

# Von ICSI bis Menopause

## Neuigkeiten aus Endokrinologie, Gynäkologie und Reproduktionsmedizin

**An der Fortbildung «Weltkongresse» in Olten werden jedes Jahr neue und praxisrelevante Erkenntnisse aus den Bereichen Endokrinologie, Gynäkologie und Reproduktionsmedizin kurz und prägnant vorgestellt. In diesem Beitrag stellen wir die wichtigsten Punkte für Hausärzte vor, die in jüngster Zeit publiziert oder an internationalen Kongressen präsentiert wurden.**

Michael von Wolff und Petra Stute

### Sind ICSI-Söhne weniger fertil?

Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) wurde 1991 eingeführt. Sie wird bei einer sehr schlechten Spermienqualität eingesetzt. Inzwischen wurden weltweit mehr als 5 Millionen ICSI-Kinder geboren. Bekannt ist, dass eine ICSI zu einem höheren Risiko für Frühgeburten, SGA-Kinder (small for gestational age) und Fehlbildungen führt. Aber wie sieht es mit der Fertilität der per ICSI gezeugten Söhne aus? In einer Studie wurden 54 Männer, die per ICSI gezeugt worden waren, im Alter von 18 bis 22 Jahren mit einem Kontrollkollektiv von 57 gleichaltrigen Männern verglichen, die nach einer Spontankonzeption geboren wurden (1). Die Spermien-

konzentration der per ICSI gezeugten Männer lag median bei 17 Mio/ml (Interquartilsabstand [IQR]: 7–36) und die der Kontrollen bei 37 Mio/ml (IQR: 18–63) (relatives Risiko [RR] nach Adjustierung 1,9; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,1–3,2). Die Gesamtzahl der beweglichen Spermien betrug 12 (IQR: 4–48) versus 38 Mio (IQR: 17–84) (RR nach Adjustierung 2,1; 95% KI: 1,2–3,6). Die Parameter der ICSI-Väter und der ICSI-Söhne korrelierte schwach bei der Gesamtspermienanzahl, nicht aber bei der Konzentration und der Gesamtzahl der beweglichen Spermien. 40 Prozent der Väter mit einer Spermienanzahl < 39 Millionen hatten Söhne mit einer Spermienanzahl < 39 Millionen.

**Fazit:** Eine ICSI mit Sperma von Männern mit sehr schlechten Spermioogrammen ist häufig, aber nicht immer mit schlechten Spermioogrammen bei den Söhnen assoziiert. Allerdings können diese ersten Ergebnisse nicht auf alle ICSI-Söhne übertragen werden, da das Verfahren in den ersten Jahren nach der Einführung nur bei sehr stark erniedrigten Spermienparametern durchgeführt wurde. Inzwischen wird die ICSI auch bei normalen Spermioogrammen angeboten.

### Intramurale Myome und Kinderwunsch – operieren oder nicht operieren?

Für die richtige Antwort auf diese Frage spielen viele individuelle Faktoren eine Rolle, wie die Grösse der Myome, das Alter der Frau, zusätzliche Beschwerden wie Blutungsstörungen und letztlich auch die Erfahrung des Operateurs. In einer Metaanalyse untersuchte man die Effekte intramuraler Myome auf die IVF-Erfolgsrate (2). Da die IVF als ein gut kontrolliertes Modell gewertet werden kann, sind die Daten auch auf Spontankonzeptionen zu übertragen.

Die klinische Schwangerschaftsrate<sup>1</sup> war bei Frauen mit intramuralen Myomen signifikant reduziert (RR 0,83; 95%-

<sup>1</sup> Sobald eine Schwangerschaft auch im Ultraschall nachweisbar ist, wird sie als klinische Schwangerschaft bezeichnet, unabhängig davon, ob sie intakt ist. Als klinische Schwangerschaft gilt per WHO/ICMART-(International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies-)Definition eine Schwangerschaft mit einem sonografisch gesicherten Gestationsack. Als biochemische Schwangerschaft wird eine Schwangerschaft bezeichnet, die nur durch einen Schwangerschaftstest, aber noch nicht im Ultraschall feststellbar ist.



**Weltkongresse 2019**  
Für Sie besucht, kondensiert und präsentiert

[www.weltkongresse.ch](http://www.weltkongresse.ch)

**Weltkongresse in Olten**

Seit sieben Jahren findet in Olten die Fortbildung «Weltkongresse» statt. Prof. Petra Stute und Prof. Michael von Wolff von der Universitätsklinik für Frauenheilkunde in Bern fassen an einem Nachmittag Neuigkeiten aus den Fachgebieten Gynäkologie, Endokrinologie und Reproduktionsmedizin zusammen. Präsentiert werden dabei jeweils 20 bis 30 überwiegend praxisrelevante Studien und Themen, die sowohl für Gynäkologen als auch für Hausärzte von grossem Interesse sind.

Nächster Termin: 19. September 2019  
Kosten: keine Teilnahmegebühr  
Credits: 4 Credits SGGG  
Anmeldung: [www.weltkongresse.ch](http://www.weltkongresse.ch)

Auf der Homepage finden Sie auch alle bisherigen Vorträge, Videos und Bildergalerien sowie das Programm der kommenden Veranstaltung.

KI: 0,77-0,89) und die Fehlgeburtenrate erhöht (RR 1,26; 95%-KI: 1,06–1,50). Dies reduzierte signifikant die Lebendgeburtenrate (RR 0,80; 95%-KI: 0,73–0,87). Eine Myomektomie veränderte weder die klinische Schwangerschafts- und Abortrate noch die Lebendgeburtenrate. Allerdings lagen zum Effekt der Myomektomie nur wenige Studien vor. Übersetzt in praxistaugliche Zahlen bedeutet dies, dass die Schwangerschaftsrate bei einer IVF-Therapie ohne Myome pro Embryotransfer bei zirka 30 Prozent und mit intramuralen Myomen bei zirka 25 Prozent liegt. Die Abortrate beträgt zirka 15 versus 20 Prozent und die Lebendgeburtenrate zirka 25 versus 20 Prozent.

*Fazit:* Intramurale Myome reduzieren in einer IVF-Therapie die Schwangerschaftsrate und erhöhen die Abortrate. Dieser Effekt und die sich daraus ableitende Reduktion der Lebendgeburtenrate ist jedoch nicht sehr gross. Der Effekt einer Myomektomie ist aufgrund der schlechten Datenlage weiterhin unklar. Es ist davon auszugehen, dass die Effekte auch für Spontanschwangerschaften zutreffen.

### «Vanishing twins» – Effekte auf die Schwangerschaft

Klar ist, dass Zwillingsschwangerschaften mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko einhergehen. Unklar war jedoch bisher, welchen Effekt «Vanishing twins» haben – Schwangerschaften, bei denen einer der beiden Embryonen in der Frühgravidität abstirbt. Dieser Frage ging man in einer retrospektiven Analyse der Daten der britischen Behörde zur Überwachung von Fertilitätsbehandlungen (HFEA) nach (3).

Im Vergleich zu einer Einlingsschwangerschaft betrug die adjustierte Odds-Ratio (OR) 2,70 (95%-KI: 2,37–3,05) für eine Frühgeburt (< 37. SSW) bei einer Zwillingsschwangerschaft mit einem «Vanishing twin» (Inzidenz 21,1 vs 9,1%). Der entsprechende Vergleich für ein niedriges Geburtsgewicht (< 2500 g) ergab eine OR 2,76 (95%-KI: 2,44–3,13) und eine Inzidenz von 21,8 versus 9,1 Prozent.

*Fazit:* Die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt und/oder eines niedrigen Geburtsgewichts ist bei «vanishing twins» knapp 3-fach erhöht. In absoluten Zahlen bedeutet dies, dass zirka 20 Prozent dieser Schwangerschaften zu einer Frühgeburt führen, während dies nur bei zirka 10 Prozent der normalen Einlingsschwangerschaften der Fall ist.

### Wie wird die Disposition für Übergewicht auf die nächste Generation übertragen?

Bekannt ist, dass eine Adipositas der Mutter tendenziell zu einer Makrosomie/Adipositas der Kinder führt (4). Die Ursache ist vermutlich eine intrauterine Prägung (5). Auch gilt inzwischen als erwiesen, dass die Adipositas durch genetische Modifikationen weitervererbt wird. Im Mausmodell konnte bereits gezeigt werden, dass dies über die Oozyten erfolgt (6). In einer experimentellen Studie am Mausmodell konnte man nun erstmals zeigen, dass die Neigung zu einer Adipositas über die Mitochondrien der Eizellen von Generation zu Generation weitergegeben wird (7).

*Fazit:* Adipositas wird einerseits durch eine intrauterine Prägung generiert und andererseits genetisch über die Mütter weitervererbt. Letzteres erfolgt über die Mitochondrien der Eizellen. Es ist möglich, dass eine Tendenz zur Adipositas so über mehrere Generationen weitervererbt wird.

### Vaginale Infekte – wie relevant sind sie für die Fertilität?

Bakterien, insbesondere Gardnerella vaginalis als einer der Hauptverursacher der bakteriellen Vaginose, sind in der Vagina oft in einen Biofilm – eine Schicht aus Gardnerellen oder anderen Bakterien in einer Polysaccharidmatrix – eingebettet. Aufgrund der Zusammensetzung des Biofilms ist eine Eliminierung der Bakterien durch das Immunsystem und durch Antibiotika schwierig. Bekannt ist:

- ▲ Bakterielle Vaginosen treten bei infertilen Frauen häufiger auf als bei fertilen Frauen (OR 3,32; 95%-KI: 1,53–7,20) (8).
- ▲ Bei infertilen Frauen mit einem Tubenfaktor<sup>2</sup> sind bakterielle Vaginosen besonders häufig. Im Vergleich zu infertilen Frauen ohne einen Tubenfaktor ist die Prävalenz zirka dreifach erhöht (OR 2,77, 95%-KI: 1,62–4,75) (8).
- ▲ Bakterielle Vaginosen sind jedoch nicht mit der Schwangerschaftsrate bei IVF-Therapien assoziiert. Die Schwangerschaftsrate bei Frauen mit einer bakteriellen Vaginose ist identisch mit jener von Frauen mit einer normalen Vaginalflora (OR 1,03; 95%-KI: 0,79–1,33) (8).
- ▲ Bakterielle Vaginosen sind auch nicht mit der Abortrate klinischer Schwangerschaften nach IVF-Therapien assoziiert (OR 1,20; 95%-KI: 0,53–2,75) (8).
- ▲ Lediglich mit der Abortrate biochemischer Schwangerschaften nach IVF-Therapien scheint es eine Assoziation zu geben (OR 2,36; 95%-KI: 1,24–4,51) (8).

Allerdings beruhen diese Daten nur auf zwei Studien.

*Fazit:* Bakterielle Vaginosen sind zwar vermehrt mit einer Sterilität assoziiert. Sie spielen aber keine oder kaum eine Rolle bei einem aktuellen Kinderwunsch, ein routinemässiger Ausschluss ist somit nicht erforderlich. Allerdings gilt dies nicht für eine fortgeschrittene Schwangerschaft, in der eine abnormale vaginale Flora mit einem erhöhten Risiko für Aborte und Frühgeburten einhergeht (9).

Bakterielle Vaginosen können aufgrund der Ausbildung eines Biofilms schwierig zu behandeln sein. Eine Behandlung mit oralem Clindamycin 2 × 300 mg für 5 bis 7 Tage scheint die beste Option zu sein, da diese Medikation am besten bei einer biofilmassoziierten bakteriellen Vaginose wirkt (10).

### Stress und Reproduktion – gibt es einen Zusammenhang?

Fast jede Frau denkt, dass ihr unerfüllter Kinderwunsch unter anderem durch ihren Stress verursacht sei. Aber stimmt das überhaupt? Zur Klärung dieser Frage wird die Thematik im Folgenden auf vier Fragen heruntergebrochen:

#### 1. Verursacht ein unerfüllter Kinderwunsch Stress? Ja!

Eine Studie in Pakistan an 120 Frauen im Alter von 20 bis 35 Jahren zeigte, dass sowohl das Stressniveau als auch der Depressionsgrad bei infertilen Frauen deutlich höher war als bei fertilen Frauen. Ist das Stress- und Depressionsniveau bereits vor einer Kinderwunschtherapie erhöht, so ist das infertilitätsbezogene Stressniveau sowohl bei Frauen als auch bei Männern bei einer Kinderwunschtherapie besonders hoch (11). Wenngleich dies sowohl Frauen als auch Männer

<sup>2</sup> Von einem Tubenfaktor ist die Rede, wenn eine Störung der Tubenfunktion vorliegt und die Eileiter verschlossen, fehlend oder funktionsuntüchtig sind.

### Zehn Anweisungen zur Stressreduktion

Durch das mindestens 2x tägliche Lesen dieser Anweisungen konnten Frauen in einer IVF-Therapie ihr Stressniveau in der Zeit zwischen Transfer und Schwangerschaftstest reduzieren und so ihre Schwangerschaftsrate erhöhen ([12], Übersetzung: M. von Wolff).

#### Was du während der Behandlung machen solltest:

- ▲ Mache Dinge, die dir gut tun!
- ▲ Sieh die Dinge positiv!
- ▲ Schau auf das Licht und nicht auf den Schatten!
- ▲ Mache das Beste aus jeder Situation!
- ▲ Konzentriere dich auf die wichtigen Dinge im Leben!
- ▲ Konzentriere dich in jeder Situation auf das Positive!
- ▲ Finde immer etwas Gutes bei allem was passiert!
- ▲ Versuche, etwas Sinnvolles zu machen!
- ▲ Konzentriere dich auf die Vorteile und nicht auf die Schwierigkeiten!
- ▲ Lerne aus deiner Erfahrung!

betrifft, ist das infertilitätsbezogene Stressniveau bei Frauen höher als bei Männern.

#### 2. Verursacht eine Kinderwunschtherapie Stress? Jein!

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass fast jede medizinische Therapie primär ein Stressfaktor ist. Allerdings verursacht die Infertilität als solche in vielen Fällen ein so hohes Mass an Stress, dass eine Sterilitätstherapie, zumindest zu Beginn, auch zu einer Stressreduktion führen kann, da ein Behandlungserfolg erwartet wird. Führt die Behandlung nicht zu einem Erfolg, steigt das Stressniveau wieder an.

Den grössten Stress verursacht während einer IVF-Therapie die Ungewissheit während der Wartezeit auf den Schwangerschaftstest. So ermittelte man einen HADS-Anxiety Score von 6,1 vor einer IVF-Therapie, in der Wartezeit zwischen dem Embryotransfer und dem Schwangerschaftstest von 8,2 und nach der IVF-Therapie von 6,3 (12).

#### 3. Reduziert Stress die Schwangerschaftschancen? Jein!

Diese Frage kann nur bedingt beantwortet werden, da sich Stress schwierig messen lässt. So zeigten Messungen mithilfe von Fragebögen, die den subjektiv empfundenen Stress erfassen, sowie Kortisolmessungen im Blut und Speichel, die die kurzfristige Stressreaktion abbilden, entweder keinen Zusammenhang von Stress und Schwangerschaftschancen oder die Datenlage war kontrovers (13–15).

Wohl aber liess sich ein Zusammenhang der Amylasekonzentration im Speichel und der Kortisolkonzentration im Haar mit der Schwangerschaftschance nachweisen. So war zum einen die spontane Schwangerschaftsrate nach 15 Monaten bei Frauen mit einer hohen Amylasekonzentration deutlich niedriger als bei jenen mit einer niedrigen oder moderat erhöhten Konzentration (16). Auch war bei Frauen, die durch eine IVF-Therapie schwanger wurden, die Kortisolkonzentration im Haar deutlich niedriger als bei Frauen, die nicht schwanger wurden (17).

#### 4. Gibt es Möglichkeiten, den Erfolg von Kinderwunschtherapien durch stressmindernde Behandlungen zu beeinflussen? Gegebenenfalls ja!

Eine Metaanalyse unter Einschluss von zehn Studien untersuchte den Effekt verschiedener psychosozialer Interventionen bei unterschiedlichen Sterilitätsursachen und verschiedenen Sterilitätstherapien. Gesamthaft führten die Interventionen zu einer Erhöhung der Schwangerschaftsrate (RR 2,01). Möglicherweise bedarf es gar keiner aufwendigen Intervention. Ockhuijsen et al. führten bei Frauen, die sich einer IVF-Therapie unterzogen, eine sogenannte «positive reappraisal coping intervention (PRCI)» durch (12). Dies ist eine kognitive Strategie zur Emotionsregulation mittels einer positiven Umbewertung von bedrohlichen Zuständen und Empfindungen. In der Phase zwischen dem Embryotransfer und dem Schwangerschaftstest musste eine Karte mit zehn positiven Aussagen (siehe Kasten) mindestens morgens und abends, bei Bedarf auch häufiger, gelesen werden. Dies führte zu einer relevanten Reduktion des Stresslevels. Auch war die Schwangerschaftsrate mit 39,8 Prozent pro Transfer signifikant höher als bei den 110 Frauen, die dies nicht taten (23%) (18). *Fazit:* Objektiver Stress im Sinne einer dauerhaften Kortisol-erhöhung, das heisst einer körperlichen Reaktion, nicht aber im Sinne eines subjektiv empfundenen Stresses, scheint mit geringeren Schwangerschaftsraten bei Sterilitätstherapien assoziiert zu sein. Darum sollten sich Frauen mit einem sehr hohen Stressniveau gegebenenfalls einer psychosozialen Intervention unterziehen. Hilfreich könnten auch einfache Coping-Strategien (s. Kasten) zur Stressreduktion sein. Allerdings ist der individuelle Effekt einer solchen Intervention auf die Schwangerschaftschancen kaum abschätzbar.

#### Der Einfluss von Progesteron auf Körpergewicht und Schlaf

Schlafstörungen und Adipositas sind häufige Leiden der Frauen in der Peri- und Postmenopause. Deswegen wird häufig diskutiert, ob Progesteron als Teil der Hormonersatztherapie einen positiven Effekt auf das Körpergewicht und den Schlaf hat und somit gegebenenfalls bewusst Progesteron verordnet werden könnte.

Progesteron hat via Metabolisierung zu Allopregnanolon und Modulation von GABAA-Rezeptoren einen sedierenden Effekt (19). Oral verabreichtes Progesteron (300 mg/Tag) erhöht signifikant die Gesamtschlafdauer und reduziert die Einschlafzeit und die Häufigkeit nächtlichen Erwachens (20). Daneben beeinflusst Progesteron über verschiedene Mechanismen den Stoffwechsel. So kommt es zum Beispiel zu einem Anstieg der Körperkerntemperatur um 0,2 bis 0,5 °C, einem signifikanten Anstieg des freien Thyroxins im Serum (21) sowie zu einer Zunahme des nächtlichen Wachstumshormongipfels (22), was wiederum die Lipolyse und das Muskelwachstum stimuliert.

*Fazit:* Schlafmangel erhöht das Risiko für Adipositas und chronische, nicht übertragbare Erkrankungen. Die Menopause ist mit Schlafstörungen und Gewichtszunahme assoziiert. Progesteron hat einen positiven Einfluss auf den Schlaf und Stoffwechsel. Darum kann die orale Gabe von 200 mg mikronisiertem Progesteron bei Schlafstörungen erwogen werden. Es gibt nur wenige Studien zum Einfluss einer menopausalen Hormontherapie mit mikronisiertem Progesteron auf das Körpergewicht. Diese Studien zeigen, dass Östrogene kombiniert mit mikronisiertem Progesteron entweder keinen Einfluss haben oder aber das Körpergewicht von normalge-

wichtigen postmenopausalen Frauen reduzieren. Der Body-Mass-Index von normal- und übergewichtigen postmenopausalen Frauen wird jedoch nicht signifikant verändert (23).

### Menopausale Hormontherapie und Kognition

Frauen erkranken häufiger als Männer an einer Alzheimer-Demenz (AD). Eine 65-jährige Frau hat ein Risiko von 1:6, im weiteren Leben eine AD zu entwickeln (Mann 1:11). Die kognitive Beeinträchtigung der AD ist bei Frauen signifikant stärker ausgeprägt als bei Männern (24). Die Frage, ob eine menopausale Hormontherapie einen positiven Effekt auf die Kognition hat, wurde inzwischen in mehreren Studien untersucht (25).

*Fazit:* Eine mehrjährige Hormontherapie bei Frauen im «günstigen Zeitfenster», das heisst mit einem Beginn innerhalb von 5 bis 10 Jahren nach der Menopause, scheint einer Demenz vorzubeugen (25).

### Progestagene und Mammakarzinomrisiko

Die Angst, Hormone könnten Brustkrebs auslösen, ist weit verbreitet. Bereits bewiesen ist, dass eine bis zu zehnjährige reine Östrogenmonotherapie das Brustkrebsrisiko sogar reduziert. Der Einfluss der Gestagene wird hingegen noch kontrovers diskutiert.

Eine kombinierte menopausale Hormontherapie (MHT) aus Östrogenen und Progestagenen ist mit einem erhöhten Krebsrisiko verbunden. Zumindest gilt dies für die 5- bis 6-jährige Kombinationstherapie aus konjugierten equinen Östrogenen und Medroxyprogesteronacetat (26). Vielerorts wird die menopausale Hormontherapie aus bioidentischen Hormonen (Östradiol mit mikronisiertem Progesteron) als brustsicher beziehungsweise brustkrebsrisikoreduzierend beworben.

Bisher gibt es nur eine Metanalyse zu MHT und Brustkrebsrisiko, in der Progesteron berücksichtigt wurde. Es zeigte sich kein Einfluss auf das Brustkrebsrisiko, wobei allerdings die Therapiedauer nicht berücksichtigt wurde. In zwei US-amerikanischen randomisierten, plazebokontrollierten Studien (KEEPS, ELITE) mit bioidentischen Hormontherapien über 4 beziehungsweise 5 Jahre zeigte sich kein erhöhtes Brustkrebsrisiko. Allerdings wurden Mammakarzinome nur als «schweres unerwünschtes Ereignis» gezählt. Eine französische Fall-Kontroll-Studie (CECILE) ergab ebenfalls kein erhöhtes Mammakarzinomrisiko für eine mehr als 4-jährige MHT mit Progesteron. Eine zweite Studie aus Frankreich, die prospektive Kohortenstudie E3N, fand jedoch ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko für eine mehr als 8-jährige kombinierte MHT mit Progesteron (27).

*Fazit:* Progesteron in Kombination mit Östrogenen schützt nicht vor Brustkrebs. Progesteron als Kombinationspartner einer MHT scheint jedoch brustfreundlicher als synthetische Gestagene zu sein; allerdings gibt es keine ausreichenden Sicherheitsdaten für eine mehr als 5-jährige Therapie. ▲

Prof. Dr. med. Michael von Wolff,  
Prof. Dr. med. Petra Stute  
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie  
und Reproduktionsmedizin  
Universitäts-Frauenklinik  
Inselspital, 3010 Bern  
E-Mail: Michael.vonWolff@insel.ch

Interessenlage: Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag bestehen.

#### Literatur:

1. Belva F et al.: Semen quality of young adult ICSI offspring: the first results. *Hum Reprod* 2016; 31: 2811–2820.
2. *Hum Reprod* 2018; 33(Suppl 1): O140.
3. *Hum Reprod* 2018; 33(Suppl 1): O170.
4. Ogonowski J, Miazgowski T: Intergenerational transmission of macrosomia in women with gestational diabetes and normal glucose tolerance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 195: 113–116.
5. Dunford AR, Sangster JM: Maternal and paternal periconceptional nutrition as an indicator of offspring metabolic syndrome risk in later life through epigenetic imprinting: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr* 2017; 11(Suppl 2): S655–S662.
6. Luzzo KM et al.: High fat diet induced developmental defects in the mouse: oocyte meiotic aneuploidy and fetal growth retardation/brain defects. *PLoS One* 2012; 7:e49217.
7. *Hum Reprod* 2018; 33(Suppl 1): O004.
8. van Oostrum N et al.: Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2013; 28: 1809–1815.
9. Donders GG et al.: Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* 2009; 116: 1315–1324.
10. Haahr T et al.: Treatment of abnormal vaginal microbiota before frozen embryo transfer: case-report and minireview to discuss the longitudinal treatment efficacy of oral clindamycin. *Front Physiol* 2017; 8: 415.
11. Casu G, Gremigni P: Screening for infertility-related stress at the time of initial infertility consultation: psychometric properties of a brief measure. *J Adv Nurs* 2016; 72: 693–706.
12. Ockhuijsen H et al.: The impact of a self-administered coping intervention on emotional well-being in women awaiting the outcome of IVF treatment: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2014; 29: 1459–1470.
13. Rooney KL, Domar AD: The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci* 2018; 20: 41–47.
14. Massey AJ et al.: Relationship between hair and salivary cortisol and pregnancy in women undergoing IVF. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 74: 397–405.
15. Taguchi S et al.: Do combined psychological stress examinations predict pregnancy outcome in an assisted reproductive technology program? *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015; 42: 309–310.
16. Lynch CD et al.: Preconception stress increases the risk of infertility: results from a couple-based prospective cohort study – the LIFE study. *Hum Reprod* 2014; 29: 1067–1075.
17. Massey AJ et al.: The association of physiological cortisol and IVF treatment outcomes: a systematic review. *Reprod Med Biol* 2014; 13: 161–176.
18. Ockhuijsen H et al.: Clarifying the benefits of the positive reappraisal coping intervention for women waiting for the outcome of IVF. *Hum Reprod* 2014; 29: 2712–2718.
19. MacKenzie G, Maguire J: Neurosteroids and GABAergic signaling in health and disease. *Biomol Concepts* 2013; 4: 29–42.
20. Schussler P et al.: Progesterone reduces wakefulness in sleep EEG and has no effect on cognition in healthy postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33: 1124–1131.
21. Sathi P et al.: Progesterone therapy increases free thyroxine levels – data from a randomized placebo-controlled 12-week hot flush trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79: 282–287.
22. Caufriez A et al.: Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E614–623.
23. Coquoz A et al.: Impact of micronized progesterone on body weight, body mass index, and glucose metabolism: a systematic review. *Climacteric* 2018; 1–14.
24. Irvine K et al.: Greater cognitive deterioration in women than men with Alzheimer's disease: a meta analysis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2012; 34: 989–998.
25. Henderson VW: Alzheimer's disease: review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 14: 99–106.
26. Manson JE, Kaunitz AM: Menopause management – getting clinical care back on track. *N Engl J Med* 2016; 374: 803–806.
27. Stute P et al.: The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review. *Climacteric* 2018: 1–12.