnostik auch, soweit sinnvoll, reseziert wurden. Trotzdem zeigt sich in dieser Studie ein erhöhtes Abortrisiko.

Der Vollständigkeit halber wird trotz der insgesamt guten Studienlage, welche für einen Zusammenhang von Endometriose und einem erhöhten Abortrisiko spricht, auch eine Publikation mit negativem Ergebnis erwähnt. Leonardi et al. publizierte 2016 eine Fall-Kontrollstudie mit jeweils 313 Patientinnen pro Gruppe, in der kein signifikant erhöhtes Abortrisiko gefunden werden konnte [156]. Die Fallgruppe bestand aus Patientinnen mit Z.n. operativer Endometriosediagnose oder sonographischem V.a. Endometriome [156]. Sehr interessant ist hier, dass ein rein sonographischer Verdacht auf Endometriose als Inklusionsfaktor zählte. Aufgrund der grundsätzlich bei Endometriose nur endgültig sicheren Diagnose durch eine Histologie, ist die Bildung einer Kontrollgruppe, wie die Autoren selbst aufführen [156], mit besonderen Schwierigkeiten verbunden.

3.1.3.2 Problematik der Diagnostik von Endometriose für wissenschaftliche Erhebungen

Die Tatsache, dass die sichere Diagnose der Endometriose bis jetzt nur operativ möglich ist, stellt insgesamt ein Problem für statistische Erhebungen dar. Quasi als Blindgängerinnen können in Studien Patientinnen als falsch negativ gewertet werden, die eine unbekannte Endometriose haben. Endometriosepatientinnen müssen nicht zwingend einen sonographischen Befund oder klinische Symptome haben. Neue Forschungen in Richtung eines Serummarkers könnten zukünftig eine sensitivere Unterteilung in Erkrankte und Nicht-Erkrankte in der Kontrollgruppe bewirken und auch unnötige diagnostische Laparoskopien beim chronischen Unterbauchschmerz vermeiden [157, 158]. Andererseits müssen hier auch die Patientinnen erwähnt werden, bei denen die Diagnose Endometriose nur ein Zufallsbefund bei einer Bauchoperation anderer Indikation ist oder die in einem zukünftigen Serummarker positiv getestet werden, die bis dahin aber schon auf eine problemlose Mutterschaft zurückblicken sowie keine Probleme mit Unterbauchschmerzen beschreiben. Informationen über die Prävalenz dieser Gruppe und die Auswirkungen einer nur sehr geringen Krankheitsausprägung fehlen. Eine Kontrollgruppe mit Patientinnen, in denen eine Endometriose aktiv operativ ausgeschlossen wurde, mag aus rein statistischen Überlegungen zwar sinnvoll erscheinen, die Körperverletzung durch die Operation mag den Probandinnen aus ethischen Gründen aber nicht zugemutet werden. Eine weitere Schwierigkeit bei der sicheren Diagnose einer Endometriose für wissenschaftliche Studien sind Patientinnen, welche ausschließlich unter Adenomyose leiden, ein Zustand der histologisch nur nach Hysterektomie (eine unmögliche Wahl bei Kinderwunschpatientinnen) beweisbar ist. Hier sind Ultraschall und MRT als neue diagnostische Methoden mittlerweile gut untersucht [159]. Patientinnen, welche für eine Endometriose-bezogene Studie infrage kommen hierauf speziell zu prüfen, ist sicherlich sinnvoll.

3.1.3.3 Therapeutische Entwicklungen

Wichtig ist, dass der Beginn einer Kinderwunschbehandlung möglichst kurzfristig nach erfolgter operativer Resektion stattfindet. Eine prospektive Studie zeigte, dass die Fertilität im ersten Jahr nach Operation am höchsten ist [160]. Die aktuelle Cochrane Meta-Analyse über die Effektivität von laparoskopischer Therapie bei Endometriose zeigte eine Verbesserung der klinischen Schwangerschaftsrate aber keinen nachweisbaren Effekt auf die Abortrate [27]. Die Ergebnisse stellen einen weiteren Hinweis auf die Beteiligung anderer pathogenetischer Mechanismen, zum Beispiel einer verstärkten Entzündung, als nur die durch anatomische Läsionen verursachten Probleme bei der Fertilitätseinschränkung durch Endometriose dar. Spannend wäre hier auch die Information über die Prävalenz von Adenomyose unter den untersuchten

Frauen. Eine wirksame erprobte Therapie von Adenomyose oder des Entzündungsmilieus bei Frauen mit Kinderwunsch existiert zum jetzigen Zeitpunkt nicht.

Endometrioseläsionen produzieren eigene teils proinflammatorische Botenstoffe wie IL1 und IL6 und es wird angenommen, dass das dadurch kreierte Milieu ihnen zum Überleben an dem eigentlich nicht für sie gedachten Platz dient [161]. Die dadurch veränderte Immunsituation kann negative Auswirkungen auf die Fertilität auf verschiedensten Wegen haben: unter vielen anderen Pathomechanismen wird ein spermotoxischer Effekt diskutiert, neben Endometriomen konnten vermehrt Follikelatresien festgestellt werden und es fanden sich auffällige biochemische Reaktionen des Endometriums bei Implantation im Vergleich zu gesunden Frauen [162]. Im Allgemeinen konnten negative Effekte durch Veränderungen von Leukozytenpopulationen während des Zyklus und bei Implantation durch Endometriumbiopsien bereits nachgewiesen werden [163]. Diese hochkomplexen Vorgänge auf Zellebene bieten einen schlüssigen Erklärungsansatz für die sonst so unspezifische Fertilitätsreduktion auf mehreren Ebenen, unter denen Endometriosepatientinnen leiden und es sind zukünftig weitere Forschungsergebnisse zu erwarten.

Auf der therapeutischen Ebene wurden mit dem Ziel der systemischen Entzündungshemmung vor allem Anti-TNF-alpha Blocker in der letzten Zeit verstärkt untersucht. Für Etarnecept wurde 2018 eine kleine Studie veröffentlicht, welche einen positiven, nicht signifikanten Effekt auf die Lebendgeburt rate zeigte [164], größere Studien, welche diesen Effekt bestätigen, bleiben abzuwarten. Für Infliximab fand ein 2013 durchgeführtes Cochrane *Review* nur eine zu inkludierende Studie, welche keinen Effekt auf die durch Endometriose verursachten Schmerzen fand [165]. Bei allen neu in der Schwangerschaft, vor allem in der Zeit der Organogenese, eingesetzten Medikamenten muss die Substanz kritisch auf den Effekt auf das Kind hin beobachtet werden. Für Etarnecept und Infliximab gibt es noch keine harten Hinweise auf Teratogenität, mindestens für Infliximab ist aber von einer Beeinflussung des Immunsystems des Kindes auszugehen [166, 167].

3.1.3.4 Ausblick

Insgesamt ist als positive Nachricht zu vernehmen, dass durch die ART eine deutliche Verbesserung der Chancen auf ein Kind bei Endometriosepatientinnen besteht, wie anhand der Analyse von Lebendgeburt rates in Dänemark seit 1977 sichtbar ist [125]. Bei einer IVF-/ICSI- Therapie muss aber der potentielle Effekt der Stimulationsbehandlung selbst auf die Endometriose als einer unter hormonellem Einfluss stehenden Erkrankung berücksichtigt werden. Eventuell gibt es hier günstigere oder ungünstigere Protokolle. In der Fachliteratur wird bei Endometriose ein Ultralangprotokoll mit agonistischen GnRH-Analoga empfohlen [121].

Anzusprechen ist die Wichtigkeit der Entwicklung von Strategien einer möglichen Primär- und Sekundärprophylaxe zur Sicherung der Fertilität der möglicherweise schon in sehr jungen Jahren erkrankten Patientin. In der aktuellen Literatur finden sich Denkansätze zur medikamentösen Prophylaxe durch orale Kontrazeption im Langzeitzyklus mit dem Ziel der Vermeidung von retrograden Menstruationen oder der Einhaltung einer bestimmten Ernährung. Beides ist bisher aber weder durch Studien gesichert, noch ist eine Nutzen-/ Risikoanalyse für die angedachte flächendeckende Verschreibung von oraler Kontrazeption im Langzyklus erfolgt [168].

Der *Endometriosis Fertility Index*, kurz EFI, ist eine gute Möglichkeit, Patientinnen differenzierter über ihr individuelles Risiko zu beraten. Er ist ein Punktesystem, welches die Funktion des Eierstocks, der Tuben und der Fimbrientrichter sowie die Ausprägung der Endometriose in Gesamtheit, die Dauer des unerfüllten Kinderwunsches, vorangegangene Schwangerschaften und das Alter in Betracht zieht. Bei optimaler Punktezahl waren über 50 % der Patientinnen nach einem Jahr schwanger, bei schlechtester auch nach 3 Jahren nur etwa 20 % [169]. Er bezieht sich bis jetzt nur auf Schwangerschaftsraten, die Entwicklung eines ähnlichen Systems für das Abortrisiko ist aber gut vorstellbar.

3.1.4 Testosteronlevel

In den Rotterdam-Kriterien von 2003 werden die Schwierigkeiten bei der Forschung über Hyperandrogenämie formuliert: der Sachverhalt ist äußerst komplex, da es neben Testosteron andere biologisch wirksame Androgene wie DHEA-S und Androstendion gibt [135] (Abb.4, S.21). Es gibt eine große Fehleranfälligkeit, da Testosteron Serumlevelverschiebungen unterworfen ist und die Richtwerte international anders definiert sein können sowie eventuell auch nicht genügend für verschiedene Alter und BMIs adjustiert sind [135]. Der Testosteronindex, auch freier Androgenindex (FAI) genannt, gebildet aus Gesamttestosteron und SHBG (*sexual-hormone-binding-globuline*), ist eine möglicherweise zuverlässigere Alternative [135].

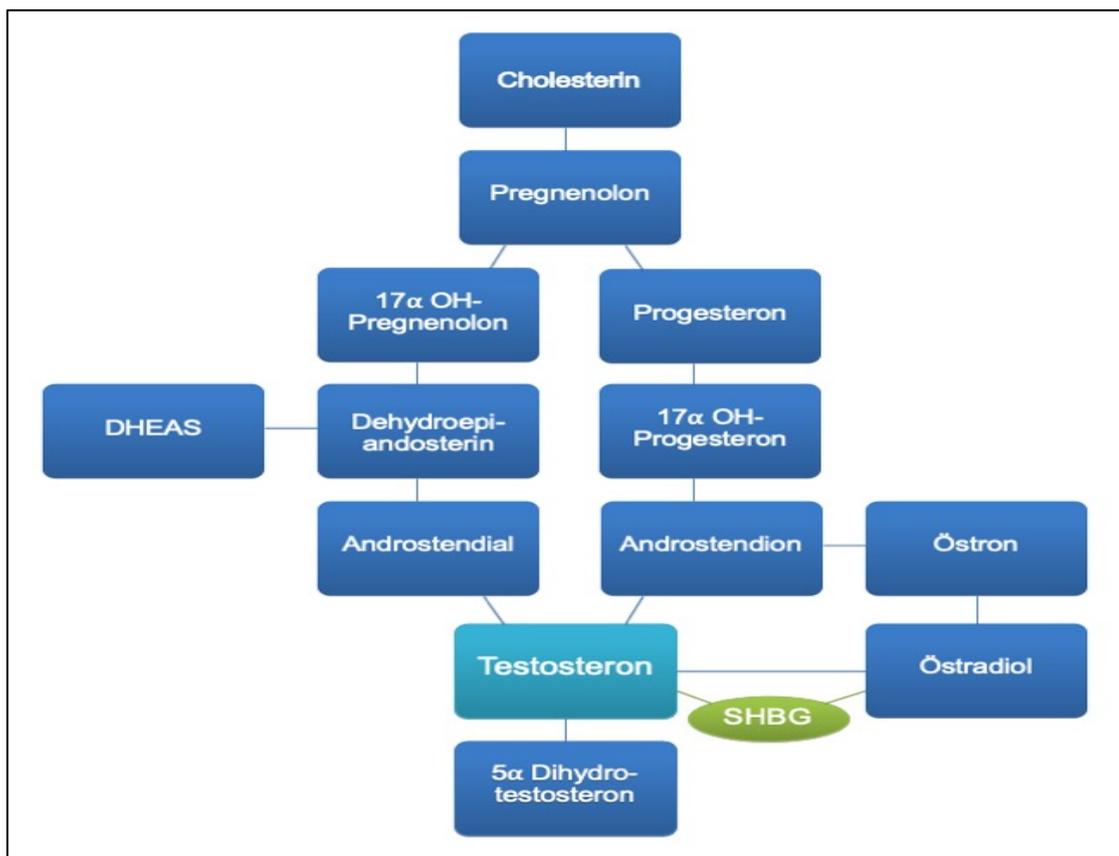


Abb. 3: Syntheschritte der Androgene [170]. Testosteron bindet im Plasma (wie Östradiol) zu einem großen Anteil an das *Sexual-hormone-binding-Globulin* (SHBG), zu einem kleinen Teil an Albumin und zu einem anderen kleinen Teil ist es frei im Plasma verfügbar [170]. DHEAS ist der Sulfatester von Dehydroepiandrosterin (DHEA) und ebenfalls im Plasma vorhanden [170]. Testosteron wird im Zielgewebe in das 2,5fach biologisch aktivere Dihydrotestosteron reduziert [170]. (OH-: Hydroxy-)

In einer Studie mit WSA-Patientinnen zeigte sich bei Erhöhung des Testosteronindex eine erhöhte Abortrate [171]. Allerdings ist das Verhalten des SHBG hoch sensibel auf Einflüsse durch andere Hormone [172]. Außerdem verhalten sich bestimmte Androgene während des weiblichen Zyklus anders mit ihrem Serumwert als mit ihrem Vorkommen im Endometrium [173]. Trotz der also insgesamt nicht leicht übersehbaren Studienlage zeigt die hier publizierte Analyse eindeutig, dass das präkonzeptionelle Testosteronlevel, bereinigt um mögliche *confounding factors* wie BMI und Alter, einen sehr hohen signifikanten Zusammenhang mit der Abortrate aufweist mit einer OR von 3,75 (95% Konfidenzintervall 1,26 -11,27; $p = 0,018$) [1]. Dabei bezieht sich die OR auf den Anstieg um eine Einheit, in diesem Fall 1 ng/ml. Hier lohnt sich ein Blick auf die deskriptiven Daten, welche einen Durchschnittswert von 0,31 mit einer Standardabweichung von 0,2 sowie eine Bandbreite der Werte von 0,00 bis 1,8 zeigen [1]. Ein Anstieg um 1 ng/ml bedeutet also einen Extremwert in dieser Patientinnengruppe. Obwohl eine kurzfristige Therapie der Testosteronwerte nicht bekannt ist, sollten Paare bei einem hohen Niveau trotzdem dementsprechend beraten werden und es sollte überlegt werden, ob es Gründe oder Verbesserungsmöglichkeiten für das Androgenniveau gibt. Das Ergebnis untermauert die Wichtigkeit der Testosteronmessung vor Beginn der Therapie sowie die Inkludierung des Wertes in zukünftige Analysen zum Thema Abortrisiko. Interessant für zukünftige Studien wäre die Information, ob bei den Patientinnen auch die Kriterien für das PCO-Syndrom [135] zutrafen.

3.1.5 Diskussion der Ergebnisse der Kryozyklen

Variable	OR (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Lagerungsdauer in Tagen	1,0029 (0,9999-1,0059)	0,062

Tabelle 3: Gekürzte Ergebnisse der Kryozyklen [1] (OR: Odds Ratio)

Die Logistische Regression der Kryozyklen zeigt ein grenzwertig signifikantes Ergebnis bei der Lagerungsdauer in Tagen [1] (Tabelle 3, S.22). Dieses Ergebnis könnte auf eine negative Beeinflussung der Embryonen aufgrund der Lagerung hindeuten. Alle Vorkernstadien und Embryonen dieser Studie wurden mit dem Protokoll des langsamen Einfrierens behandelt. Potentiell schädigend kann vor allem das *Kryoprotektivum*, also das Medium, in welchem die Vorkernstadien und Embryonen gelagert werden, sein. Der Vergleich mit anderen Studien über die Sicherheit der Kryokonservierung ist diesbezüglich erschwert, da ganz genau geschaut werden muss, ob die Kryokonservierungsbedingungen und das *Procedere* identisch sind. Beispielhaft zeigt eine Metaanalyse von 2012, dass nach Kryokonservierung entstandene Schwangerschaften sogar bessere perinatale Outcomes haben als nach frischen Transferen – bei 6 der 12 inkludierten Studien fehlen allerdings Informationen über das Einfrierprotokoll und Einfriermedium [174]. In Arbeiten, welche auch das in dieser Studie benutzte Protokoll des *slow freezings* untersuchten und die Einfrierzeiten in Gruppen unterteilten, fand sich kein signifikanter Zusammenhang zur klinischen Schwangerschafts-, Lebendgeburt- und Abortrate [103, 175]. Möglich ist, dass in den externen Daten durch das Benutzen eines anderen Einfriermediums bessere Ergebnisse erzielt wurden. Insgesamt ist die Methode des langsamen Einfrierens trotz dieses möglichen Hinweises als sicher und effektiv zu bewerten. Die neuere Methode der Vitrifikation zeigt allerdings bessere Schwangerschaftsraten (32% vs. 25%) [41]. 2017 wurden in Deutschland gerundet 12.800 Auftaue nach langsamem Einfrieren und gerundet 13.500 Auftaue nach Vitrifikation durchgeführt [41].

3.1.6 Überprüfung der Auswahl der Variablen und Diskussion nicht signifikanter Variablen

Einige Variablen, welche in der Literatur mit einem signifikanten Zusammenhang zu einem erhöhten oder erniedrigtem Abortrisiko beschrieben worden sind, sind in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant. Beispielhaft hat die Methode der ICSI Fertilisation in einer amerikanischen Arbeit von 2010 einen signifikant schützenden Zusammenhang vor Fehlgeburten gezeigt [104]. Die Autorin beschreibt selbst einen möglichen statistischen Zusammenhang ohne klinische Wertigkeit bei sehr großer Anzahl der eingeschlossenen Zyklen von über 71.000 [104]. Bezüglich des TSH Wertes kann in unserem Patientinnenkollektiv von einer gut eingestellten Schilddrüse ausgegangen werden, da 95% der Patientinnen einen TSH-Wert zwischen 0,79 mIU/l und 3,01 mIU/l [1] und damit im klinisch zufriedenstellenden Bereich aufwiesen. Eine mögliche Schlussfolgerung ist, dass Patientinnen mit einem TSH-Wert innerhalb dieses Bereiches keine negative Beeinflussung auf das Abortrisiko aufgrund eines höheren Wertes zu erwarten haben. Das nicht signifikante Ergebnis des BMI-Wertes steht im Gegensatz zu den Ergebnissen einer Meta-Analyse mit über 45.000 Zyklen [98]. Der durchschnittliche BMI-Wert der UniKiD Patientin vor Schwangerschaft betrug 23,2 kg/m² und die Standardverteilung 4,1 kg/m² [1]. Auch hier kann der Unterschied in der Zahlenmenge der Zyklen liegen und eine klinische Relevanz des BMIs wird durch unsere Studie infrage gestellt. Betreffend des Nikotinabusus könnte man aufgrund der vorhandenen Datenlage ein signifikantes Ergebnis erwarten. Eine mögliche Fehlerquelle kann in der Datenerfassung liegen, während der auch nur „gelegentliches“ Rauchen als positiv gewertet wurde. Es ist vorstellbar, dass schwangere Patientinnen mit nur einem gelegentlichem Rauchverhalten nach Eintreten der Schwangerschaft das Rauchen aufhörten. Über den Rauchstatus während der Schwangerschaft liegen keine Informationen vor. Die Faktoren Alter des Mannes, Endometriumdicke und Östrogenhöhe sind ebenfalls nicht signifikant geworden [1]. Bei diesen Faktoren ist in Zusammenschau mit bisherigen Ergebnissen nicht von einem falsch negativen Ergebnis auszugehen. Auch die Parität hatte in unserem Modell keinen Einfluss. Mögliche Effekte unter den Variablen, wie zum Beispiel eine verringerte Endometrioseprävalenz bei positiver Parität [176] oder ein möglicher Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und Endometriose [177] sind durch das Modell der Logistischen Regression bereits herausgerechnet. Bei den Kryozyklen zeigte sich kein Unterschied in der Signifikanz zwischen dem maternalen Alter bei Punktion der Eizellen und Transfer, dieses Ergebnis ist aber bei keiner Signifikanz dieser beiden wichtigen und erwartbar signifikanten Punkte nicht auszuwerten.

In eine Logistische Regression dieser Art können theoretisch auch alle anderen in Tabelle 1 (S. 8) aufgezählten möglichen Abortfaktoren mitaufgenommen werden. Voraussetzung ist, dass die Angaben von verlässlicher Qualität klinisch leicht erfassbar sein müssen. Erkrankungen mit nur geringer Prävalenz erfordern eine insgesamt größere Teilnehmergruppe, damit die Erkrankung genügend oft vertreten ist. Die Teilnehmergröße diktiert auch die mögliche Anzahl der einzuschließenden unabhängigen Variablen. Mit der Datenerfassung und dem statistischen Hintergrund beschäftigt sich das folgende Kapitel.

3.2 Kritische Überprüfung des Studiendesigns

3.2.1 Datengewinnung und Patientenkollektiv

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive statistische Auswertung von Abortfaktoren bei nach IVF/ICSI entstandenen Schwangerschaften auf Basis der Daten eines großen Kinderwunschzentrums. Voraussetzung für die Durchführung einer solchen Auswertung ist die Erfassung aller Zyklen in einer internen Datenbank.

824	Klinische Schwangerschaften 2007-2011
-6	Herausnahme Extrauteringraviditäten (0,7%)
-28	Herausnahme da IVF <u>und</u> ICSI Fertilisation (3,4%)
-125	Herausnahme bei fehlenden Informationen (15,2%)
-77	Herausnahme aufgrund doppelter Fälle (9,3%)
588	Eingeflossene Frischzyklen in die Logistische Regression (71,4%)

Tabelle 4: Aufschlüsselung herausgenommene Fälle (IVF: *In-vitro*-Fertilisation, ICSI: *Intracytoplasmatische* Spermieninjektion)

Die Aufbereitung der Daten und weitere Auswertung erfolgte anonymisiert mittels einer Nummernvergabe. Es erfolgte die Entscheidung, Transfere mit gemischter Fertilisationsform herauszunehmen, da es sich hierbei um eine sehr kleine und daher nicht als einzeln zu untersuchende Gruppe handelt. Außerdem wurden in die Logistische Regression nur Fälle mit vollständigen Informationen über alle erhobenen Parameter inkludiert. Nach aktueller wissenschaftlicher Praxis fließt jede Patientin auch nur mit der jeweils ersten Schwangerschaft ein, da bei mehreren Schwangerschaften eine Verzerrung der Statistik nicht auszuschließen ist. Die genauen Zahlen der herausgenommenen Fälle sind Tabelle 4 (S. 24) zu entnehmen. Eine prospektive Herangehensweise würde die Möglichkeit bieten, schon vor Beginn die erwünschten Informationen genauer zu definieren, die ausführliche Anamnese vor Therapiebeginn und der gut dokumentierte Therapieablauf boten in diesem Fall allerdings genug Daten für die Statistik. Eine mögliche Fehlerquelle liegt im Zeitpunkt der ersten Ultraschalluntersuchung. Sehr frühe Aborte wurden eventuell nicht miterfasst, da bei sinkendem β -HCG-Wert keine Ultraschalluntersuchung im Zentrum erfolgte. Somit ist nicht auszuschließen, dass eine klinische Schwangerschaft vorgelegen hatte. In prospektiven Studien könnte der Zeitpunkt der Untersuchung genauer definiert werden. Einige Studien zu Abortrisiken unterscheiden auch unterschiedliche Abortzeiträume mit der Erkenntnis, dass manche Risikofaktoren früher oder später zum Tragen kommen [104]. Weitere andere publizierte Möglichkeiten zur statistischen Evaluation und Datengewinnung mit der Fragestellung nach Abortrisiken sind zum Beispiel die Registerstudie, wie anhand des dänischen und norwegischen Bevölkerungsregisters erfolgt [54, 83], oder aber eine Fall-Kontrollstudie, wie mithilfe des britischen Wählerinnen-Registers erfolgt [178]. Die Stärken solcher Studien bestehen in der großen Fallzahl und der Inkludierung der gesamten Bevölkerung mit spontan entstandenen Schwangerschaften, der Nachteil in der nur geringen Erfassung von Faktoren wie zum Beispiel des Hormonstatus, welche nicht systematisch außerhalb der Reproduktionsmedizin erfasst werden.

3.2.2 Vergleich mit spontan entstandenen Schwangerschaften

Es stellt sich insgesamt die Frage, inwieweit die Daten von Schwangerschaften nach ART mit denen spontan entstandener Schwangerschaften vergleichbar sind. Vergleichbare Daten sind in Deutschland allerdings deutlich aufwendiger zu erheben, da hier die Schwangeren nicht in großen Zentren betreut werden, sondern im System der niedergelassenen Frauenärzt/*/innen und es auch keine standardisierte Datenerfassung über den Verlauf der Schwangerschaften und der während der ART prätherapeutisch erhobenen und hier ausgewerteten Risikofaktoren gibt. Einige Risikofaktoren wie der Testosteronwert vor der Schwangerschaft und die Endometriumdicke werden vor spontan eingetretenen Schwangerschaften nicht regelhaft erfasst und können retrospektiv auch nicht mehr evaluiert werden. Allerdings kann beim Alter der Frau der starke signifikante Zusammenhang auch bei spontan eingetretenen Schwangerschaften als gesichert gelten, wie unter anderem die oben genannten Registerstudien zeigen [54, 83]. Auf die Endometriose bezogen gibt es eine Metaanalyse, welche eine höhere Fehlgeburtsrate auch bei spontan eingetretenen Schwangerschaften findet. Die gefundene OR von 1,77 mit dem 95% Konfidenzintervall von 1,13-2,78 gleicht dabei der in der vorliegenden Studie [111].

3.2.3 Vergleich mit dem Deutschen IVF Register als Referenzquelle

Um die Repräsentativität der in dieser Studie untersuchten Daten und damit ihrer Ergebnisse sicherzustellen bietet sich neben dem Vergleich mit Daten aus spontan entstandenen Schwangerschaften ein deskriptiver Vergleich mit dem IVF Register an. Im D·I·R als Parameter abgebildet werden die Anzahl der Behandlungen (IVF/ICSI sowie Kryoaufbau) und ihre Indikation sowie die Anzahl der Teilschritte Stimulation, Follikelpunktion und Transfer, sodass daraus Erfolgsraten berechnet werden [2]. Es werden detaillierte Therapieergebnisse (klinische Schwangerschaften, Geburtenrate, Mehrlingsraten, Extrauteringraviditäten, Aborte, tot geborene Kinder, Fehlbildungen, aber auch induzierte Aborte sowie Schwangerschaftswoche bei Geburt und Geburtsgewicht) publiziert, welche nach interessanten Parametern wie dem Alter der behandelten Frau oder auch der Anzahl der transferierten Embryonen differenziert werden können [2]. Die Durchführung der Therapie betreffend werden Informationen über das verabreichte Stimulationsprotokoll und Komplikationen wie das Auftreten eines OHSS gesammelt [2].

Von 2007 – 2011 geben die Jahrbücher für ganz Deutschland Abortraten von 18,5 - 19,7% an [179-183]. Das UniKiD lag mit durchschnittlich 16,8% um zwei Prozentpunkte unter den Werten des Registers mit Daten aus der gleichen Zeit [1]. Gründe hierfür können grundsätzlich im Patientenkollektiv oder im Therapieprotokoll liegen, aber auch ein zufälliger Effekt sein. Auf die Kryozyklen bezogen zeigen sich in den zeitlich entsprechenden Jahrbüchern Abortraten von 22,3 -24,5% [179-183], die UniKiD-Daten liegen mit 24,7% [1] knapp oberhalb. Im Jahrbuch von 2020 mit den Daten von 2018 zeigten sich Abortraten von 20,2% für die Frischzyklen und 25,4% für die Auftauzyklen [2]. Das mittlere Alter der Frau lag deutschlandweit von 2007 bis 2011 bei etwas über 34 Jahren und 2019 bei 35,5 Jahren [2]. In diesem Punkt sind die hier erhobenen Daten mit durchschnittlich 34,2 Jahren kongruent zu den deutschlandweiten Daten der gleichen Zeitspanne [1]. Bei den Kryozyklen zeigt sich in unseren Daten ein durchschnittliches Alter von 34,1 Jahren bei Punktion und 34,8 Jahren bei Transfer [1]. Die Väter zeigten sich mit durchschnittlich 37,3 Jahren (Kryotransfer) und 37,6 Jahren (Frischtransfer) in Düsseldorf minimal jünger als die deutschlandweiten Jahrbuchdaten von 2007 bis 2011, welche von 37,8 auf 38,3 Jahre

kletterten [41]. Die hier erhobenen Daten zeigen eine Prävalenz von 10% für Endometriosepatientinnen in den Frischzyklen [1]. Im aktuellen D-I-R-Jahrbuch 2019 werden Endometrioseraten von 13,9% bei IVF-Patientinnen und 7,6% bei ICSI-Patientinnen angegeben [2].

3.2.4 Diskussion der methodischen Vorgehensweise

3.2.4.1 Auswahl der statistischen Methode

Die Grundidee der Regression ist die Identifikation von Prädiktoren (=unabhängige Variablen) zur Vorhersage eines Kriteriums (=abhängige Variable). Mit den Ergebnissen kann eine Regressionsfunktion, auch Regressionsgleichung genannt, aufgestellt werden, welche die abhängige Variable schätzt. Die Schätzgenauigkeit hängt von der Anzahl der Fälle und der Streuung der Daten ab (S. 376 [184]). Mit einer nominalskalierten abhängigen Variable, welche nur zwei Ausprägungen hat (Abort: ja / nein), und nominal skalierten unabhängigen Variablen (z.B. Endometriose ja / nein, IVF oder ICSI) sowie metrischen intervallskalierten Variablen (z.B. Alter, TSH-Wert, Testosteronwert, Lagerungszeit in Tagen) ist die zu wählende Regressionsart die multiple logistische Regression (S. 198 [185]).

Für jede unabhängige Variable wird ein Regressionskoeffizient b geschätzt (S. 377 [184]). Der Regressionskoeffizient gibt die Veränderung der abhängigen Variablen an, wenn sich die unabhängige Variable um eine Einheit verändert (ebenfalls S.377 [184]). Da der Regressionskoeffizient außerdem der Logarithmus naturalis (Logit-Funktion oder \ln) der *Odds Ratio* ist (S.196 [185]), kann mithilfe der Eulerschen Zahl e^b die *Odds Ratio* (=OR) errechnet werden. *Odds* ist das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Ereignisses, zu der Wahrscheinlichkeit des Nichteintretens eines Ereignisses. Ist die *Odds Ratio* 1, dann ist das relative Risiko, dass ein Ereignis eintritt, 50%. Die *Odds Ratio* setzt die *Odds* bei Exposition und die *Odds* bei Nichtexposition in ein Verhältnis (S.145 [184]).

Üblicherweise wird für die OR das 95%-Konfidenzintervall errechnet. Schließt dieses den Wert 1 nicht ein, wird die Nullhypothese, also dass die unabhängige Variable keinen Einfluss hat, abgelehnt (S. 308 [186]). Die Wahrscheinlichkeit, dass die Daten entstanden sein könnten, obwohl die Nullhypothese gilt, ist der bekannte p -Wert (S. 266 [184]). Generell wird in der medizinischen Literatur das Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ festgesetzt.

Ein großer Vorteil der multiplen Regression ist, dass Störgrößen rechnerisch eliminiert und die Regressionkoeffizienten nach allen anderen Einflussgrößen adjustiert werden können (S. 377 [184]). Das bedeutet, dass zum Beispiel der Regressionskoeffizient der Endometriose für jedes Alter und unabhängig vom Alter gilt, sowie dass der Einfluss des Alters und der anderen Faktoren aus diesem Koeffizienten herausgerechnet ist.

3.2.4.2 Erforderliche Fallzahl

In der Fachliteratur herrscht die grundsätzliche Ansicht vor, dass für eine genaue Schätzung des Regressionskoeffizienten 50 Fälle pro unabhängiger Variable benötigt werden (S. 380 [184]). Diese Grenze konnte mit den in diese Publikation eingehende Daten für die Analyse der frischen Zyklen übertroffen werden (11 unabhängige Variablen, 588 Fälle), für die Logistische Regression der Kryozyklen ist dieser Wert nicht erreicht. Eine andere Schätzregel besagt, dass für jede unabhängige Variable 10 Ereignisse (= Aborte) vorliegen sollten (S. 203 [185]). In der Logistischen Regression

der Frischzyklen gibt es für jede unabhängige Variable 9 Ereignisse, diese Regel ist also grenzwertig erfüllt.

3.2.4.3 Interpretation der Odds Ratio

Wenn die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis sehr klein ist ($< 0,1$), kann die *Odds Ratio* in der Interpretation mit dem relativen Risiko gleichgesetzt werden (S. 381 [184]). Falls diese Voraussetzung zutrifft, dann gibt sie an, um welchen Faktor sich die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass die abhängige Variable eintritt, wenn sich die freie Variable um eins erhöht. Wenn also der Testosteronspiegel um eine Maßeinheit steigt, dann erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass ein Abort eintritt, um etwa das Vierfache ($OR = 3,75$). Die Wahrscheinlichkeit für einen Abort ist, wenn eine Endometriose vorliegt, um den Faktor 2,17 höher als wenn keine Endometriose vorliegt. Diese Interpretation ist allerdings nur mit Einschränkung gültig, da die Wahrscheinlichkeit für einen Abort nur grenzwertig sehr klein ist (0,17), sodass die OR nur bedingt wie ein Relatives Risiko interpretiert werden kann. Außerdem ist zu beachten, dass bei einer Erhöhung der unabhängigen Variable um mehrere Einheiten (zum Beispiel das Alter um mehrere Jahr) die *Odds Ratio* nicht einfach multipliziert werden kann, sondern der Regressionskoeffizient multipliziert wird, also e^b mal Anzahl der Jahre (S. 382 [184]).

3.2.4.4 Vorhersagekraft

Eine gängige Möglichkeit, um die Vorhersagekraft des logistischen Regressionsmodells zu betrachten, ist die Re-Klassifikation (S. 382 [184]). Die Re-Klassifikation der Logistischen Regression der Frischzyklen ist im Anhang (S.40) ausgerechnet und dargestellt. Dabei zeigt sich, dass die Vorhersagekraft dieses Modells nur gering ist. Ein anderes Gütekriterium ist der R^2 Wert, welcher anzeigt dass 7% der Gesamtvarianz durch alle Variablen aufgeklärt wird [1]. SPSS gibt außerdem den Omnibustest der Modellkoeffizienten an. Dabei wird berechnet, ob sich das Null-Hypothesen-Modell (die unabhängigen Variablen haben keinen Einfluss) vom Regressionsmodell, welches die unabhängigen Variablen einschließt, unterscheidet [187, 188]. Als Ergebniswert wird ein *Chi-Quadrat*-Wert herausgegeben, welcher in dem Fall der Logistischen Regression signifikant ist ($p = 0,012$) [1]. Insgesamt erklären also in diesem Modell die unabhängigen Variablen signifikant einen kleinen Anteil des zu erwartenden Ergebnisses der abhängigen Variable.

3.3 Schlussfolgerungen

Eine Untersuchung über Einflussfaktoren auf Schwangerschaftsausgänge ist anhand von IVF/ICSI-Daten gut möglich. Die vorliegende Logistische Regression zeigt mit einer repräsentativem Ausgangsgruppe, dass auf die Faktoren maternales Alter, Testosteronlevel und Endometriose verstärkt bei der Behandlung und Beratung geachtet werden sollte.

Die Erkenntnisse sind zwar an einer spezifischen Patientengruppe nach ART gewonnen, es gibt aber starke Hinweise darauf, dass sie auch auf spontan entstandene Schwangerschaften übertragen werden können. Sie zeigen außerdem Ansatzpunkte für zukünftige Forschung. Die Relevanz der ART für die Forschung an Fertilität betreffenden Themen ist offensichtlich. Durch das engmaschige Monitoring und die vorhergehende Diagnostik der Patientinnen während und vor ihren Schwangerschaften sind große Mengen an Daten verfügbar geworden, welche zur

weiteren Verbesserung der Therapie und dem Verständnis von Fertilität genutzt werden sollten. In Deutschland gibt es mit dem IVF Register vorbildhaft eine zentrale Erfassung neben den internen Datenbanken der einzelnen Reproduktionszentren.

Das Alter der Frau als schon bekanntes und validiertes Risiko ist ein signifikantes Ergebnis, welches auch die Güte und Plausibilität der vorliegenden Analyse zeigt. Die sich hieraus ergebenden praktischen Empfehlungen der altersmäßig frühen Realisierung des Kinderwunsches für Frauen stehen entgegengesetzt zur gesellschaftlichen Entwicklung. Hieraus ergibt sich nicht nur die essentielle Bedeutung einer Aufklärung über die nicht direkt therapierbaren Folgen der weiblichen biologischen Alterung, sondern auch die Forderung nach sozialpolitischen Maßnahmen zur Vereinbarung von Studium oder Beruf mit dem Kinderkriegen.

Die negativen Folgen der Endometriose auf die weibliche Gesundheit beschränken sich nicht nur auf ihr Kernsymptom Schmerz. Aufgrund der Forschungsergebnisse der letzten Jahre eröffnet sich ein breites Feld der Beeinträchtigungen, vor allem auch im Fertilitätsbereich. Nach kontroversen Ergebnissen in der internationalen Forschung der letzten Jahre zeigt diese Studie eindeutig, dass auch das Abortrisiko stark erhöht ist. Dabei spielen zusätzlich zu anatomischen Läsionen immunologische und biochemische Prozesse, die entweder Ergebnis oder aber auch Ursache der ektopen Endometriumzellen sein können, eine Rolle. Ein effektives Therapiekonzept für die Frau mit Endometriose und Kinderwunsch zusätzlich zur operativen Sanierung unter Belassung des Uterus und der Ovarien gibt es (noch) nicht. Dabei stellt sich die Frage, ob eine Resektion von Endometriose das Abortrisiko verbessern kann. Weitere Auswertungen mit zusätzlichen Informationen über Zeitpunkt und Ausmaß einer Operation, dem gefundenen Stadium nach ASRM, der Lokalisation der Endometriose und eventuelle zusätzliche Diagnostik mit der Frage nach Adenomyose können weitere Erkenntnisse bringen.

Überraschend ist die hohe Signifikanz des Faktors Testosteronlevel. Gerade hormonelle Veränderungen können einen guten Ansatzpunkt für Therapien sein. Bei sehr hohen Testosteronleveln zu Beginn der Kinderwunschbehandlung ist zuerst eine Korrektur dieser, falls möglich, anzuraten. Generell sollte das Testosteronlevel als zusätzlicher Faktor in zukünftige Studien über Abortfaktoren miteinfließen und auch untersucht werden, welcher der biochemischen Metaboliten am relevantesten ist. Zur Abgrenzung des PCO-Syndroms wäre eine Inklusion der PCO-Kriterien interessant.

Die Auswertung der Kryozyklen in dieser Studie war aufgrund der geringen Fallzahl limitiert. Bei steigender Anzahl durchgeführter Kryozyklen kann in Zukunft mit aussagekräftigeren Auswertungen gerechnet werden, welche auch der Frage nachgehen können, ob eine Unterteilung nach Frisch- und Kryozyklen bei der Untersuchung auf Abortrisiken sinnvoll ist. Der gefundene Trend zu einem erhöhten Abortrisiko bei verlängerter Lagerung ohne statistische Signifikanz stellt allerdings die Anwendung der Technik an sich nicht infrage.

3.4 Ausblick

Im Bereich der Fertilitätsmedizin sind zukünftig weiterhin qualitativ hochwertige Analysen zu erwarten, welche zu einem immer besseren Verständnis von Fertilität beitragen werden. Dabei ist die Auswertung der Studien mithilfe von Metaanalysen wünschenswert. Problematisch bei der Zusammenfassung von internationalen Studien mit dem Endpunkt Abort ist aber der unterschiedliche Zeitpunkt der Lebensfähigkeit in den einzelnen Ländern und die abweichenden Erfassungsmethoden der unabhängigen Variablen. Das Alter der Frau, Testosteronlevel und Endometriose sollten standardmäßiger Bestandteil von Studien über das Abortrisiko sein.

Eine genaue individuelle Berechnung des Abortrisikos kann aufgrund der hier gefundenen statistischen Kennzahlen nicht erfolgen. Die gefundenen Ergebnisse können aber einen Beitrag für eine spezifischere Einteilung in Abortrisikogruppen oder einer Einteilung von Abortrisiken in Grade [24] darstellen. Den gefundenen statistisch signifikanten Faktoren ist gemeinsam, dass sie nicht nur mit einer Erhöhung des Abortrisikos einhergehen, sondern auch zu einer generellen Subfertilität und Erhöhung des Risikos geburtshilflicher Komplikationen führen. Immunologische und genetische Faktoren können Einfluss auf alle mit Fertilität verbundenen Prozesse Einfluss nehmen [189]. Fertilität sollte im Unterschied zur klassischen Definition nicht nur als Möglichkeit zum Schwangerwerden gesehen werden, sondern als Möglichkeit zur Geburt eines gesunden reifen Kindes.

Bezüglich der gesetzlichen Grundlagen der Reproduktionsmedizin gibt es aktuell durch die Bundesärztekammer unterstützte Forderungen nach einer Reform des Embryonenschutzgesetzes [190]. Die gültige Gesetzeslage mit dem erlaubten Transfer von bis zu 3 Embryonen und der komplizierten Anwendung des Deutschen Mittelweges erlaubt laut Experten nicht eine bestmögliche Versorgung der Patientinnen nach aktuellem wissenschaftlichen Standard, da es im internationalen Vergleich zu mehr Mehrlingsschwangerschaften kommt [191]. Eine Legalisierung des *Elective Single Embryo Transfer* mit einer Kultivierung bis zum Blastozystenstatus, welcher aber im Konflikt mit der verbotenen Produktion von Embryonen auf Vorrat und dem Selektionsverbot steht, wird gefordert [191]. Der Reproduktionsmediziner muss bei jedem Transfer zwischen dem Mehrlingsrisiko und dem Risiko eines frustrierten Zyklus abwägen. Dabei ist das Risiko für einen Abort bei einer klinischen Schwangerschaft nach 3 transferierten Embryonen nicht geringer als bei einer klinischen Schwangerschaft nach dem Transfer von nur einem Embryo [41], obwohl man theoretisch davon ausgehen könnte, dass bei drei Embryonen die Chance für einen entwicklungskompetenten Embryo größer ist. Die vorliegende Arbeit trägt zur notwendigen besseren Kenntnis von individuellen Risikofaktoren für einen Abort bei und kann bei dieser wichtigen Entscheidung eine Hilfe sein.

4 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Pallacks, C., et al., *Endometriosis doubles odds for miscarriage in patients undergoing IVF or ICSI*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017. 213: p. 33-38.
2. Czeromin, U., J.-S. Krüssel, and A. Tandler-Schneider, *D.I.R.-Jahrbuch 2019*. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, 2020. 17 (Sonderheft 1): p. 1-60.
3. Blumenauer, V., et al., *D.I.R.-Jahrbuch 2016*. J Reproduktionsmed Endokrinol, 2017. 14(6): p. 275–305.
4. Mayer-Lewis, B., *Elternschaft in Zeiten der Reproduktionsmedizin*. Der Frauenarzt, 2018. 11: p. 850-853.
5. Weick, S., *Datenreport 2016. Ein Sozialbericht für die Bundesrepublik Deutschland*. Bundeszentrale für politische Bildung. 2016, Statistisches Bundesamt (Destatis). p. 74-77.
6. Passet-Wittig, J., et al., *Prävalenz von Infertilität und Nutzung der Reproduktionsmedizin in Deutschland*. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, 2016. 13(3): p. 80-90.
7. Zegers-Hochschild, F., et al., *International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009*. Fertil Steril, 2009. 92(5): p. 1520-4.
8. Vander Borght, M. and C. Wyns, *Fertility and infertility: Definition and epidemiology*. Clin Biochem, 2018. 62: p. 2-10.
9. Spitzer, D., *Begriffsbestimmung und Pathogenese: Sterilität - Infertilität*. Journal für Fertilität und Reproduktion, 2001. 11(5): p. 37-39.
10. Zegers-Hochschild, F., et al., *The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017*. Fertil Steril, 2017. 108(3): p. 393-406.
11. Diedrich, K., M. Ludwig, and G. Griesinger, *Historischer Abriss der Reproduktionsmedizin*, in *Reproduktionsmedizin*. 2013, Springer. p. 10-15.
12. *Beschluss der Bundesärztekammer über die Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion*. Dtsch Arztebl, 2018. 115(22): p. 1096.
13. Bürer, C., et al., *S2k Leitlinie: Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit (Stand 01.05.2020)*. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-019l_S2k_Frühgeburt_Grenze_Lebensfähigkeit_2021-01.pdf, (Zugriff 16.05.2021). (Versions-Nummer 4.0).
14. Wischmann, T. and H. Kentenich, *Psychosomatisch orientierte Diagnostik und Therapie bei Fertilitätsstörungen (Update 2019)*. AWMF-Leitlinie 016-003. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/016-003l_S2k_Psychosom_orient_Diagnostik_Therapie_Fertilitaetsstoerungen_2020-08.pdf Stand 16.12.2019. (Zugriff 16.05.2021). Version 4.0.
15. Wischmann, T., *Psychologische Aspekte bei Frühabort*. Der Gynäkologe, 2018. 51(4): p. 319-325.
16. *D.I.R 1991, VI. Treffen deutschsprachiger IVF-Gruppen*, <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/downloads/dirjahrbuch1991-1.pdf> (Zugriff 24.03.2020).
17. Ludwig, M., *4.2 Anamneseerhebung*, in *Kinderwunschsprechstunde*. 2007: Springer Medizin Verlag. p. 58-61.
18. Weichert, J. and A. Schroer, *Ultraschall*, in *Reproduktionsmedizin*, K. Diedrich, M. Ludwig, and G. Griesinger, Editors. 2013, Springer Medizin. p. 154.

19. Campana, A., et al., *Evaluation of Infertility*. Hum Reprod Update, 1995. 1(6): p. 586-606.
20. Ludwig, M., *4.7 Abklärung des Tubenfaktors: wann und wie?*, in *Kinderwunschsprechstunde*. 2007, Springer Medizin Verlag. p. 69-72.
21. Ulrich, U., et al., *National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version - AWMF Registry No. 015-045*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2014. 74(12): p. 1104-1118.
22. Ludwig, M., *4.4 Bedeutung des männlichen Faktors - Spermogramm*, in *Kinderwunschsprechstunde*. 2007, Springer Medizin Verlag. p. 62-64.
23. Ludwig, M., K. Diedrich, and F. Nawroth, *Was ist „Sterilität“ - eine Begriffsbestimmung*, in *Reproduktionsmedizin*, K. Diedrich, M. Ludwig, and G. Griesinger, Editors. 2013, Springer Medizin. p. 1-5.
24. Habbema, J.D., et al., *Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal*. Hum Reprod, 2004. 19(7): p. 1497-501.
25. Ludwig, M., et al., *35.3 Faktoren zur Indikationsstellung einer Therapie bei der über 40-jährigen Kinderwunschpatientin*, in *Reproduktionsmedizin*, K. Diedrich, M. Ludwig, and G. Griesinger, Editors. 2013, Springer Medizin. p. 401-403.
26. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Reproductive, E., et al., *Optimizing natural fertility: a committee opinion*. Fertil Steril, 2017. 107(1): p. 52-58.
27. Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. *Laparoscopic surgery for endometriosis*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Oct 23;10:CD011031. doi: 10.1002/14651858.CD011031.pub3. PMID: 33095458. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011031.pub3/full> (Zugriff 13.06.2021).
28. Fernandez, H., et al., *Hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility*. Hum Reprod, 2001. 16(7): p. 1489-92.
29. Mollo, A., et al., *Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial*. Fertil Steril, 2009. 91(6): p. 2628-31.
30. Kousta, E., D.M. White, and S. Franks, *Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation*. Hum Reprod Update, 1997. 3(4): p. 359-365.
31. Group, E.C.W., *Intrauterine insemination*. Hum Reprod Update, 2009. 15(3): p. 265-77.
32. Mansour, R., *Intracytoplasmic sperm injection: a state of the art technique*. Hum Reprod Update, 1998. 4(1): p. 43-56.
33. Elder, K. and B. Dale, *11: Micromanipulation techniques*, in *In vitro fertilization*. 2000, Cambridge University Press. p. 228-268.
34. Elder, K. and B. Dale, *Scoring of fertilization on Day 1*, in *In vitro fertilization*. 2000, Cambridge University Press. p. 163.
35. Pedain, C., *Befruchtung*, in *Duale Reihe Physiologie*, J. Behrends, et al., Editors. 2016, Georg Thieme Verlag.
36. Pedain, C., *Implantation der befruchteten Eizelle*, in *Duale Reihe Physiologie*, J. Behrends, et al., Editors. 2016, Georg Thieme Verlag.
37. Elder, K. and B. Dale, *Embryo quality und selection for transfer*, in *In vitro fertilization*. 2000, Cambridge University Press. p. 167-174.
38. Strandell, A., J. Thorburn, and L. Hamberger, *Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproduction*. Fertil Steril, 1999. 71(2): p. 282-6.
39. Schroeder, A. and M. Ludwig, *2 Incidence of Early Abortions and Ectopic Pregnancies in Assisted Reproduction*, in *Pregnancy and Birth after Assisted Reproductive Technologies*, M. Ludwig, Editor. 2002, Springer-Verlag. p. 7-24.

40. Tal, J., et al., *Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993*. Fertil Steril, 1996. 66(1): p. 1-12.
41. Czeromin, U., J.-S. Krüssel, and A. Tandler-Schneider, *D.I.R.-Jahrbuch 2018*. J. Reproduktionsmed. Endokrinol, 2019. 16 (Sonderheft 1): p. 1-56.
42. Schröer, A. and J. Weichert, *Mehrlingsschwangerschaften*, in *Reproduktionsmedizin*, K. Diedrich, M. Ludwig, and G. Griesinger, Editors. 2020, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 329-337.
43. *German Embryo Protection Act (October 24th, 1990): Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz-ESchG)*. Hum Reprod, 1991. 6(4): p. 605-6.
44. Haase, T., *Der Deutsche Mittelweg in Nordrhein Westfalen, Dissertation*. <https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DocumentServlet?id=43930> (Zugriff 16.05.2021). 2017, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
45. Kliebisch, T.K., et al., *The German Middleway as Precursor for Single Embryo Transfer. A Retrospective Data-analysis of the Dusseldorf University Hospital's Interdisciplinary Fertility Centre - UniKiD*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2016. 76(6): p. 690-698.
46. Rienzi, L., 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, 2017. 23(2): p. 139-155.
47. Frommel, M., *Deutscher Mittelweg in der Anwendung des Embryonenschutzgesetzes (ESchG) mit einer an den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand orientierten Auslegung der für die Reproduktionsmedizin zentralen Vorschrift des § 1, Abs. 1, Nr. 5 ESchG*. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, 2007. 4(1): p. 27-33.
48. Nawroth, F., *Reproduktionsmedizin. Vitrifikation*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2015. 75(09): p. 883-886.
49. Elder, K. and B. Dale, *10: Cryopreservation*, in *In vitro fertilization*. 2000, Cambridge University Press. p. 192-227.
50. Al-Hasani, S., V. Palapelas, and K. Diedrich, *Vitrifikation vs. „slow freezing“*. Der Gynäkologe, 2017. 50(6): p. 433-440.
51. Stenman, U.H., et al., *The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG*. Hum Reprod Update, 2006. 12(6): p. 769-84.
52. Uhl, B., *Abort*, in *Gynäkologie und Geburtshilfe compact*, B. Uhl, Editor. 2017, Georg Thieme Verlag.
53. Miller, J., et al., *Fetal loss after implantation: a prospective study*. The Lancet, 1980. 316(8194): p. 554-556.
54. Magnus, M.C., et al., *Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study*. BMJ, 2019. 364: p. 1869.
55. Ludwig, M., *7.3 Abortrate nach Sterilitätsbehandlung*, in *Kinderwunschsprechstunde*. 2007, Springer Medizin Verlag.
56. Eichenlaub-Ritter, U., *Alterungsprozesse und Aneuploidie der Oozyte*. Gynäkologische Endokrinologie, 2010. 8(3): p. 166-174.
57. Larsen, E.C., et al., *New insights into mechanisms behind miscarriage*. BMC Med, 2013. 11: p. 154.
58. Hustin, J., E. Jauniaux, and J.P. Schaaps, *Histological study of the materno-embryonic interface in spontaneous abortion*. Placenta, 1990. 11(6): p. 477-486.

59. Raga, F., E.M. Casañ, and F. Bonilla-Musoles, *Expression of vascular endothelial growth factor receptors in the endometrium of septate uterus*. *Fertility and Sterility*, 2009. 92(3): p. 1085-1090.
60. Calleja-Agius, J., E. Jauniaux, and S. Muttukrishna, *Placental Villous Expression of TNF α and IL-10 and Effect of Oxygen Tension in Euploid Early Pregnancy Failure*. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2012. 67(6): p. 515-525.
61. Markert, U.R., et al., *Pathophysiologie der Frühschwangerschaft, Plazentation und Immunologie*. *Der Gynäkologe*, 2018. 51(4): p. 274-285.
62. Philipp, T., et al., *Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies*. *Hum Reprod*, 2003. 18(8): p. 1724-32.
63. Pereza, N., et al., *Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion*. *Fertility and Sterility*, 2017. 107(1): p. 150-159.e2.
64. Liu, L., et al., *A comparison of the miscarriage rate between women with and without polycystic ovarian syndrome undergoing IVF treatment*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014. 176: p. 178-82.
65. Benhadi, N., et al., *Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death*. *Eur J Endocrinol*, 2009. 160(6): p. 985-91.
66. Negro, R. and A. Stagnaro-Green, *Thyroid autoantibodies, preterm birth, and miscarriage*. *BMJ*, 2011. 342: p. d2260.
67. Stagnaro-Green, A., *Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy*. *Clin Obstet Gynecol*, 2011. 54(3): p. 478-87.
68. Toth, B., et al., *Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten. Leitlinie der DGGG, OEGGG und SGGG (S2k-Niveau, AWMF-Registernummer 015/050)*. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 2018. 78(04): p. 364-381.
69. Kuon, R.-J., et al., *Uterine natural killer cells in patients with idiopathic recurrent miscarriage*. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2017. 78(4): p. e12721.
70. Levine, J.S., D.W. Branch, and J. Rauch, *The Antiphospholipid Syndrome*. *New England Journal of Medicine*, 2002. 346(10): p. 752-763.
71. Carp, H.J.A., C. Selmi, and Y. Shoenfeld, *The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss*. *Journal of Autoimmunity*, 2012. 38(2): p. J266-J274.
72. Raga, F., et al., *Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies*. *Human Reproduction*, 1997. 12(10): p. 2277-2281.
73. Sunkara, S.K., et al., *The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis*. *Human Reproduction*, 2009. 25(2): p. 418-429.
74. McQueen, D.B., L.A. Bernardi, and M.D. Stephenson, *Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise*. *Fertility and Sterility*, 2014. 101(4): p. 1026-1030.
75. Humm, K.C. and D. Sakkas, *Role of increased male age in IVF and egg donation: is sperm DNA fragmentation responsible?* *Fertil Steril*, 2013. 99(1): p. 30-6.
76. Harb, H.M., et al., *Ethnicity and miscarriage: a large prospective observational study and meta-analysis*. *Fertility and Sterility*, 2014. 102(3): p. e81.
77. Giacoia, G.P., *Reproductive hazards in the workplace*. *Obstetrical & gynecological survey*, 1992. 47(10): p. 679-687.

78. Boivin, J.F., *Risk of spontaneous abortion in women occupationally exposed to anaesthetic gases: a meta-analysis*. Occupational and Environmental Medicine, 1997. 54(8): p. 541-548.
79. D'Ubaldo, C., et al., *Association between HIV-1 infection and miscarriage: a retrospective study*. AIDS, 1998. 12(9): p. 1087-1093.
80. Giakoumelou, S., et al., *The role of infection in miscarriage*. Human Reproduction Update, 2015. 22(1): p. 116-133.
81. Ugwumadu, A., et al., *Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial*. The Lancet, 2003. 361(9362): p. 983-988.
82. Garcia-Enguidanos, A., et al., *Risk factors in miscarriage: a review*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2002. 102(2): p. 111-9.
83. Nybo Andersen, A.M., et al., *Maternal age and fetal loss: population based register linkage study*. BMJ, 2000. 320(7251): p. 1708-12.
84. Blumenauer, V., et al., *D.I.R-Annual 2017*. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, 2018. 15(5-6): p. 216-249.
85. van den Berg, M.M., et al., *Genetics of early miscarriage*. Biochim Biophys Acta, 2012. 1822(12): p. 1951-9.
86. Fretts, R.C., et al., *Increased Maternal Age and the Risk of Fetal Death*. New England Journal of Medicine, 1995. 333(15): p. 953-957.
87. Peipert, J.F. and M.B. Bracken, *Maternal age: an independent risk factor for cesarean delivery*. Obstetrics and gynecology, 1993. 81(2): p. 200-205.
88. Hansen, J.P., *Older maternal age and pregnancy outcome: a review of the literature*. Obstetrical & gynecological survey, 1986. 41(11): p. 726-742.
89. Lao, T.T., et al., *Maternal Age and Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus*. Diabetes Care, 2006. 29(4): p. 948-949.
90. Boue, J., A. Bou, and P. Lazar, *Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions*. Teratology, 1975. 12(1): p. 11-26.
91. Goddijn, M. and N.J. Leschot, *Genetic aspects of miscarriage*. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2000. 14(5): p. 855-65.
92. Simpson, J.L., *Genes, chromosomes, and reproductive failure*. Fertil Steril, 1980. 33(2): p. 107-16.
93. Rubio, C., et al., *Embryo aneuploidy screening for unexplained recurrent miscarriage: a minireview*. American journal of reproductive immunology, 2005. 53(4): p. 159-165.
94. Chen, L.-W., et al., *Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of pregnancy loss: a categorical and dose-response meta-analysis of prospective studies*. Public health nutrition, 2016. 19(7): p. 1233-1244.
95. Fernandes, O., et al., *Moderate to heavy caffeine consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth: a meta-analysis*. Reproductive Toxicology, 1998. 12(4): p. 435-444.
96. Greenwood, D.C., et al., *Caffeine intake during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis*. Eur J Epidemiol 2014. 29: p. 725-734.
97. Poole, R., et al., *Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes*. BMJ, 2017. 359: p. j5024.
98. Rittenberg, V., et al., *Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis*. Reprod Biomed Online, 2011. 23(4): p. 421-39.

99. Lashen, H., et al., *Extremes of body mass do not adversely affect the outcome of superovulation and in-vitro fertilization*. Human Reproduction, 1999. 14(3): p. 712-715.
100. Rasch, V., *Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2003. 82(2): p. 182-8.
101. Waylen, A.L., et al., *Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2009. 15(1): p. 31-44.
102. Zhang, B.Y., et al., *Risk factors for unexplained recurrent spontaneous abortion in a population from southern China*. Int J Gynaecol Obstet, 2010. 108(2): p. 135-8.
103. Liu, Q., et al., *The safety of long-term cryopreservation on slow-frozen early cleavage human embryos*. J Assist Reprod Genet, 2014. 31(4): p. 471-5.
104. Baker, V.L., et al., *Multivariate analysis of factors affecting probability of pregnancy and live birth with in vitro fertilization: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System*. Fertil Steril, 2010. 94(4): p. 1410-6.
105. Yeh, J.S., et al., *Pregnancy rates in donor oocyte cycles compared to similar autologous in vitro fertilization cycles: an analysis of 26,457 fresh cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology*. Fertil Steril, 2014. 102(2): p. 399-404.
106. Stirrat, G.M., *Recurrent miscarriage*. Lancet, 1990. 336(8716): p. 673-5.
107. *WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976*. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 1977. 56: p. 247-253.
108. Practice Committee of American Society for Reproductive, M., *Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion*. Fertil Steril, 2013. 99(1): p. 63.
109. American College of, O. and Gynecologists, *ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995)*. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet, 2002. 78(2): p. 179-90.
110. Christiansen, O.B., et al., *Multifactorial Etiology of Recurrent Miscarriage and Its Scientific and Clinical Implications*. Gynecologic and Obstetric Investigation, 2008. 66(4): p. 257-267.
111. Minebois, H., et al., *Endométriose et fausse couche spontanée. Méta-analyse et revue systématique de la littérature. Endometriosis and miscarriage: Systematic review*. Gynecol Obstet Fertil Senol, 2017. 45(7-8): p. 393-399.
112. Rokitansky, C., *Ueber Uterusdrüsen-Neubildung in Uterus- und Ovarial-Sarcomen*. Bayerische Staatsbibliothek, <http://opacplus.bsb-muenchen.de/title/3016180/ft/bsb10086841?page=653> (Zugriff 16.05.2021). Zeitschrift der kaiserl. königl. Gesellschaft der Ärzte zu Wien, 1860. 37(16. Jahrgang): p. 577-581.
113. *Endometriosis and infertility*. Fertility and Sterility, 2004. 82: p. 40-45.
114. Beyer, I., et al., *Endometriose und Kinderwunsch – was nun?* Der Gynäkologe, 2017. 50(12): p. 948-952.
115. American Society for Reproductive, M., *Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996*. Fertility and Sterility, 1997. 67(5): p. 817-821.

116. Tuttlies, F., et al., [*ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis*]. Zentralblatt für Gynäkologie, 2005. 127(5): p. 275-281.
117. Greene, A.D., et al., *Endometriosis: where are we and where are we going?* Reproduction, 2016. 152(3): p. R63-78.
118. Bulun, S.E., et al., *Molecular biology of endometriosis: from aromatase to genomic abnormalities*. Seminars in reproductive medicine, 2015. 33(3): p. 220-224.
119. Giudice, L.C., *Genomics' role in understanding the pathogenesis of endometriosis*. Semin Reprod Med, 2003. 21(2): p. 119-24.
120. Missmer, S.A., et al., *In utero exposures and the incidence of endometriosis*. Fertil Steril, 2004. 82(6): p. 1501-8.
121. Schäfer, S.D. and L. Kiesel, *Diagnostik und Therapie der Endometriose nach der S2k-Leitlinie*. Der Gynäkologe, 2017. 51(1): p. 49-60.
122. Hudelist, G., et al., *Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences*. Hum Reprod, 2012. 27(12): p. 3412-6.
123. Agrawal, S., et al., *The miRNA Mirage: How Close Are We to Finding a Non-Invasive Diagnostic Biomarker in Endometriosis? A Systematic Review*. Int J Mol Sci, 2018. 19(2).
124. Dunselman, G.A., et al., *ESHRE guideline: management of women with endometriosis*. Hum Reprod, 2014. 29(3): p. 400-12.
125. Hjordt Hansen, M.V., et al., *Reproductive prognosis in endometriosis. A national cohort study*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2014. 93(5): p. 483-9.
126. Medicine, T.P.C.o.t.A.S.f.R., *Endometriosis and infertility*. Fertility and Sterility, 2004. 82: p. 40-45.
127. Cramer, D.W. and S.A. Missmer, *The epidemiology of endometriosis*. Ann N Y Acad Sci, 2002. 955: p. 11-22; discussion 34-6, 396-406.
128. Aris, A., *A 12-year cohort study on adverse pregnancy outcomes in Eastern Townships of Canada: impact of endometriosis*. Gynecological Endocrinology, 2014. 30(1): p. 34-37.
129. Goodman, L.R., et al., *Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2016. 215(5): p. 589.e1-589.e6.
130. Dong, X., et al., *The impact of endometriosis on IVF/ICSI outcomes*. Int J Clin Exp Pathol, 2013. 6(9): p. 1911-8.
131. Barbosa, M.A.P., et al., *Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis*. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2014. 44(3): p. 261-278.
132. Barnhart, K., R. Dunsmoor-Su, and C. Coutifaris, *Effect of endometriosis on in vitro fertilization*. Fertil Steril, 2002. 77(6): p. 1148-55.
133. Lalani, S., et al., *Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis*. Human reproduction (Oxford, England), 2018. 33.
134. de Ziegler, D., B. Borghese, and C. Chapron, *Endometriosis and infertility: pathophysiology and management*. The Lancet, 2010. 376(9742): p. 730-738.
135. Rotterdam, E.A.-S.P.C.W.G., *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2004. 81(1): p. 19-25.
136. Homburg, R., *Pregnancy complications in PCOS*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006. 20(2): p. 281-92.
137. *Impact of Polycystic Ovary Syndrome on Selected Indicators of In Vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection Treatment Success*. Journal of Women's Health, 2009. 18(5): p. 717-723.

138. Fauser, B.C., et al., *Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group*. *Fertil Steril*, 2012. 97(1): p. 28-38 e25.
139. Lathi, R.B., et al., *The role of serum testosterone in early pregnancy outcome: a comparison in women with and without polycystic ovary syndrome*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2014. 36(9): p. 811-6.
140. Nardo, L.G., et al., *High serum luteinizing hormone and testosterone concentrations do not predict pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage*. *Fertility and Sterility*, 2002. 77(2): p. 348-352.
141. Bussen, S., M. Sütterlin, and T. Steck, *Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion*. *Human Reproduction*, 1999. 14(1): p. 18-20.
142. Okon, M.A., et al., *Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function*. *Fertility and Sterility*, 1998. 69(4): p. 682-690.
143. Tulppala, M., et al., *Polycystic ovaries and levels of gonadotrophins and androgens in recurrent miscarriage: prospective study in 50 women*. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1993. 100(4): p. 348-352.
144. Noventa, M., et al., *Testosterone therapy for women with poor ovarian response undergoing IVF: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2019. 36(4): p. 673-683.
145. Kowalski, A.A., et al., *Uterine Androgen Receptors: Roles in Estrogen-Mediated Gene Expression and DNA Synthesis*. *Biology of Reproduction*, 2004. 70(5): p. 1349-1357.
146. Winter, E., et al., *Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment*. *Hum Reprod*, 2002. 17(12): p. 3220-3.
147. Sauer, M.V., R.J. Paulson, and R.A. Lobo, *Pregnancy after age 50: application of oocyte donation to women after natural menopause*. *The Lancet*, 1993. 341(8841): p. 321-323.
148. Cuevas Saiz, I., et al., *The Embryology Interest Group: updating ASEBIR's morphological scoring system for early embryos, morulae and blastocysts*. *Medicina Reproductiva y Embriología Clínica*, 2018. 5(1): p. 42-54.
149. Moffat, R., et al., *Späte Mutterschaft und Aufschub der Familiengründung*. *Schweizerisches Medizin-Forum*, 2018. 43(18): p. 875-880.
150. Bujard, M. and S. Diabaté, *Wie stark nehmen Kinderlosigkeit und späte Geburten zu? Der Gynäkologe*, 2016. 49(5): p. 393-404.
151. Vercellini, P., et al., *Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis*. *Hum Reprod*, 2014. 29(5): p. 964-77.
152. Tremellen, K. and V. Thalluri, *Influence of Endometriosis on Assisted Reproductive Technology Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Obstetrics & Gynecology*, 2015. 125(6): p. 1498-1499.
153. Martinez-Conejero, J.A., et al., *Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation*. *Fertil Steril*, 2011. 96(4): p. 943-50.
154. *Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996*. *Fertil Steril*, 1997. 67(5): p. 817-21.
155. Harb, H.M., et al., *The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis*. *BJOG*, 2013. 120(11): p. 1308-20.
156. Leonardi, M., et al., *Risk of miscarriage in women with endometriosis: insights from in vitro fertilization cycles*. *Fertil Steril*, 2016. 106(2): p. 386-392 e3.
157. Li, J., et al., *Endometrium metabolomic profiling reveals potential biomarkers for diagnosis of endometriosis at minimal-mild stages*. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018. 16(1): p. 42.

158. Othman Eel, D., et al., *Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008. 137(2): p. 240-6.
159. Dueholm, M. and E. Lundorf, *Transvaginal ultrasound or MRI for diagnosis of adenomyosis*. Current opinion in obstetrics & gynecology, 2007. 19(6): p. 505-512.
160. Bourdel, N., et al., [*Endometriosis and postoperative infertility. A prospective study (Auvergne cohort of endometriosis)*]. Gynecol Obstet Fertil, 2012. 40(6): p. 337-43.
161. Lebovic, D.I., M.D. Mueller, and R.N. Taylor, *Immunobiology of endometriosis*. Fertil Steril, 2001. 75(1): p. 1-10.
162. Lin, Y.H., et al., *Chronic Niche Inflammation in Endometriosis-Associated Infertility: Current Understanding and Future Therapeutic Strategies*. Int J Mol Sci, 2018. 19(8).
163. Tuckerman, E., et al., *Uterine natural killer cells in peri-implantation endometrium from women with repeated implantation failure after IVF*. Journal of Reproductive Immunology, 2010. 87(1): p. 60-66.
164. Onalan, G., Y.A. Tohma, and H.B. Zeyneloglu, *Effect of Etanercept on the Success of Assisted Reproductive Technology in Patients with Endometrioma*. Gynecol Obstet Invest, 2018. 83(4): p. 358-364.
165. Lu, D., H. Song, and G. Shi, *Anti-TNF- α treatment for pelvic pain associated with endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Mar 28;(3):CD008088. doi: 10.1002/14651858.CD008088.pub3. PMID: 23543560. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008088.pub3/full> (Zugriff 13.06.2021).
166. *Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité Berlin: Infliximab*. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/infliximab/> (Zugriff 16.05.2021).
167. *Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité Berlin: Etanercept*. <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/etanercept/> (Zugriff 16.05.2021).
168. Schweppe, K.-W., *Endometriose: Ist eine Prophylaxe möglich?* Der Frauenarzt, 2018. 10: p. 754-758.
169. Adamson, G.D. and D.J. Pasta, *Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system*. Fertil Steril, 2010. 94(5): p. 1609-15.
170. Kächler, E., *13.2.3 Sexualhormone*, in *Intensivkurs Biochemie*. 2005, Urban & Fischer: München. p. 334-339.
171. Cocksedge, K.A., et al., *Does free androgen index predict subsequent pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage?* Human Reproduction, 2008. 23(4): p. 797-802.
172. Vermeulen, A., L. Verdonck, and J.M. Kaufman, *A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999. 84(10): p. 3666-3672.
173. Bonney, R.C., et al., *Adrenal androgen concentrations in endometrium and plasma during the menstrual cycle*. The Journal of endocrinology, 1984. 101(2): p. 181-188.
174. Maheshwari, A., et al., *Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril, 2012. 98(2): p. 368-77 e1-9.
175. Riggs, R., et al., *Does storage time influence postthaw survival and pregnancy outcome? An analysis of 11,768 cryopreserved human embryos*. Fertil Steril, 2010. 93(1): p. 109-15.

176. Missmer, S.A., et al., *Reproductive history and endometriosis among premenopausal women*. *Obstet Gynecol*, 2004. 104(5 Pt 1): p. 965-74.
177. Missmer, S.A., et al., *Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors*. *Am J Epidemiol*, 2004. 160(8): p. 784-96.
178. Maconochie, N., et al., *Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK-population-based case-control study*. *BJOG*, 2007. 114(2): p. 170-86.
179. Bühler, K., M. Bals-Pratsch, and M. Kupka, *D.I.R. Jahrbuch 2008*. <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/downloads/dirjahrbuch2008.pdf> (Zugriffsdatum 16.05.2021).
180. Bühler, K., M. Bals-Pratsch, and M. Kupka, *D.I.R. Jahrbuch 2010*. *J Reproduktionsmed Endokrinol*, 2011. 8(4): p. 253-80.
181. Bühler, K., M.S. Kupka, and J.-S. Krüssel, *D.I.R. Jahrbuch 2011*. *J Reproduktionsmed Endokrinol*, 2012. 9(6): p. 453-84.
182. Bühler, K., M. Bals-Pratsch, and M. Kupka, *D.I.R. Jahrbuch 2009*. *J. Reproduktionsmed. Endokrinol*, 2010. 7(6): p. 470-97.
183. Bühler, K., et al., *Das Deutsche IVF-Register (DIR) 2007*. *J Reproduktionsmed Endokrinol*, 2008. 5(1): p. 45-48.
184. Gaus, W. and R. Muche, *Medizinische Statistik*. 2014, Stuttgart: Schattauer.
185. Held, L., K. Rufibach, and B. Seifert, *Medizinische Statistik*. 2013: Pearson.
186. Trampisch, H. and J. Windeler, *Medizinische Statistik, 2. Auflage*. 2000: Springer.
187. <http://www.restore.ac.uk/srme/www/fac/soc/wie/research-new/srme/modules/mod4/12/index.html>, *University of Southampton, Economic & Social Research Centre* (Zugriff 15.03.2020).
188. Niketta, R., http://www.home.uni-osnabrueck.de/rniketta/method/SPSS_Beispiel_logistische_Regression.pdf (Zugriff 15.03.2020).
189. Agenor, A. and S. Bhattacharya, *Infertility and miscarriage: common pathways in manifestation and management*. *Womens Health (Lond)*, 2015. 11(4): p. 527-41.
190. Bundesärztekammer, *Dreierregel, Eizellspende und Embryospende im Fokus – Memorandum für eine Reform des Embryonenschutzgesetzes*, <https://www.baek.de/memorandum-eschg-2020>, vom 14.02.2020. *Dtsch Arztebl. Jg. 117(Heft 37)*: p. A 1712.
191. Richter-Kuhlmann, E., *Junges Fachgebiet, alte Gesetze*. *Dtsch Arztebl*, 2020. Jg. 117(Heft 37): p. A 1670-1674.

5 Anhang

Re-Klassifikation der Logistischen Regression der Frischzyklen:

Die Daten des Einzelfalles werden in das Regressionsmodell eingegeben und wenn die berechnete Wahrscheinlichkeit einen vorher festgelegten Grenzwert, in diesem Fall 0,5, übersteigt, dann erwartet das Regressionsmodell das Eintreten dieses Ereignisses (S. 382 [184]). Nun werden die Fälle mit der Information, ob das Ereignis auch in Wirklichkeit eingetreten ist oder nicht, in eine Vierfeldertafel übertragen.

		Ereignis wird laut Regression...		Summe
		erwartet	nicht erwartet	
Ereignis ist in Wirklichkeit...	eingetreten	488	1	489
	nicht eingetreten	99	0	99
	Summe	587	1	588

Tabelle 5: Klassifikation der Logistischen Regression der Frischzyklen mit Grenzwert 0,50

Aus dieser Vierfeldertafel können verschiedene Informationen gezogen werden. Erstens kann folgende Aussage getroffen werden: In 83% der Fälle gelang mithilfe der Prädiktoren eine richtige Zuordnung von Aborten und Lebendgeburten. Denn die Summe aus dem Feld „erwartet“ / „eingetreten“ und „nicht erwartet“ / „nicht eingetreten“ sind 488 plus 0 Fälle, also 83% von 588 Insgesamt-Fällen.

Außerdem kann eine Aussage über Sensitivität und Spezifität getroffen werden. Diese hängen von der Höhe des gewählten Grenzwertes ab. Wenn, wie in der in Tabelle 2 dargestellten Vierfeldertafel der Grenzwert als 50% gewählt wird, also die Wahrscheinlichkeit für einen Abort liegt bei über 50 %, dann hat das Modell eine Sensitivität von $488/489 = 99,8 \%$ und eine Spezifität von $0/99 = 0\%$.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Jan-Steffen Krüssel, der mir die großartige Möglichkeit eröffnet hat, unter seiner Leitung zu publizieren und zu promovieren. Seine herausragende fachliche Expertise und wissenschaftliche Erfahrung haben mich nicht nur sicher durch dieses Vorhaben geleitet, sondern auch beruflich und persönlich inspiriert.

Dr. med. Daniel Fehr, M. Sc., hat mit einem überaus hohen Maß an Sachkenntnis, Motivation und Geduld meine Dissertation betreut. Ich möchte mich sehr herzlich für die engagierte fachliche Betreuung, die zahlreichen hilfreichen Ratschläge und die investierten Zeitstunden bedanken.

Vielen Dank an meine Schwester Viki! Du warst wie immer mein „Fels in der Brandung“, auf sachlicher und emotionaler Ebene.

Und natürlich Danke an meinen wundervollen, immer unterstützenden, Sebastian.