

Diplomarbeit

Kinderwunschbehandlungen bei Frauen mit Endometriose Retrospektive Analyse der Behandlungsarten und Erfolgsraten 2017

eingereicht von

Irena Wuchse

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Geburtshilfe,

Universitätsklinikum Graz

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. Dr. Monika Wölfler

und

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Gerda Trutnovsky

Graz, am 30.09.2019

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 30.09.2019

Irena Wuchse eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Betreuerinnen meiner Diplomarbeit, Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Monika Wölfler und Assoz.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Gerda Trutnovsky, für ihre Unterstützung in den vergangenen Monaten bedanken. Besonders zu schätzen weiß ich das Privatissimum in der Kinderwunsch-Ambulanz zu Beginn der Arbeit, in dessen Rahmen ich die Patientinnen und die klinische Praxis hinter meiner Arbeit erleben durfte.

Mein größter Dank gilt meiner Familie. Meinen Eltern Simone und Markus für ihre bedingungslose Liebe und Unterstützung vom ersten Augenblick an. Ohne euch wäre das alles nicht möglich gewesen. Und meinen Brüdern, Tobias und Jonas, danke ich für die vielen schönen Kindheitserinnerungen und unseren Zusammenhalt. Ich bin so stolz auf euch! Auch meinen Großeltern möchte ich dafür danken, dass sie immer an mich geglaubt haben.

Außerdem möchte ich mich bei meinen StudienfreundInnen Jojo, David, Jules, Madi, Vicky und Charles für die aufregenden, zeitweise stressigen aber größtenteils wunderschönen sechs Jahre bedanken. Ihr seid die Besten!

Last but not least danke ich meinem Freund Markus. Für sein offenes Ohr, seine Ratschläge und seine Geduld in den vergangenen Monaten. Und für vieles mehr.

Zusammenfassung

Fragestellung & Zielsetzung

Nach Schätzungen und aktuellen Literaturangaben betrifft Endometriose 5-10% aller Frauen, bei Frauen mit Fertilitätsstörungen sind 25-50% davon betroffen. Die Erkrankung führt häufig zu einer verschlechterten Ausgangssituation für spontane Konzeption, mittels differenzierter Behandlungsstrategien können viele durch die Krankheit bedingten Einschränkungen umgangen und gute Erfolge im Sinne hoher Schwangerschafts- und Geburtsraten erreicht werden. Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde erhoben, wie und mit welchem Outcome Frauen mit Endometriose und Infertilität in der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz behandelt wurden.

Material & Methoden

Retrospektiv wurden Daten von 47 Patientinnen mit Endometriose erhoben, die 2017 bezüglich ihrer Infertilität behandelt worden waren. Anschließend erfolgte eine deskriptiv-statistische Auswertung mit Microsoft Excel 2013.

Ergebnisse

74% der Frauen wiesen eine primäre, 26% eine sekundäre Sterilität auf. Im Dezember 2018 konnten 22 Lebendgeburten (47%) verzeichnet werden. In 18 Fällen (38%) konnte keine Gravität erreicht werden, in 7 Fällen (15%) kam es zum Abort. 21 Lebendgeburten wurden letztendlich durch die Durchführung einer IVF/ICSI erzielt. Die am häufigsten gewählten Behandlungsmethoden waren IVF/ICSI (81%) sowie zyklische Gestagene (49%). In 49% der Fälle wurde (neben einer operativen Sanierung) eine Behandlungsoption durchgeführt, dabei wurde am häufigsten eine IVF/ICSI angewendet. In 34% kamen zwei Methoden zur Anwendung, die häufigste Kombination dabei war zyklische Gestagene + IVF/ICSI. In den 34 Fällen einer In-vitro-Fertilisation wurde in 56% ein Zyklus durchgeführt, in 21% zwei Zyklen, in 24% drei oder mehr. In 30% bzw. 28% konnte eine milde bzw. moderate Endometriose festgestellt werden. 19% der Frauen wiesen eine minimale Ausprägung auf. Am häufigsten wurde die peritoneale Endometriose diagnostiziert (74%), in 26% eine DIE und in jeweils 23% eine ovarielle Endometriose bzw. Adenomyose. Zusätzlich waren 47% der

Frauen vom Tubenfaktor betroffen, in 28% lag der *Male factor* vor und in 21% war ein PCOS diagnostiziert worden. Über 80% der Patientinnen klagten über Dysmenorrhoe, 19% über Dyspareunie und 9% bzw. 6% über chronische UB-Beschwerden bzw. Defäkationsbeschwerden.

Schlussfolgerung

Unsere Studie zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen Schwangerschaften bzw. Lebendgeburten und dem Ausbleiben eines positiven Ergebnisses. Außerdem ist unser Patientinnen-Kollektiv zu klein, um signifikante Ergebnisse erzielen und eindeutige Aussagen treffen zu können. Das Outcome der Kinderwunsch-Behandlungen kann jedenfalls nicht alleine auf die Methode zurückgeführt werden. In der Realität spielen dabei viele Faktoren eine Rolle, deren Einfluss auf das Outcome der Kinderwunsch-Behandlungen ebenfalls untersucht werden muss.

Abstract

Objective

According to evaluations in current literature 5-10% of women have endometriosis, for women with fertility issues the prevalence increases to 25-50%. The disease often impedes the odds of spontaneous conception but the implementation of differentiated treatment strategies can overcome numerous limitations due to the condition and achieve sustained success in terms of high pregnancy and birth rates. The objective of this thesis is the assessment of fertility treatment options for women with endometriosis and their outcome at the Department of Obstetrics and Gynaecology.

Material & Methods

Data of 47 women with endometriosis who underwent infertility treatment in 2017 were retrospectively collected and subsequently evaluated with descriptive analysis by Microsoft Excel 2013.

Results

74% of women suffered from primary infertility, 26% from secondary infertility. In December 2018 twenty-two live births (47%) could be registered. In 18 cases (38%) gravidity could not be achieved and in 7 cases (15%) miscarriage occurred. 21 live births could eventually be achieved by IVF/ICSI. With 81% IVF/ICSI was the method of treatment that was most frequently administered, followed by the administration of cyclic gestagens (49%). In 49% a single method of treatment was administered (in addition to surgery), which most frequently was IVF/ICSI. In 34% two methods of treatment were administered, in that case the combination of cyclic gestagens and IVF/ICSI was the most common one. Of 34 cases in which IVF was performed in more than 50% one cycle was conducted. In 21% two cycles were performed and in 24% three or even more. As far as staging is concerned there was mild endometriosis diagnosed in 30%, followed by moderate stage with 28%. In 19% a mild form of the disease was found. With 74% peritoneal endometriosis was most commonly diagnosed, in 26% DIE and in 23% each ovarian endometriosis and Adenomyosis was found. Additionally 47% suffered from tubal factor, in 28% male factor was confirmed and in 21% PCOS was diagnosed. More

than 80% suffered from dysmenorrhea, in 19% dyspareunia was confirmed, 9% suffered from chronic pelvic pain and 6% from pain with bowel movement.

Discussion

Our study did not show any significant difference between pregnancies respectively live births and the absence of a positive outcome. Furthermore was our sample size of women too small to allow for an unambiguous conclusion. In any case it is impossible to interlink the outcome of fertility treatment to a single aspect. In reality many different parameters do have an impact on the outcome of fertility treatment, which also need to be considered and analysed.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| DANKSAGUNGEN | I |
| ZUSAMMENFASSUNG | II |
| ABSTRACT | IV |
| INHALTSVERZEICHNIS | VI |
| GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN | IX |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS | XI |
| TABELLENVERZEICHNIS | XII |
| 1 EINLEITUNG | 1 |
| 1.1 DEFINITION DER ENDOMETRIOSE | 1 |
| 1.2 EPIDEMIOLOGIE | 1 |
| 1.3 THEORIEN ZUR PATHOGENESE | 2 |
| 1.3.1 TRANSPLANTATIONSTHEORIE NACH SAMPSON | 2 |
| 1.3.2 METAPLASIE-THEORIE | 2 |
| 1.3.3 LYMPHOGENE UND HÄMATOGENE METASTASIERUNG | 3 |
| 1.3.4 INTRAOPERATIVE VERSCHLEPPUNG | 4 |
| 1.3.5 TISSUE-INJURY-AND-REPAIR-THEORIE | 4 |
| 1.3.6 STÖRUNG DER IMMUNANTWORT | 4 |
| 1.3.7 ANLAGERUNG & INVASION..... | 5 |
| 1.3.8 NEOVASKULARISATION | 6 |
| 1.3.9 HORMONELLES MILIEU | 7 |
| 1.3.10 GENETIK..... | 8 |
| 1.4 RISIKOFAKTOREN | 8 |
| 1.5 SYMPTOMATIK | 9 |
| 1.6 DIAGNOSTIK | 9 |
| 1.6.1 ANAMNESE & GYNÄKOLOGISCHE UNTERSUCHUNG | 9 |
| 1.6.2 ULTRASCHALL..... | 10 |
| 1.6.3 CT & MRT | 10 |
| 1.6.4 LAPAROSKOPIE | 11 |
| 1.7 ERSCHEINUNGSBILD DER ENDOMETRIOSE | 11 |
| 1.7.1 MAKROSKOPIE | 11 |
| 1.7.2 MIKROSKOPIE | 12 |
| 1.8 KLASSIFIKATION | 13 |
| 1.8.1 RASRM | 13 |

| | | |
|-------------|---|------------------|
| 1.8.2 | ENZIAN | 15 |
| 1.9 | THERAPIE | 16 |
| 1.9.1 | MEDIKAMENTÖSE THERAPIE..... | 16 |
| 1.9.2 | OPERATIVE BEHANDLUNG | 19 |
| 1.10 | ENDOMETRIOSE UND INFERTILITÄT | 20 |
| 1.10.1 | PATHOPHYSIOLOGIE | 20 |
| 1.10.2 | THERAPIE/ MANAGEMENT | 22 |
| 2 | <u>MATERIAL UND METHODEN</u> | <u>24</u> |
| 2.1 | ETHIKANTRAG | 24 |
| 2.2 | DATENERHEBUNG..... | 24 |
| 2.3 | DATENAUSWERTUNG | 26 |
| 2.4 | LITERATURERCHE | 26 |
| 3 | <u>ERGEBNISSE</u> | <u>27</u> |
| 3.1 | PATIENTINNEN-KOLLEKTIV..... | 27 |
| 3.2 | KLASSIFIKATION | 27 |
| 3.3 | ENTITÄT | 28 |
| 3.4 | SYMPTOMATIK | 30 |
| 3.5 | STERILITÄT, GRAVITÄT & PARITÄT | 32 |
| 3.6 | ZUSATZDIAGNOSEN..... | 34 |
| 3.7 | BEHANDLUNGEN | 35 |
| 3.8 | STIMULATION..... | 37 |
| 3.9 | IVF-ZYKLEN | 38 |
| 3.10 | OUTCOME | 39 |
| 3.11 | BESCHWERDE-BESSERUNG..... | 42 |
| 4 | <u>DISKUSSION.....</u> | <u>43</u> |
| 4.1 | EINSCHRÄNKUNGEN ZU INHALT UND METHODE | 43 |
| 4.2 | ALTER BEI OPERATION | 43 |
| 4.3 | RASRM KLASSIFIKATION..... | 44 |
| 4.4 | ENTITÄT | 45 |
| 4.5 | SYMPTOMATIK | 45 |
| 4.6 | STERILITÄT..... | 46 |
| 4.7 | ZUSATZDIAGNOSEN..... | 47 |
| 4.8 | BEHANDLUNG..... | 48 |
| 4.9 | STIMULATION..... | 50 |
| 4.10 | OUTCOME | 51 |
| 5 | <u>LITERATURVERZEICHNIS</u> | <u>53</u> |

| | | |
|----------|-----------------------------|-----------|
| 6 | INTERNETQUELLEN..... | 58 |
|----------|-----------------------------|-----------|

Glossar und Abkürzungen

| | |
|---------------------|--|
| ART | assisted reproductive technologies |
| BMI | Body Mass Index |
| CT | Computertomographie |
| DIE | deep infiltrating endometriosis |
| E2 | Estradiol |
| EE | Ethinylestradiol |
| EFI | Endometriosis Fertility Index |
| ESUR | European Society of Urogenital Radiology |
| ET | Embryo-Transfer |
| FSH | Follikelstimulierendes Hormon |
| GNRH-a | Gonadotropin-releasing hormone agonist |
| HMG | humanes Menopausengonadotropin |
| 17- β -HSDT 1 | 17- β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 1 |
| ICAM-1 | intercellular adhesion molecule 1 |
| ICSI | intracytoplasmic sperm injection |
| IDEA | International Deep Endometriosis Analysis Group |
| IL-1 | Interleukin 1 |
| IUI | intrauterine Insemination |
| IVF | In-vitro Fertilisation |
| Ligg. | Ligamenta |
| MMPs | Matrixmetalloproteinasen |
| MPA | Medroxyprogesteronacetat |
| mRNA | messenger Ribonukleinsäure |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NK-Zellen | natürliche Killerzellen |
| OK | orale Kontrazeptiva |
| OP | Operation |
| PCOS | polyzystisches Ovarialsyndrom |
| PF | Peritonealflüssigkeit |
| rASRM | revised American Society for Reproductive Medicine |
| SERMs | selective estrogen receptor modulators |
| SO | Superovulation |

| | |
|-------|--|
| SPRMs | selective progesterone receptor modulators |
| SS | Schwangerschaft |
| TIE | tief infiltrierende Endometriose |
| TIMPs | tissue inhibitors of metalloproteinases |
| TNF | Tumor-Nekrose-Faktor |
| TVS | transvaginale Sonographie |
| UB | Unterbauch |
| VEGF | vascular endothelial growth factor |
| VZO | Verkehr zum Optimum |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: rASRM Score. Web..... | 14 |
| Abbildung 2: ENZIAN Klassifikation.. | 15 |
| Grafik 3: Altersgruppen der operierten Frauen | 27 |
| Grafik 4: Häufigkeitsverteilung der rASRM-Stadien..... | 28 |
| Grafik 5: Absolute Häufigkeit der Entitäten | 29 |
| Grafik 6: Häufigkeitsverteilung der Entitäten im Detail | 30 |
| Grafik 7: Absolute Häufigkeit der Symptome | 30 |
| Grafik 8: Häufigkeitsverteilung der Symptome im Detail | 31 |
| Grafik 9: Häufigkeitsverteilung der primären und sekundären Sterilität..... | 32 |
| Grafik 10: Anzahl der Schwangerschaften bei den Frauen mit sekundärer Sterilität | 33 |
| Grafik 11: Anzahl der Geburten unter den Frauen mit sekundärer Sterilität..... | 33 |
| Grafik 12: Absolute Häufigkeit der Zusatzdiagnosen..... | 34 |
| Grafik 13: Häufigkeitsverteilung der Zusatzdiagnosen (ZD) im Detail | 35 |
| Grafik 14: Absolute Häufigkeit der Behandlungen | 36 |
| Grafik 15: Häufigkeitsverteilung der Behandlungen im Detail | 37 |
| Grafik 16: Absolute Häufigkeit der Stimulationspräparate | 37 |
| Grafik 17: Häufigkeitsverteilung der Stimulationspräparate im Detail..... | 38 |
| Grafik 18: Häufigkeitsverteilung der IVF-Zyklen | 39 |
| Grafik 19: Häufigkeitsverteilung des Outcomes | 39 |
| Grafik 20: Darstellung der 22 Lebendgeburten in Bezug auf Behandlungsmethode | 40 |
| Grafik 21: Häufigkeit der Beschwerdeverbesserung | 42 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Outcome bezüglich der unterschiedlichen Behandlungsmethoden | 40 |
| Tabelle 2: Outcome bezüglich unterschiedlicher Stimulationspräparate | 41 |
| Tabelle 3: Outcome bezüglich IVF-Zyklen-Anzahl | 41 |

1 Einleitung

1.1 Definition der Endometriose

Endometriose ist eine gutartige, östrogen-abhängige und entzündliche Erkrankung der Frau, bei der endometriales Drüsengewebe und Stroma außerhalb der Gebärmutterhöhle vorliegt (1).

Je nach Lokalisation des ektopen endometrialen Gewebes kann man sie folgendermaßen differenzieren:

Endometriosis genitalis externa

Endometriales Gewebe liegt in oder an den Ovarien (50%), an den Ligamenta (Ligg.) sacrouterina, am Douglas- (60%) oder Blasenperitoneum sowie auch an der Portio, in der Vagina oder Vulva vor.

Endometriosis genitalis interna

Hier unterscheidet man zwischen der *Adenomyosis uteri* und der *Endosalpingiosis*, bei der sich Endometrioseherde im Myometrium uteri bzw. in den Tuben (10%) befinden.

Endometriosis extragenitalis

Ektopes Endometrium ist außerhalb des kleinen Beckens zu finden, z.B. in der Blase (15%), dem Darm (8%), den Ureteren oder in der Lunge, dem Nabel sowie in Operationsnarben. Extraabdominale Ablagerungen kommen sehr selten vor (2,3).

1.2 Epidemiologie

Man nimmt an, dass fünf bis zehn Prozent aller geschlechtsreifen Frauen an Endometriose leiden, davon sind 30- 50% infertil (2,4). Unter Sterilitätspatientinnen liegt die Prävalenz der Endometriose bei 25-50% und steigt auf 70-90% bei Patientinnen mit chronischen Bauch- und Beckenschmerzen an (4,5). Tatsache ist, dass die Zahl der an Endometriose Erkrankten in der Allgemeinbevölkerung nicht genau bekannt ist und in der Literatur unterschiedliche Angaben dazu zu finden sind. Der Grund dafür ist, dass die definitive Diagnose der Endometriose nur im Rahmen einer Laparoskopie gestellt werden kann (6).

1.3 Theorien zur Pathogenese

Bis heute gibt es keine einheitliche Theorie zur Entstehung und Entwicklung der Endometriose. Stattdessen existieren viele verschiedene Theorien, welche die unterschiedlichen Beobachtungen bezüglich der Pathogenese zu erklären versuchen. Generell liegen zwei unterschiedliche Annahmen all den Erklärungsversuchen zugrunde: die einen sind der Auffassung, die endometrialen Herde haben ihren Ursprung im Uterus, die anderen basieren auf der Idee, die endometrialen Implantate entstehen aus einem anderen Gewebe (7). Im Folgenden werden alle Theorien näher erläutert.

1.3.1 Transplantationstheorie nach Sampson

Sampson nahm an, dass durch retrograde Menstruation abgestoßenes endometriales Gewebe die Tuben passiert, ins kleine Becken gelangt, sich dort anlagert und invasiv einwächst (6). Diese Annahme wird durch die laparoskopische Beobachtungen unterstützt, dass bei bis zu 90% aller gesunden Frauen während ihrer Regelblutung Menstruationsblut in der Peritonealflüssigkeit vorhanden ist. Ebenso spricht jene Erkenntnis für die Theorie, dass die Prävalenz der Endometriose bei jugendlichen Mädchen mit angeborener Obstruktion des Genitaltraktes erhöht ist. Dasselbe konnte man in Versuchen mit Primaten mit iatrogenen Obstruktion des Genitaltraktes feststellen (7).

Doch auch außerhalb des Menstruationszeitraums gelangt endometriales Gewebe in die Peritonealhöhle. Durch den präovulatorischen uterotubaren Sogeffekt werden nebenbei auch Zellen und Gewebefragmente des Cavum uteri durch die Tuben dorthin transportiert (6).

1.3.2 Metaplasie-Theorie

Das Konzept von Meyer beruht auf der Annahme, dass sich im Peritonealgewebe pluripotente Zölonzellen befinden, die die Fähigkeit besitzen, sich in ektope endometriales Gewebe zu differenzieren. Dieses Konzept liefert eine Erklärung für die Beobachtung, dass auch Frauen mit primärer Amenorrhö oder Fehlbildungen ohne uterines Endometrium, wie dem Mayer-Küster-Rokitansky-Syndrom, Endometriose entwickeln können (6).

Die Induktionstheorie führt das Konzept weiter aus und behauptet, dass ein endogener Stimulus die Differenzierung des Zölomepithels einleitet (7). Dieser Reiz könnten Sexualsteroiden, wie z.B. Östrogene, sein. Somit wäre eine Erklärung für jene Einzelfälle gefunden, in denen Männer mit Prostatakarzinom unter Östrogenbehandlung eine Blasen-Endometriose entwickelt haben (6). Ebenso zeigten epidemiologische Studien, dass Frauen mit Östrogenexposition in utero ein zweifach erhöhtes Risiko für Endometriose hatten (7). Es wird auch erwägt, dass in die Bauchhöhle zurückgeflossenes oder transportiertes endometriales Gewebe einen Stoff freisetzt, der eine Differenzierung auslöst (6), jedoch gibt es dafür keinen ausreichenden Beweis (8).

Die These von den Überresten der embryonalen Müller-Gänge beruht ebenfalls auf dem Grundgedanken der Metaplasie und Induktion, die endometriale Differenzierung erfolgt dabei aus embryonalem Restgewebe (7).

Eine aktuellere Theorie, an der gerade geforscht wird, bringt den Gedanken auf, dass sich mesenchymale Stamm- bzw. endotheliale Vorläuferzellen aus dem Knochenmark in endometriale Zellen umwandeln könnten. Auch sie würde eine Erklärung für Endometriose bei Männern oder Frauen ohne Endometrium liefern (7).

1.3.3 Lymphogene und hämatogene Metastasierung

Die Tatsache, dass Endometriose auch extrapelvin, wie z.B. in der Lunge, vorkommen kann, lässt sich gut mit dem Modell der benignen Metastasierung erklären. Hier nimmt man an, dass sich Endometriosezellen über Lymphbahnen und Blutgefäße ausbreiten. Verstärkt wird diese These durch den Nachweis, dass Lymphe vom Uterus zu den Ovarien fließt. Außerdem konnte endometriales Gewebe in den Lymphknoten eines Pavians mit induzierter Endometriose festgestellt werden, ebenso bei Frauen, die sich einer Lymphadenektomie unterzogen haben (7). In anderen Experimenten konnte man auch beobachten, dass die Injektion von endometrialen Zellen in Blut- und Lymphgefäße zur Implantation endometrialer Zellen im nachgeschalteten Gefäßbett führte (9).

1.3.4 Intraoperative Verschleppung

Diese Theorie versucht nicht die allgemeine Pathogenese der Endometriose zu erklären, sondern vielmehr das Auftreten von Endometriose in Narbengewebe nach gynäkologischen Operationen, wie z.B. Laparotomie, Sectio caesarea, Episiotomie oder Kürettage (9).

1.3.5 Tissue-Injury-and-Repair-Theorie

Auch die Pathogenese der Adenomyosis uteri ist noch nicht restlos geklärt. Aktuell erklärt man sich die Entstehung der Krankheit mithilfe der Tissue-Injury-and-Repair-Theorie. Der Uterus unterliegt physiologisch einer synchronen Peristaltik, die zyklusabhängig ist. Im Falle einer Adenomyosis uteri herrscht jedoch eine unkoordinierte Hyperperistaltik vor. Dies führt zu Mikrotraumen an der Grenzzone zwischen basalem Endometrium und Myometrium. Im Rahmen dessen werden Enzymkaskaden aktiviert und parakrin Östrogen produziert. Letzteres stimuliert Oxytocin-Rezeptoren, was wiederum zu Hyperperistaltik führt und noch mehr Gewebsschädigung verursacht. Es kommt zu Mikrodehiszenzen, die es Fragmenten des basalen Endometriums erlauben, ins Myometrium zu infiltrieren und dort Endometriose-Gewebe zu bilden.

Im Übrigen ergänzt diese Theorie jene der retrograden Menstruation sehr gut, da man annimmt, dass die uterine Hyperperistaltik den Rückfluss abgestoßenen endometrialen Gewebes erleichtert (10).

1.3.6 Störung der Immunantwort

Obwohl vermutlich bei 90 Prozent aller Frauen retrograde Menstruation stattfindet, liegt die Prävalenz der Endometriose bei „nur“ zehn Prozent. Diese Tatsache lässt darauf schließen, dass zur Entwicklung der Krankheit zusätzlich prädisponierende Faktoren vorliegen müssen. Dazu zählt unter anderem eine Dysregulation der Immunantwort (7), wobei bis heute nicht ganz klar ist, ob die Dysfunktion ursächlich für Endometriose ist oder als Folge der endometrialen Läsionen entsteht (11). So hat man herausgefunden, dass die Zahl der Makrophagen in der Peritonealhöhle erhöht ist, jedoch ihre Funktion stark eingeschränkt ist und Endometriosezellen nicht ausreichend abgebaut werden können (6). Auch die Aktivität der natürlichen Killerzellen (NK) ist signifikant reduziert. Neben einer

erhöhten Resistenz des eutopen Endometriums von Frauen mit Endometriose gegenüber NK-Zellen, konnten Studien auch belegen, dass bei betroffenen Frauen das konsekutive Ablösen interzellulärer Adhäsionsmoleküle (ICAM-1) von endometrialen Stromazellen dazu führt, dass diese nicht durch die NK-Zellen erkannt und entfernt werden können (7). Durch die erhöhte Zahl an Leukozyten und Makrophagen, die eine ganze Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren (z.B.: IL-1, 6 und 8, TNF, VEGF) in die Peritonealflüssigkeit (PF) sezernieren, kommt es zur Rekrutierung umliegender Blutgefäße, was die Weiterentwicklung der Endometriose fördert (1). In der PF von Patientinnen findet man auch erhöhte Konzentrationen von Antikörpern und Autoantikörpern, die eher auf eine entzündliche Reaktion der Makrophagen auf ektopes endometriales Gewebe zurückzuführen ist und nicht für Endometriose als eine Autoimmunkrankheit spricht. Die frühere Behauptung, es könnte einen Zusammenhang zwischen Endometriose und anderen Autoimmunkrankheiten bestehen, wurde durch neuere Studien widerlegt (11).

1.3.7 Anlagerung & Invasion

Nachdem das zurückgeflossene endometriale Gewebe nicht von den Immunzellen in der Peritonealhöhle entfernt werden konnte, müssen sich die Endometriose-Zellen an einer Oberfläche anlagern um folglich Läsionen zu bilden (12). Es hat sich herausgestellt, dass dabei größere Gewebefragmente erfolgreicher sind als einzelne Zellen. Vermutlich deswegen, weil Zellen im Inneren der Fragmente eher vor einer Immunattacke geschützt sind (7). Aktuelle Erkenntnisse deuten darauf hin, dass die endometrialen Stromazellen eine große Rolle in der Anlagerung der Fragmente spielen, das Drüsenepithel dafür mehr an der Invasion und am Wachstum der Läsionen beteiligt ist (12). Der Zustand des Peritoneums trägt auch zur Anlagerung und Invasion der fremden Zellen bei. Ein intaktes Bauchfell stellt eine schützende Barriere dar, wohingegen Studien gezeigt haben, dass sich endometriale Fragmente nur an Stellen anlagerten, die Schäden im Mesothel aufwiesen. Es ist möglich, dass die Endometrium-Fragmente selbst den lokalen Schaden verursachen (7).

Haben sich endometriale Fragmente angelagert, erfolgt die proteolytische Zerstörung der extrazellulären Matrix, die eine Invasion in das Peritoneum

ermöglicht. Dabei spielen Plasmin und verschiedene Matrixmetalloproteinasen (MMPs) eine wichtige Rolle. MMPs und ihre Inhibitoren (TIMPs) sind am physiologischen zyklischen Auf- und Umbau beteiligt (7), man hat jedoch herausgefunden, dass bei Endometriose einige der MMP-Typen erhöht sind (12). Gleichzeitig befinden sich oft signifikant weniger TIMPs im ektopen Endometrium (9), sodass dieses Ungleichgewicht eventuell auch zur Matrixzerstörung und Invasion beitragen kann (7). Die zyklusabhängige spezifische Expression der MMPs lässt auf eine Regulation durch Steroidhormone schließen. So wird z.B. MMP-7 in der Sekretionsphase normalerweise durch Progesteron inhibiert. In Endometriose-Läsionen, hat man jedoch herausgefunden, wird MMP-7 in dieser Phase weiter exprimiert (7). Auch verschiedene Zytokine, v.a. TNF- α und - β , wirken sich positiv auf MMPs aus und begünstigen somit eine Endometrium-Zell-Invasion (7,9).

1.3.8 Neovaskularisation

Zur Aufrechterhaltung der endometrialen Läsionen braucht es Blutgefäße, die eine Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen garantieren. Das wird einerseits durch Angiogenese bewerkstelligt, der Bildung neuer Blutgefäße aus bereits vorhandenen, als auch durch Vaskulogenese, der Neuformation von Gefäßen durch Migration, Proliferation und Inkorporation endothelialer Vorläuferzellen aus dem Knochenmark. Dadurch dass das Endometrium, und somit auch seine Gefäße, ständig einem durch Östradiol regulierten zyklischen Auf-, Um- und Abbau unterliegen, vermutet man, dass die endometrialen Fragmente selbst möglicherweise ein angiogenetisches Potential besitzen. So konnte in der Zona functionalis des Endometriums eine erhöhte Expression von VEGF-mRNA gemessen werden, mit Estradiol (E2) als Stimulus. Eine abnormale VEGF Expression wie auch ein abnormer E2-Level könnten die Gefäß-Neubildung somit begünstigen.

VEGF, das sowohl von endometriotischen Läsionen als auch Makrophagen in der PF produziert wird, spielt in jedem Fall eine große Rolle in der Neovaskularisation. Sowohl im Serum als auch in der Peritonealflüssigkeit von Frauen mit Endometriose konnten erhöhte VEGF-Konzentrationen festgestellt werden; je fortgeschrittener die Krankheit ist, desto höher sind die Spiegel. Es konnte auch

ein positiver Zusammenhang zur Gefäßdichte in den Läsionen festgestellt werden. Auch Immunzellen, wie neutrophile Granulozyten, dendritische Zellen, NK-Zellen und Makrophagen, sind durch ihre Produktion von proinflammatorischen und angiogenetischen Zytokinen in der PF bedeutend für die Gefäßneubildung. Fest steht, dass der Prozess der Neovaskularisation sehr komplex ist. Das Verstehen der Mechanismen, die dahinter stecken, kann jedoch zukünftig zur Entwicklung von Therapien gegen die vaskuläre Pathogenese von Endometriose beitragen (12).

1.3.9 Hormonelles Milieu

Wie eingangs definiert, spielen Östrogene bei Endometriose eine große Rolle. Zahlreiche Studien zeigen, dass im eutopen Endometrium und ektopen Endometriose-Herden Aromatase P450 überexprimiert ist. Im Gegensatz dazu kann bei gesunden Frauen das Enzym gar nicht nachgewiesen werden. Mithilfe dieses Enzyms wird Androstendion zu Estron umgewandelt. 17 β -Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase Typ 1 (17 β -HSDT1) wandelt Estron anschließend in Estradiol um, die biologisch aktive Form von Östrogen. Somit findet in endometrialen Läsionen eine lokale Produktion von E2 statt, welche normalerweise hauptsächlich in den Ovarien, der Nebenniere und in Adipozyten stattfindet. Zusätzlich zur lokal verstärkten E2-Produktion trägt auch eine Progesteron-Resistenz zur Pathogenese der Endometriose bei. Die herabgesetzte Reaktion der ektopen endometrialen Stromazellen auf Progesteron hat man experimentell festgestellt, indem man eine synthetische Form des Hormons adjustiert hatte und daraufhin viel niedrigere Prolactin-mRNA-Niveaus gemessen wurden als in eutopen Zellen. (Anm.: Die Prolactin-Produktion wird durch Progesteron induziert.) Die geringe Expression der Progesteron-Rezeptoren PR-A und PR-B in endometriotischen Läsionen liefert möglicherweise eine molekulare Erklärung dafür. Die Resistenz gegenüber Progesteron führt dazu, dass 17 β -HSDT2 nicht aktiviert und somit E2 nicht deaktiviert werden kann. Die Progesteron-Resistenz trägt in diesem Fall zu einem lokalen hyperöstrogenen Milieu bei, das möglicherweise das weitere Wachstum der Läsionen begünstigen kann (12).

1.3.10 Genetik

Es ist unumstritten, dass auch genetische Faktoren eine Rolle bei der Entstehung von Endometriose spielen (2). Dafür spricht die Beobachtung einer familiären Tendenz der Erkrankung. Verwandte ersten Grades von Frauen mit Endometriose haben ein siebenfach höheres Risiko an Endometriose zu erkranken als Verwandte nicht betroffener Frauen. Ebenso konnten Studien an monozygoten Zwillingen eine familiäre Prädisposition bestätigen (1). Tiefer in die sehr komplexe Materie einzutauchen, ist jedoch nicht Zweck der Arbeit, zudem würde es ihren Rahmen sprengen, daher wird diesbezüglich auf andere weiterführende Literatur verwiesen.

1.4 Risikofaktoren

Bisher wurden in Studien etliche Risikofaktoren für Endometriose definiert: abnormal starke Blutungen, zyklusabhängige gastrointestinale Beschwerden, Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Dysurie und Beckenschmerzen. Auch ein erhöhtes Alter, Alkoholkonsum, eine frühe Menarche, eine positive Familienanamnese, Infertilität, ein geringes Körpergewicht sowie verlängerte Menstruationstage und kurze Zyklusintervalle wurden dazu gezählt.

In einer prospektiven Kohortenstudie wollten Peterson et al. 2013 die bisher definierten Risikofaktoren in den zwei Kohorten der ENDO Studie untersuchen. Insgesamt wurden dabei 626 Frauen (495 in der operativen Kohorte, 131 in der Bevölkerungs-Kohorte) bezüglich soziodemographischer Aspekte, medizinischem und reproduktivem Hintergrund, Schmerzen und Lebensstil befragt. Es wurden ebenso anthropometrische Untersuchungen durchgeführt (z.B.: BMI) und Proben zur Auswertung von Chemikalien in ihrem Umfeld gesammelt. Danach wurden die Probandinnen operativ bzw. mittels MRT auf Endometriose untersucht.

Bei der Auswertung der Daten stellte sich heraus, dass kein Zusammenhang zwischen Endometriose und menstruationszyklischen Aspekten (inkl. Alter bei Menarche, durchschnittliche Zykluslänge, Anzahl der Zyklen in den vergangenen 12 Monaten) bestand. Auswertungen der operativen Kohorte bestätigten jedoch die Risikofaktoren Gravidität, Parität, Beckenschmerzen und Unfruchtbarkeit. Als einzig konsistenter, in beiden Kohorten bestehender Faktor stellte sich Unfruchtbarkeit heraus (13).

1.5 Symptomatik

Das Leitsymptom der Endometriose ist die sekundäre Dysmenorrhoe. 50-60% der Betroffenen (2) leiden an kontinuierlichen, nicht spastischen Schmerzen, die unmittelbar vor und während der Menstruation vorliegen (14). Ursächlich für die Schmerzen sind die zyklischen Volumenänderungen des ektopen Endometriums (6). Typischerweise sistieren die Schmerzen mit dem Ende der Periode, jedoch gibt es auch einige Frauen, die an chronischen unteren Bauchschmerzen leiden, unabhängig von Zyklus und Sexualaktivität. Ebenso zählt eine tiefe Dyspareunie häufig zum Beschwerdebild der Krankheit. Die Intensität der Schmerzen korreliert jedoch offensichtlich nicht mit dem Ausmaß der Krankheit: Patientinnen mit sehr ausgeprägten endometriotischen Läsionen können komplett asymptomatisch sein, während anderen kleinen Läsionen starken Schmerzen bereiten (14). Es wird angenommen, dass etwa die Hälfte der Endometriose-Patientinnen keine Beschwerden hat (2). Folglich wird die Diagnose oft zufällig im Rahmen anderer diagnostischer Maßnahmen, wie z.B. der Sterilitätsabklärung, gestellt (6). Sterilität spielt ebenfalls eine große Rolle bei Endometriose: 30-50% der Patientinnen haben einen unerfüllten Kinderwunsch (2).

Je nach Lokalisation der endometriotischen Herde können auch folgende Symptome auftreten: Dyschezie, Dysurie, Blutungsstörungen, zyklische rektale Blutungen und Hämaturie (14).

Nach der Menopause verringern sich mit dem Ausbleiben hormoneller Impulse die Symptome (2).

1.6 Diagnostik

1.6.1 Anamnese & Gynäkologische Untersuchung

Die Anamnese stellt den ersten Schritt der Diagnosefindung dar. Im Gespräch mit der Patientin können bestehende Beschwerden wie Schmerzen, Blutungsanomalien und Sterilität (s. Kapitel Symptomatik) dargelegt werden. Nach der Anamnese folgt die gynäkologische Untersuchung. Diese sollte sowohl eine Spekulum- wie auch eine Tastuntersuchung und eine ausführliche transvaginale Sonographie beinhalten. Die Ergebnisse davon sind von Lokalisation und Ausdehnung der Endometriose abhängig (6). Sind in seltenen Fällen Vulva und Vagina befallen, können makroskopisch und kolposkopisch blau schimmernde

Herde inspiziert werden (2). Bei der rektovaginalen Untersuchung können bei Befall des Douglas-Raums oder der Ligg. sacrouterina kleine Knötchen palpabel sein (6). Bei ausgedehntem Befall kann aufgrund von Verwachsungen eine Retroflexio uteri fixata vorliegen. Die Palpation des kleinen Beckens kann schmerzhaft sein, der Portiolüftungsschmerz bei Befall der Ligg. sacrouterinae vorliegen. Endometriose-Zysten der Ovarien haben bei der Palpation eine teigige Konsistenz, sie können unterschiedlich druckdolent sein (2).

1.6.2 Ultraschall

Die transvaginale Sonografie (TVS) stellt nach der Anamnese und gynäkologischen Untersuchung die primäre Methode zur Visualisierung von Endometriose im Becken dar, besonders von Endometriomen und der tief infiltrierenden Endometriose (TIE). Die strukturierte Erfassung von Lokalisation und Schweregrad der Krankheit verhindert eine Verzögerung der Diagnose und ermöglicht den Entwurf eines optimalen Therapiekonzepts. Die *International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) Group* empfiehlt dafür vier Schritte bei der Durchführung von TVS: die Routine-Untersuchung von Uterus und Adnexen, die Erhebung von „Softmarkern“ (Adhäsionen, Verschieblichkeit von Strukturen), die Untersuchung des Douglas-Raums mittels „Sliding-Sign“ sowie die Untersuchung des vorderen und hinteren Kompartiments auf TIE. Die Messungen der endometriotischen Läsionen soll standardisiert erfolgen, die Dokumentation mittels einheitlicher Terminologie durchgeführt werden (15).

1.6.3 CT & MRT

Das CT ist ein teures, strahlenbestastendes Bildgebungsverfahren und liefert kaum zusätzliche Information bezüglich der Krankheit; es wird daher nicht in der Diagnosestellung der Endometriose angewendet. Das MRT hingegen ist im Falle einer Adenomyosis uteri eine Untersuchungsmethode mit hoher Sensitivität und Spezifität (6). Laut *European Society of Urogenital Radiology (ESUR)* ist ein MRT als zusätzliches bildgebendes Verfahren in folgenden Fällen indiziert: zum präoperativen Staging einer TIE bei unklarem Ultraschall-Befund, bei Adnexläsionen unklarer Dignität, als ergänzende Methode zur Infertilitätsabklärung und bei einem negativen Sonografie-Befund bei bestehender Symptomatik (16).

1.6.4 Laparoskopie

Ein positiver Tast- und Ultraschall-Befund sind noch kein Beweis für das Vorliegen von Endometriose (2). Der Goldstandard zur definitiven Diagnose der Krankheit ist die Laparoskopie inkl. Entnahme von Biopsien (6). Lokalisation, Ausmaß und Aktivitätsgrad endometriotischer Läsionen lassen sich damit gut bestimmen (2). Systematisch werden Uterus, Adnexe, Blase, Ligg. sacrouterinae, der Douglas-Raum wie auch die Fossae ovaricae auf Herde untersucht. Ebenso sollten Dünne- und Dickdarm, Appendix, Leber und Diaphragma kontrolliert werden (6). In derselben Sitzung wird heutzutage auch die chirurgische endoskopische Sanierung durchgeführt (2). Dient der operative Eingriff auch der Sterilitätsabklärung, wird eine Chromopertubation zur Überprüfung der Durchgängigkeit der Tuben durchgeführt (6).

Weitere Verfahren

Zusätzliche Verfahren wie die Zystoskopie können bei Verdacht auf Blasenbeteiligung oder eine Koloskopie bei suspizierter Darmbeteiligung durchgeführt werden (2).

1.7 Erscheinungsbild der Endometriose

1.7.1 Makroskopie

Endometriose-Herde des Peritoneums können sehr unterschiedlich aussehen. Meist sind es gruppiert stehende, stecknadelkopfgroße, leicht erhabene Läsionen. Sie können weiß, rot, dunkelbraun gefärbt oder auch nicht pigmentiert sein (2). Die Färbung gibt Rückschlüsse auf das Krankheitsstadium und den Aktivitätsgrad der Herde. Frische, aktive Herde erscheinen hell (6). Rote Herde entstehen durch Hypervaskularisierung und sind ebenfalls sehr aktiv (9). Entzündlich bedingtes Narbengewebe imponiert weiß und ist inaktiv. Es umgibt häufig alte, nicht mehr aktive, durch Hämosiderin-Ablagerungen bedingte dunkelbraune bis schwarze Herde (6).

Endometriose an den Ovarien, auch Endometriom genannt, präsentiert sich oft als große Zysten mit dunkelbraunem, cremigem Inhalt, der auf Einblutungen zurückzuführen und namensgebend („Schokolade-Zysten“) ist (2). Hierbei handelt es sich jedoch um extraovarielle Zysten, das ovarielle Stroma ist nicht befallen.

Die Endometrioseherde lagern sich nur oberflächlich an, anschließend kommt es zur Einstülpung der Ovarialoberfläche, wodurch die Zyste entsteht (6).

Befinden sich Endometrioseherde in der Tube, können diese zum Verschluss dieser und somit zu tubarer Sterilität führen (2). An ihren kornualen Anteilen erscheinen die Tuben knotig verdickt und aufgetrieben. Bei der Chromopertubation verfärben sie sich, je nach Pertubationsdruck, weißlich oder bläulich. Vor Austritt der Farbstofflösung kommt es mitunter zur Entleerung himmbeergelee-artigen Sekretes (6). Durch Einblutungen in die Tube kann auch eine Hämatosalpinx entstehen (2).

Im Falle einer TIE sind häufig knotige Läsionen an den Ligg. sacrouterina oder im Spatium rectovaginale festzustellen (6).

1.7.2 Mikroskopie

Auch unter dem Mikroskop sind endometriotische Läsionen sehr vielfältig. Man kann drei verschiedenen Gruppen unterscheiden: zu etwa 50% kommen hoch differenzierte endometriumspezifische und hormonabhängige Drüsen und Stroma vor, etwa 15% machen unterschiedlich differenziertes Drüsenepithel aus, das nicht hormonabhängig ist, die restlichen 35% sind hoch differenziertes nicht endometriales Drüsenepithel, eher dem Tuben- oder Cervixepithel ähnlich und ebenfalls hormonunabhängig.

Mittels Rezeptoranalyse hat man festgestellt, dass etwa 70% der Endometrioseherde Östrogenrezeptoren besitzen, ihre Konzentration ist jedoch niedriger als im eutopen Endometrium (2). Die Ausprägung der Steroidhormonrezeptoren hängt außerdem von der Dauer des Bestehens einer Läsion ab (in dunklen Herden ist der Gehalt an Östrogenrezeptoren erniedrigt) sowie von ihrer Infiltrationstiefe (9).

1.8 Klassifikation

Eine standardisierte Terminologie und Klassifikation der Endometriose nach laparoskopischer Diagnose ist notwendig, um wissenschaftliche Vergleiche anstellen zu können.

1.8.1 rASRM

Die momentan bekannteste und weltweit meist angewandte Klassifikation ist der 1996 eingeführte *revised American Society for Reproductive Medicine* (rASRM) Score. Dabei werden den endometriotischen Läsionen im Peritoneum und an den Ovarien Werte zugeschrieben. Die Punkteanzahl korreliert mit der Größe und Infiltrationstiefe der Läsionen. Auch Adhäsionen an Ovarien und Tuben werden bezüglich Beschaffenheit und Einschluss entsprechend mit Punkten bewertet. Zusätzlich können noch Punkte für eine partiale oder vollständige Obliteration des posterioren Cul-de-sac vergeben werden. Anschließend werden alle Punkte zusammengezählt. Je nach Höhe der Summe unterscheidet man vier Stadien der Krankheit:

| | | |
|------|---------|--------------|
| I. | Minimal | 1-5 Punkte |
| II. | Mild | 6-15 Punkte |
| III. | Moderat | 16-40 Punkte |
| IV. | Schwer | >40 Punkte |

Auch wenn der rASRM Score leicht anzuwenden ist, so weist er doch ein paar Schwachpunkte auf. So wird kritisiert, dass im Falle einer TIE retroperitoneale Strukturen nicht miteinbezogen werden. Auch die schwache Korrelation zwischen rASRM Score und Schmerzen der Patientinnen bzw. Sterilität stellt eine Schwierigkeit dar. Zur Ergänzung der Information bezüglich Sterilität wurde der Endometriosis Fertility Index (EFI) entwickelt, ein klinischer Score, der an dieser Stelle wegen geringer Praxisrelevanz und seltener klinischer Anwendung jedoch nicht näher beschrieben wird.



**AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS**

Patient's Name _____ Date _____

Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____

Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____

Stage III (Moderate) - 16-40

Stage IV (Severe) - > 40

Total _____ Prognosis _____

| | | | | |
|---------------------------------|---------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| PERITONEUM | ENDOMETRIOSIS | < 1cm | 1-3cm | > 3cm |
| | Superficial | 1 | 2 | 4 |
| | Deep | 2 | 4 | 6 |
| OVARY | R Superficial | 1 | 2 | 4 |
| | Deep | 4 | 16 | 20 |
| | L Superficial | 1 | 2 | 4 |
| | Deep | 4 | 16 | 20 |
| POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION | | Partial | | Complete |
| | | 4 | | 40 |
| OVARY | ADHESIONS | < 1/3 Enclosure | 1/3-2/3 Enclosure | > 2/3 Enclosure |
| | R Filmy | 1 | 2 | 4 |
| | Dense | 4 | 8 | 16 |
| | L Filmy | 1 | 2 | 4 |
| | Dense | 4 | 8 | 16 |
| | TUBE | R Filmy | 1 | 2 |
| | Dense | 4* | 8* | 16 |
| | L Filmy | 1 | 2 | 4 |
| | Dense | 4* | 8* | 16 |

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.
Denote appearance of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flamelike, vesicular blobs, clear vesicles], white [(w), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [(B) black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R __%, W __% and B __%. Total should equal 100%.

Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____

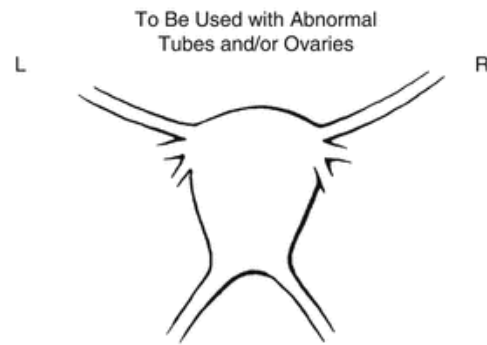
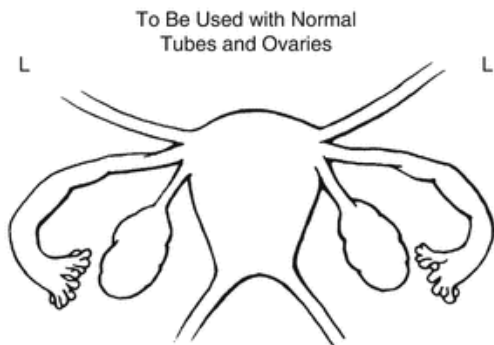


Abbildung 1: rASRM Score. Web. URL <<https://abdominalkey.com/endometriosis-4/#Fig2>>, 12.08.2019.

1.8.2 ENZIAN

Die im Jahr 2005 eingeführte und 2011 überarbeitete ENZIAN Klassifikation wurde entwickelt, um zusätzlich zum rASRM Score die Beschreibung einer TIE beizusteuern. Mittels Neun-Felder-Tafel werden drei retroperitoneale Kompartimente (rectovaginales Septum/ Vagina, Ligg. sacrouterina/ Beckenwand, Darm) mit drei Invasions-Schweregraden (I. <1 cm, II. 1-3 cm, III. >3 cm) kombiniert. Der Befall anderer Organe außerhalb des kleinen Beckens wird mit „F“ (far/foreign) und einem weiteren Buchstaben (A...Adenomyosis, B...Blase, U...Ureter, I...intestine/Darm, O...other/andere) dokumentiert. Die Nomenklatur sieht folglich so aus: A0-3 B0-3 C0-3 FA/FB/FU/FI/FO.

Mittels ENZIAN Klassifikation ist eine relativ gute morphologische Beschreibung der betroffenen Regionen möglich. Das hat unter anderem den Vorteil, dass OP-Zeiten im Vorhinein gut eingeschätzt werden können. Außerdem lässt sich mittels cENZIAN der klinische präoperative Verdacht auf eine TIE äußern.

International ist die ENZIAN Klassifikation jedoch kaum anerkannt, die Klassifikation wird hauptsächlich in deutschsprachigen Ländern angewendet. Es gibt somit noch zu wenige Studien, um die Aussagekraft der ENZIAN Klassifikation beurteilen zu können (17).

| Compartment Grade | A RECTOVAGINAL SEPTUM VAGINA | B SACROUTERONE LIG. PELVIC WALL | C BOWEL | |
|----------------------|------------------------------------|---------------------------------------|------------|----|
| Grade 1 < 1cm | | | | FA |
| Grade 2 1-3 cm | | | | FB |
| Grade 3 > 3 cm | | | | FU |
| | | | | FI |
| | | | | FO |

Abbildung 2: ENZIAN Klassifikation. Web. URL <<https://abdominalkey.com/endometriosis-4/#Fig3>>, 12.08.2019.

1.9 Therapie

1.9.1 Medikamentöse Therapie

Die Wirkung der bisher entwickelten und getesteten Medikamente zur Behandlung einer symptomatischen Endometriose beruht auf einer Modifikation des hormonellen Milieus (18). Das Eingreifen in den Regelkreis Hypothalamus-Hypophyse-Ovar (6), die Hemmung der Ovulation, Senkung des Serum-Östradiol-Levels und die Hemmung des uterinen Blutflusses bewirken letztendlich eine Atrophie des Endometriums. Die verschiedenen Medikamente weisen alle einen ähnlichen Effekt in der Schmerzlinderung auf, bezüglich Sicherheit, Toleranz und Kosten sind sie jedoch unterschiedlich.

Hervorzuheben ist, dass es sich bei der medikamentösen Behandlung nur um eine symptomatische und keine kurative Therapie der Endometriose handelt. Auch ist die Wirkung der Pharmaka eher temporär, langfristige Wirkungen nach dem Absetzen der Medikamente wurden kaum beobachtet.

Aufgrund der unterschiedlichen individuellen Verträglichkeit und des Therapieeffektes der Präparate, wird ein stufenweises Vorgehen empfohlen, bei dem man mit kostengünstigen Optionen wie oralen Kontrazeptiva (OK) oder Gestagenen starten und falls nötig auf teurere Präparate wie Dienogest oder GnRH-Analoga (GnRH-a) umsteigen soll.

Bei zwei Drittel der Patientinnen ist die Therapie mit OK und Gestagenen erfolgreich, ein Drittel benötigt teurere Präparate bzw. eine operative Behandlung (18).

Orale Kontrazeptiva

Obwohl die Einnahme von Kontrazeptiva bei Endometriose *off-label* ist (18), zählen sie trotzdem zur first-line Therapie von Endometriose-assoziierten chronischen Beckenschmerzen. Mittels negativen Feedback-Mechanismus wird die gonadale Östrogen-Produktion inhibiert (19), es kommt zur Dezidualisierung und Atrophie des endometrialen Gewebes (5). Studien haben gezeigt, dass schon niedrig dosierte Präparate nicht nur Dysmenorrhoe, sondern auch nicht-menstruelle Schmerzen und tiefe Dyspareunie wesentlich verbessern können (18). Auch kommt es zur Größenabnahme von Endometriomen (19).

Orale Kontrazeptiva können sowohl zyklisch als auch kontinuierlich eingenommen werden (5). Der Vorteil kontinuierlicher gegenüber zyklischer Einnahme liegt in

einer besseren Reduktion der Dysmenorrhoe, hinsichtlich anderer Schmerzsymptome oder der Rezidivrate nach operativer Endometriom-Sanierung konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede ausgemacht werden (18). Eine andere prospektive Beobachtungsstudie zeigte, dass die kontinuierliche Einnahme niedrig dosierter kombinierter Kontrazeptiva effektiver in der postoperativen Symptomkontrolle war als die zyklische Einnahme von Präparaten. In der Behandlung von Dyspareunie und nicht-menstruellem Schmerz sind zyklisch eingenommene niedrig dosierte Kontrazeptiva gleich effektiv wie GnRH-Analoga, letztere bewirken jedoch durch Induktion einer Amenorrhoe auch eine Erleichterung der Dysmenorrhoe (5).

Orale Kontrazeptiva eignen sich auch gut als Add-Back-Therapie bei GnRH-a-Einnahme, da sie dem iatrogenen Hypoörogenismus unter anderem auch knochenprotektiv entgegenwirken.

Ein Nachteil der Präparate besteht jedoch in der raschen Entstehung von Rezidiven nach Absetzen der Medikamente, auch auf ein erhöhtes Risiko für Thrombembolien wird hingewiesen (19).

Der Einwand, orale Kontrazeptiva könnten aufgrund der Östrogen-Rezeptor-Dominanz in endometriotischen Herden und supraphysiologischen Ethinylestradiol-Dosen in Präparaten eventuell zur Progression der Krankheit führen, kann im Moment durch keine Daten unterstützt werden (18).

Gestagene

Medroxyprogesteronacetat (MPA) und 19-Nortestosteron Derivate (z.B.: Levonorgestrel, NETA, Dienogest) sind die am meisten eingesetzte Medikamentengruppe bei Endometriose. Auch ihre Wirkweise besteht in der Induktion einer Dezidualisierung des Endometriums, gefolgt von Atrophie. Neuere Theorien vermuten auch eine Suppression von MMPs oder Inhibition der Angiogenese. MPA hat sich in einer Beobachtungsstudie als gleich effektiv in der Schmerzreduktion herausgestellt wie andere Behandlungsoptionen (Danazol, Danazol+ Kontrazeptivum, GnRH-a) (5), aufgrund seiner Nebenwirkungen (irreguläre Blutungen, Gewichtszunahme, Brustspannen) wird das Präparat jedoch nicht gerne eingenommen (18,19).

Dienogest mit 2 mg/d ist das in Studien am besten untersuchte Präparat. In der Schmerzreduktion wirkt es signifikant besser als Placebo und kann diesbezüglich

gleichgestellt werden mit GnRH-a (18). Außerdem sind potentielle Nebenwirkungen wie Blutungsanomalien und Knochendichteverlust weniger ausgeprägt. Auch konnte nach Beendigung der Therapie noch längerfristig eine Schmerzreduktion beobachtet werden (19).

Levonorgestrel wird fünf Jahre lang über ein IUP freigesetzt. Postoperativ führt es signifikant zur Linderung der Dysmenorrhoe. Auch verbessert es die Symptome bei rektovaginaler Endometriose (5) und hat ähnlich gute Auswirkungen auf Beckenschmerzen und Lebensqualität wie GnRH-a. Nur bei Dyspareunie hat es wenig bis keinen Effekt (18).

Gestagene sollen vor allem dann verschrieben werden, wenn orale Kontrazeptiva nicht toleriert werden oder kontraindiziert sind. Frauen mit tiefen endometriotischen Läsionen oder tiefer Dyspareunie sind die bevorzugte Patientinnen-Gruppe. Gestagene werden häufig mit Nebenwirkungen assoziiert, diese sind aber selten ein Grund zum Therapieabbruch (18).

GnRH-Analoga

GnRH-a werden als second-line Therapie, wenn orale Kontrazeptiva und Gestagene versagen oder kontraindiziert sind, eingesetzt (19). Sie blockieren GnRH-Rezeptoren der Hypophyse und bewirken somit eine Downregulation der Hypophysen-Gonaden-Achse, Hypoöstrogenismus ist die Folge (5). In 50% der Fälle gelingt eine Symptomreduktion (19). Ihre Potenz zur Schmerzlinderung ist vergleichbar mit Levonorgestrel oder Danazol, das Nebenwirkungsprofil ist jedoch umfassend: Hitzewallungen, vaginale Trockenheit, Libidoverlust, Stimmungsschwankungen, Kopfschmerzen, Knochenabbau (5) sowie eine Verschlechterung der Lipidwerte und Depressionen (19) zählen dazu. Eine Add-Back-Therapie mit kombinierten Östrogenen und Gestagenen oder Norethindrone wird empfohlen, um den hypoöstrogenen Nebenwirkungen entgegenzuwirken (5). Der Effekt der Analoga lässt mit Absetzen der Medikamente jedoch wieder nach. Fünf Jahre nach Absetzen der Therapie liegt die Rezidivrate bei 75% (19). In einer anderen Studie zeigten 53% der Patientinnen, die sechs Monate lang nur mit GnRH-a behandelt wurde, nach zwei Jahren wieder Rezidive (5). Ihre postoperative Verabreichung scheint jedoch das schmerzfreie Intervall zu verlängern (19).

Weitere Medikamente

NSAR sind die am häufigsten verwendeten Medikamente zur Behandlung von Schmerzen bei Endometriose, jedoch existieren nicht genügend Daten, um eine signifikante Besserung der Schmerzen nachweisen zu können (5,19).

Andere Pharmaka wie GnRH-Antagonisten, Aromatase-Inhibitoren, Immunmodulatoren, selektive Progesteron-Rezeptor Modulatoren (SPRMs) liefern vielversprechende Ergebnisse, jedoch liegt noch nicht genügend Evidenz vor, um diese in der klinischen Praxis anzuwenden (19). Auch selektive Östrogen-Rezeptor Modulatoren (SERMs) und Wirkstoffe, die den Effekt von TNF- α , MMPs und Angiogenese verhindern sollen, müssen noch genauer untersucht werden (5).

1.9.2 Operative Behandlung

Versagt die medikamentöse Therapie, gibt es die Option der chirurgischen Behandlung. Die Laparoskopie trägt nachweislich zur Schmerzlinderung und Besserung der Krankheit bei. Die ASRM empfiehlt, zum Zeitpunkt der diagnostischen Laparoskopie die Krankheit auch sofort zu sanieren. Wiederholte Eingriffe führen nämlich zusätzlich zu Adhäsionen, die wiederum zu Schmerzen und einer reduzierten Ovarialreserve führen können. Die operative Sanierung ist möglich mittels Exzision der Läsionen, Kauterisation oder Laser Ablation. Jede Option hat ihre Vor- und Nachteile bezüglich Entfernung der Läsionen, Traumatisierung des Gewebes und Blutungen.

Im Falle symptomatischer oder großer Endometriome steht eine operative Sanierung an erster Stelle. Es hat sich herausgestellt, dass die Exzision der Zyste mitsamt Zystenwand zu besseren Ergebnissen hinsichtlich Rezidiven und Linderung jeglicher Schmerzen führt als lediglich eine Drainage. Jedoch bestehen Bedenken, dass es dadurch zu einer Schädigung des Ovars und einer reduzierten Ovarialreserve kommen könnte (5).

1.10 Endometriose und Infertilität

Studien zufolge sind 30-50% aller Frauen mit Endometriose unfruchtbar und 25-50% aller unfruchtbaren Frauen an Endometriose erkrankt (4). Prescott et al. fanden heraus, dass Endometriose-Patientinnen gegenüber gleichaltrigen nicht erkrankten Frauen ein doppeltes Infertilitäts-Risiko aufwiesen (20). Ein Zusammenhang zwischen Endometriose und Infertilität kann bestätigt werden. Die naheliegende Schlussfolgerung, Endometriose sei ursächlich für Infertilität, ist jedoch umstritten bzw. noch nicht geklärt. Einige Theorien wurden aufgestellt, die die Verbindung zwischen beiden Entitäten zu erklären versuchen, bewiesen ist keine davon (4). Die vorherrschende Meinung heute ist, dass Infertilität bei Endometriose multifaktoriell bedingt ist (21).

1.10.1 Pathophysiologie

Beckenanatomie

Endometriose kann unter anderem zu Adhäsionen im Becken führen. Diese behindern unter anderem die Freisetzung der Eizelle beim Eisprung, die Aufnahme der Eizelle durch die Tube oder ihren Transport (4).

Peritonealflüssigkeit

In der PF von Frauen mit Endometriose konnten inflammatorische Veränderungen nachgewiesen werden: eine erhöhte Anzahl an aktivierten, phagozytär-dysfunktionellen Makrophagen, proinflammatorischen, wachstumsfördernden und angiogenetischen Faktoren (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , VEGF) sowie vermehrte NK-Zellen und T-Lymphozyten (4,21). Da der ampulläre Teil der Tuben von der PF umspült wird und sozusagen das "Medium" ist, in welchem die Befruchtung stattfindet, geht man von negative Effekten durch die inflammatorisch veränderte PF auf die Interaktion zwischen Spermien und Oozyte aus. Man vermutet, dass IL-1 und IL-6 die Mobilität der Spermien direkt beeinträchtigen und TNF- α Schäden an der Spermien-DNA verursachen können. Auch kann eventuell die Kapazitation der Samenzellen herabgesetzt und somit die Oozyten-Spermien-Interaktion gestört sein (21).

Ovarien

Endometriome können durch Verdrängung und Druckatrophie zur Reduktion des funktionsfähigen ovariellen Gewebes führen. Man hat festgestellt, dass bei ovarieller Endometriose der Rückgang der Follikel früher stattfindet als bei gesunden Frauen, die Ovarialreserve ist folglich früher reduziert. Bei infertilen Frauen mit Endometriose konnte das durch eine verminderte Konzentration des Anti-Müller-Hormons, einem Marker für Ovarialreserve, auch belegt werden. Über den möglichen Effekt der Endometriose auf die Qualität der Eizellen wird noch diskutiert. Bei jungen Frauen mit Endometriose und reduzierter Ovarialreserve konnte dies jedoch nicht belegt werden (21). Eine andere Quelle weist jedoch darauf hin, dass die Embryonen von betroffenen Frauen sich langsamer zu entwickeln scheinen als jene von Frauen mit Erkrankungen der Eileiter. Außerdem hat man festgestellt, dass bei Eizell-Spenden von Endometriose-freien Frauen die endometriale Empfänglichkeit und die Schwangerschaftsraten von erkrankten Frauen normal waren. Im Gegensatz dazu waren bei Verpflanzungen aus endometriotischem Milieu auf eine gesunde Frau die Implantationsraten und die Qualität der Embryos geringer (4).

Uterus

Forschungsergebnisse zeigen, dass auch das eutope Endometrium bei Endometriose verändert ist. Endometriale Veränderungen bei Frauen mit Endometriose sind weniger abhängig von den zyklusabhängigen Östradiol- und Progesteron-Konzentrationen als vielmehr von der lokalen Östradiol-Überproduktion und Progesteron-Resistenz, entstanden durch die Aktivierung von steroidogenem Faktor und Aromatase (21).

Eine weitere Erkenntnis ist, dass bei unfruchtbaren Frauen mit Endometriose sehr geringe Konzentrationen eines Enzyms beobachtet wurden, das in die Synthese des endometrialen Liganden L-Selectin involviert ist, ein Protein, das vom Trophoblasten exprimiert wird. Dies könnte ein Grund für eine beeinträchtigte Implantation einer Blastozyste in das Endometrium sein (4).

Dyspareunie

Schmerzen beim Geschlechtsverkehr sind nicht ursächlich für Unfruchtbarkeit bei Endometriose, jedoch haben sie sicher einen negativen Einfluss auf die

Möglichkeit eines Paares, periovulatorisch regelmäßig miteinander zu verkehren. Dyspareunie wird vor allem durch TIE verursacht. Eine operative Sanierung lindert die Schmerzen und Ergebnisse zeigen, dass auch die Fruchtbarkeit verbessert werden konnte. Ob TIE ursächlich ist für Unfruchtbarkeit ist jedoch unklar (21).

1.10.2 Therapie/ Management

Alle Medikamente, die soweit zur Behandlung von Endometriose verwendet werden, wirken kontrazeptiv. Schmerzen können gut therapiert werden, zur Behandlung der Unfruchtbarkeit sind sie jedoch keine Option.

Eine Ausnahme stellen GnRH-a dar: werden sie als Prämedikation verwendet, wirken sie sich positiv auf das ART-Outcome (*assisted reproductive technology*) bei Patientinnen mit Endometriose aus. Eine Studie zeigte innerhalb von 60 Monaten bessere Schwangerschafts-Raten (SS-Raten), wenn vor dem ART-Eingriff drei Monate GnRH-a verabreicht worden waren. Eine andere Meta-Analyse konnte den Benefit einer drei- bis sechsmonatigen GnRH-a-Einnahme ebenfalls bestätigen, die optimale Dauer der Prämedikation ist aber noch unbekannt. Der Wirkmechanismus der Präparate ist auch noch unsicher. Man vermutet, dass endometriale Veränderungen korrigiert werden und somit die Empfänglichkeit des Endometriums gesteigert wird.

Ob andere Pharmazeutika zur ovariellen Suppression genauso effektiv sind, ist noch nicht geklärt.

Die Frage, ob ein chirurgischer Eingriff die Chance einer spontanen Empfängnis verbessert, ist komplex, da verschiedene Formen der Endometriose existieren. Marcoux et al. konnten ein erhöhtes Odds Ratio für eine spontane Konzeption nach operativer Sanierung oberflächlicher Endometriose-Herde nachweisen. Das Stadium der Krankheit spielt für die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer SS offenbar keine Rolle. Hart et al. fanden heraus, dass die Exzision über drei Zentimeter großer Endometriome eine höhere SS-Wahrscheinlichkeit mit sich bringt als die Vaporisation oder Drainage. Auch im Falle der TIE ist die Fertilität nach operativer Resektion verbessert.

Berichte über die Auswirkung operativer Sanierungen auf das ART-Outcome sind unterschiedlich, einige zeigen keinen Vorteil der chirurgischen Eingriffe oder sprechen sich aufgrund des Risikos einer reduzierten Ovarialreserve sogar

dagegen aus, andere stellten durchaus den Profit einer Operation (OP) vor ART/In-vitro Fertilisation (IVF) fest. Generell wird jedoch von chirurgischen Eingriffen direkt vor ART abgeraten. Die Ausnahmen der Regel sind: starke Beckenschmerzen, Hydrosalpinx und große Endometriome (21).

Bezüglich des therapeutischen Vorgehens bei Infertilität bei Endometriose haben de Ziegler et al. folgende Strategie vorgeschlagen, die auch mit Leitlinien der *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) und der ASRM übereinstimmt. Sie empfehlen ein progressives Vorgehen: zuerst sollen einfachere Methoden (Medikamente, etc.) angewendet werden, sind diese nicht erfolgreich, kann man auf komplexere Methoden (IVF, OP) zurückkommen. Vor der OP sollten Ovarialreserve, Tuben- und Samenstatus in Betracht gezogen werden, sind diese nicht vereinbar mit einer natürlichen Konzeption, wird direkt zur ART übergegangen. In allen anderen Fällen kann eine OP erwogen werden. Nach Durchführung einer operativen Sanierung und unauffälligen Befunden von Tuben und Samen kann für 6-18 Monate eine natürliche Konzeption versucht werden. Bei negativem Ergebnis besteht anschließend die Option der ART/IVF.

Von der Option der ovariellen Hyperstimulation mit IUI wird abgeraten. Daten zeigen, dass diese Methode nicht kosteneffektiv bei genereller Infertilität ist und schlechte Ergebnisse bei Frauen mit Endometriose liefert (21). Im Gegensatz dazu empfiehlt die ASRM bei Frauen unter 35 Jahren mit Stadium I/II-Endometriose-assoziiertes Infertilität abzuwarten oder Superovulation/Intrauterine Insemination (SO/IUI) als first-line Therapie. Patientinnen über 35 Jahren sollten eine etwas aggressivere Therapie, wie SO/IUI oder IVF, erhalten. Die mit Endometriose-Stadium III/IV assoziierte Unfruchtbarkeit sollte chirurgisch saniert und danach – falls nötig – eine IVF-Embryotransfer (ET) durchgeführt werden (4).

2 Material und Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse, bei der die Behandlungsarten und Erfolgsraten der Kinderwunschbehandlungen bei Frauen mit Endometriose im Jahr 2017 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz erhoben werden. Die Ergebnisse werden mit bereits publizierten Resultaten verglichen, um gegebenenfalls die Versorgung der Patientinnen optimieren zu können.

2.1 Ethikantrag

Im Dezember 2017 wurde mittels Ethikantrag (EK-Nummer: 30-140 ex 17/18) die Genehmigung zur Durchführung der Studie durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz angesucht. Diese wurde am 31.01.2018 vollinhaltlich stattgegeben.

2.2 Datenerhebung

Im Jänner und Februar 2018 erfolgte in der endokrinologischen Ambulanz der Gynäkologie die Datenerhebung. Mithilfe eines bereits vorhandenen Verzeichnisses all jener Patientinnen, die sich im Jahr 2017 einer IVF-/ICSI-Behandlung unterzogen hatten, wurden in MEDOCS diejenigen mit der Diagnose „Endometriose“ herausgefiltert, deren Daten erhoben und anschließend in eine Excel-Tabelle übertragen. Die zu erhebenden Daten waren davor von meiner Betreuerin festgelegt worden.

Folgende Parameter wurden erhoben:

- Geburtsdatum
- Alter bei der Operation
- Datum der Operation
- KH/Ort, an dem die Operation durchgeführt worden war
- rASRM-Stadium
- ENZIAN-Klassifikation
- Entität der Endometriose (max. 3 erhoben)
- Symptome (max. 4 erhoben)

- Sterilität
- Gravidität (Grav.)
- Parität (Para)
- weitere Diagnosen (max. 3 erhoben)
- Art der Behandlung (max. 4 erhoben)
- medikamentöse Behandlung (max. 4 erhoben)
- Anzahl der IVF-Zyklen
- Outcome
- Beschwerdeverbesserung

Erhobene Parameter im Detail:

| | |
|--------------------|--|
| OP-Ort | LKH Graz, BHB Graz, andere Graz, andere Steiermark, sonstige |
| rASRM-Stadium | I, II, III, IV, nicht erhoben |
| Entität | peritoneal, ovariell, DIE, Adenomyosis |
| Symptome | keine, Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Miktionsbeschwerden, Defäkationsbeschwerden, chron. UB-Schmerzen |
| Sterilität | kein Kinderwunsch, primär, sekundär |
| Gravidität | 0, 1, 2, 3- mehr |
| Parität | 0, 1, 2, 3- mehr |
| weitere Diagnosen | keine, Tubenfaktor, PCOS, Male factor, Uterus myomatosus, Corpuspolyp, Uterusseptum |
| Art der Behandlung | keine, zyklische Gestagene nach OP, Stimulation + VZO, Stimulation + IUI, IVF/ICSI, andere, Pille |
| med. Stimulation | HMG (Menopur, Fostimon), rekombinantes FSH (Puregon, Gonal F), Clomiphen, andere |
| Outcome | keine Gravidität, biochemische SS, klinische SS, extrauterine SS, Abort, Lebendgeburt |
| Besserung | keine, Besserung nach Operation, Besserung durch Medikamente |

Die ENZIAN-Klassifikation sowie die Anzahl der IVF-Zyklen wurden frei erhoben und angegeben.

Im Juli 2018 erfolgte eine erneute Erhebung und gegebenenfalls Aktualisierung des Parameters „Outcome“. Mit Verlängerung des Nachbeobachtungszeitraumes von zwei auf sechs Monate wurde die Aussagekraft bezüglich des Erfolges der verschiedenen Behandlungsmethoden optimiert.

Nach Abschluss der Datenerhebung erfolgte eine Pseudonymisierung der personenbezogenen Daten.

2.3 Datenauswertung

Im Juli und August 2018 erfolgte in Microsoft Excel 2013 die Auswertung der Daten mittels deskriptiver Statistik. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden diese anschließend graphisch dargestellt.

2.4 Literaturrecherche

Anfangs wurde zur Erarbeitung der Grundlagen hauptsächlich einschlägige Fachliteratur aus der Universitätsbibliothek herangezogen. Die anschließende Literaturrecherche im Internet erfolgte über die Datenbank PubMed und mittels Google Scholar. Dabei wurden unter anderem Filter bezüglich Publikationsdatum (10 Jahre) und Texttypen (Reviews) verwendet. Zitiert wurden anschließend vorwiegend Artikel, die frei zugänglich waren und gleichzeitig die größte Relevanz für diese Arbeit zu haben schienen. Ebenso wurden Websites von Fachgesellschaften herangezogen.

Zur Verwaltung und beim Zitieren der angewendeten Literatur wurde das kostenlose Computerprogramm Mendeley benützt.

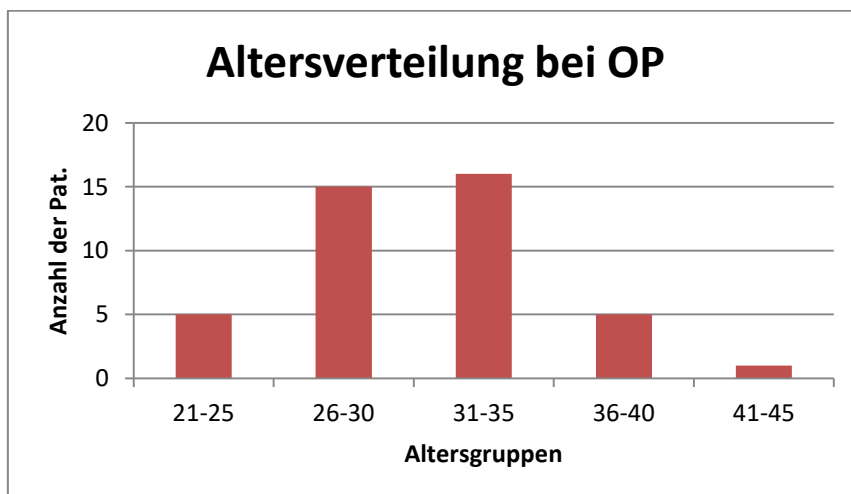
3 Ergebnisse

3.1 Patientinnen-Kollektiv

Im Jahr 2017 wurden insgesamt 47 Patientinnen mit Endometriose an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe bezüglich ihres Kinderwunsches behandelt. 42 Frauen (89,36%) hatten sich in der Vergangenheit einer operativen Endometriose-Sanierung unterzogen, bei fünf Frauen (10,64%) war kein chirurgischer Eingriff diesbezüglich gemacht worden.

Zum Zeitpunkt der Operation waren die Patientinnen durchschnittlich 30,93 Jahre alt, wobei die Jüngste 21 Jahre alt war und das Maximalalter 42 Jahre betrug.

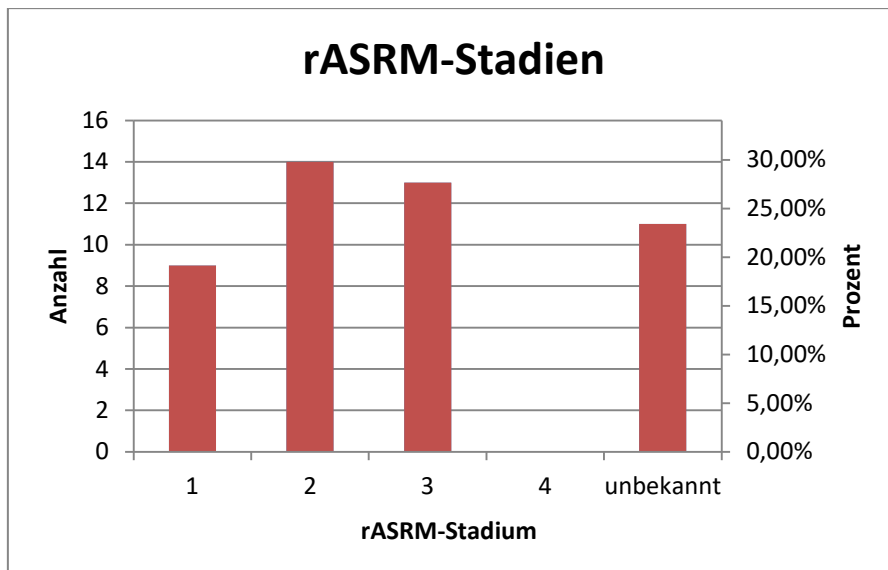
Mit 32 der 42 Endometriose-Sanierungen (76,19%) wurde der Großteil der Eingriffe am LKH Graz durchgeführt, jeweils vier (9,52%) bei den Barmherzigen Brüdern in Graz und an anderen Krankenhäusern in der Steiermark, zwei Eingriffsorte (4,76%) fielen unter die Kategorie „Sonstige“.



Grafik 3: Altersgruppen der operierten Frauen

3.2 Klassifikation

Die rASRM-Stadien-Verteilung unter den Patientinnen sah folgendermaßen aus: bei neun Frauen (19,15%) war Stadium I der Erkrankung festgestellt worden, 14 (29,79%) wurden Stadium II zugeordnet und 13 (27,66%) hatten Stadium III. Keine der Frauen hatte Endometriose im Stadium IV. Das rASRM-Stadium der übrigen 11 Patientinnen (23,40%) konnte aufgrund mangelnder Dokumentation nicht eruiert werden.



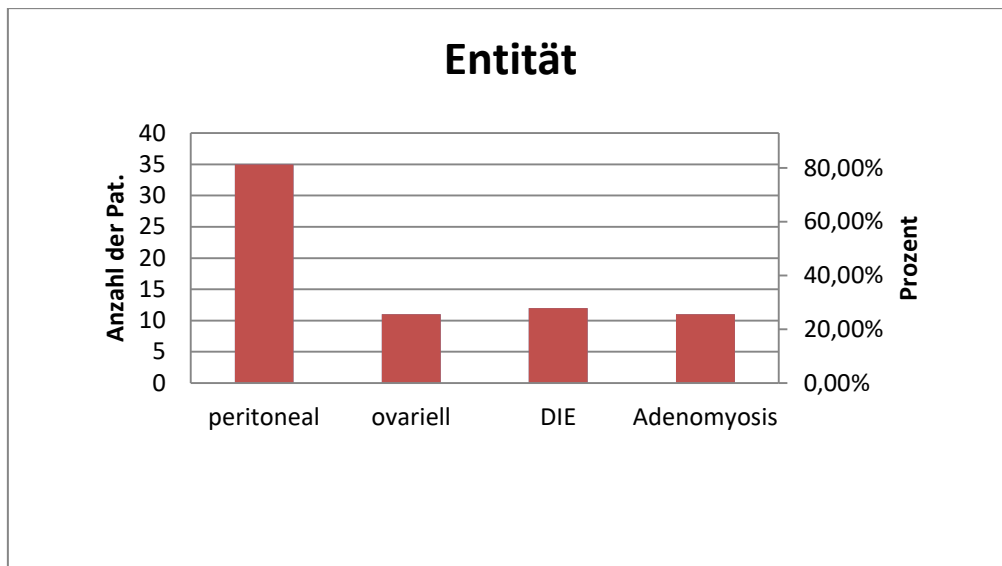
Grafik 4: Häufigkeitsverteilung der rASRM-Stadien

Die ENZIAN-Klassifikation der Endometriose wurde bei 12 der 47 Patientinnen (25,53%) angewendet. Drei Patientinnen (25% bzw. 6,38% gesamt) hatten das Stadium B1, gefolgt von A0B2C0 und A0B1C0FA mit jeweils zwei Fällen (16,67% bzw. 4,26% gesamt). In den übrigen fünf Fällen waren unterschiedliche Stadien festgestellt worden.

3.3 Entität

Hier ist vorwegzunehmen, dass in vier Fällen aufgrund mangelnder Dokumentation keine Lokalisation der Endometriose zu eruieren war. Die Grundmenge umfasst in diesem Fall 43 Patientinnen.

Insgesamt betrachtet kam eine peritoneale Lokalisation der Endometriose mit 35 Fällen (81,40%) am häufigsten bei Patientinnen vor. Am zweithäufigsten trat die DIE auf, sie wurde bei 12 Frauen (27,91%) diagnostiziert. Eine ovarielle Lokalisation wie auch eine Adenomyosis wurden beide jeweils in 11 Fällen (25,58%) dokumentiert.



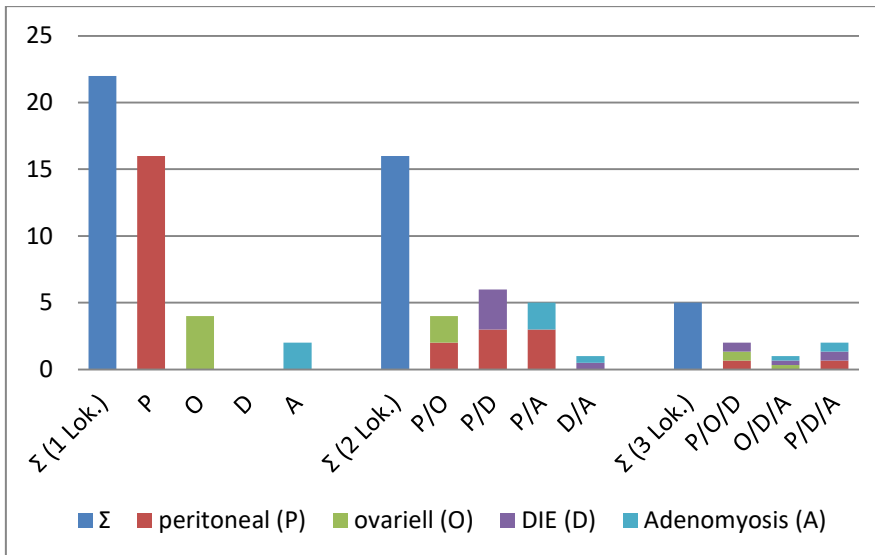
Grafik 5: Absolute Häufigkeit der Entitäten

Bei 22 Patientinnen (51,16%) wurden endometriotische Läsionen an nur einer der definierten Lokalisationen festgestellt, bei 16 Frauen (37,21%) an zwei Lokalisationen und in fünf Fällen (11,63%) an drei Stellen.

Unter den 22 Frauen mit einer Endometriose-Entität gab es 16 Fälle (37,21%) mit peritonealer Lokalisation, in vier Fällen (9,30%) waren die Ovarien betroffen und in zwei Fällen (4,65%) lag eine Adenomyosis vor.

Unter den 16 Frauen, bei denen Endometriose an zwei verschiedenen Lokalisationen festgestellt worden war, sah die Häufigkeitsverteilung wie folglich aus: Sechs Frauen (13,95%) hatten Läsionen am Peritoneum und DIE, fünf Frauen (11,63%) hatten peritoneale Endometriose und Adenomyosis, vier Frauen (9,30%) wiesen die Kombination eines peritonealen und ovariellen Befalls auf und in einem Fall (2,33%) konnte die Kombination DIE plus Adenomyosis festgestellt werden.

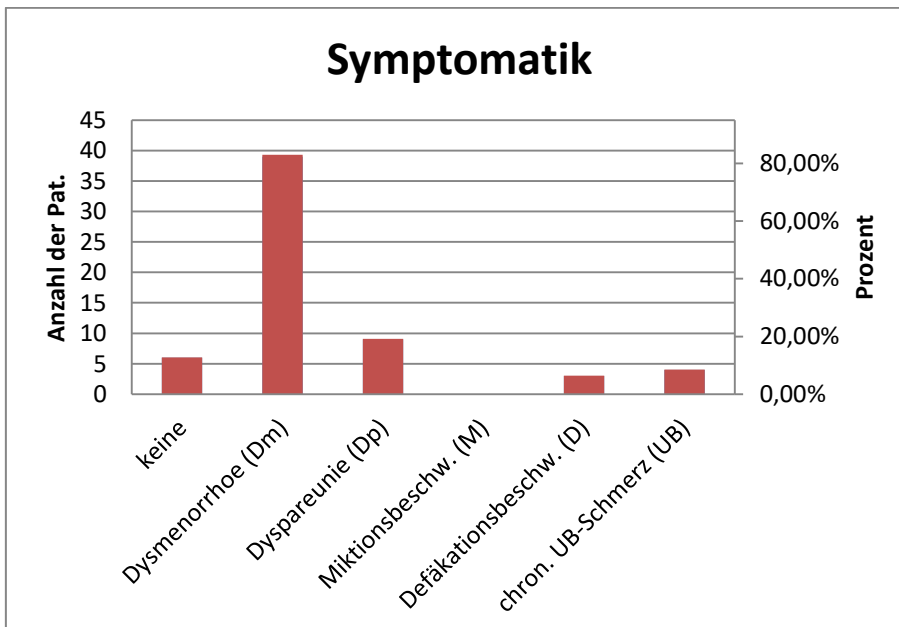
In den fünf Fällen mit drei Lokalisationen konnten jeweils zwei Fälle (jeweils 4,65%) mit der Kombination Peritoneum/Ovarien/DIE sowie Peritoneum/DIE/Adenomyosis und ein Fall (2,33%) mit der Kombination Ovarien/DIE/Adenomyosis.



Grafik 6: Häufigkeitsverteilung der Entitäten im Detail
 Anmerkung: Der blaue Balken stellt die Häufigkeit einer, zwei oder drei Lokalisationen dar, die bunten Balken dahinter die Kombination der Entitäten.

3.4 Symptomatik

Allgemein betrachtet wurde Dysmenorrhoe in 39 Fällen (82,98%) angegeben, Dyspareunie in neun Fällen (19,15%), chronische Unterbauch-Schmerzen (UB-Schmerzen) in vier Fällen (8,51%) und Defäkationsbeschwerden in drei Fällen (6,38%) festgestellt. Keine der Patientinnen berichtete von Miktionsbeschwerden. In sechs Fällen (12,77%) waren die Frauen beschwerdefrei.



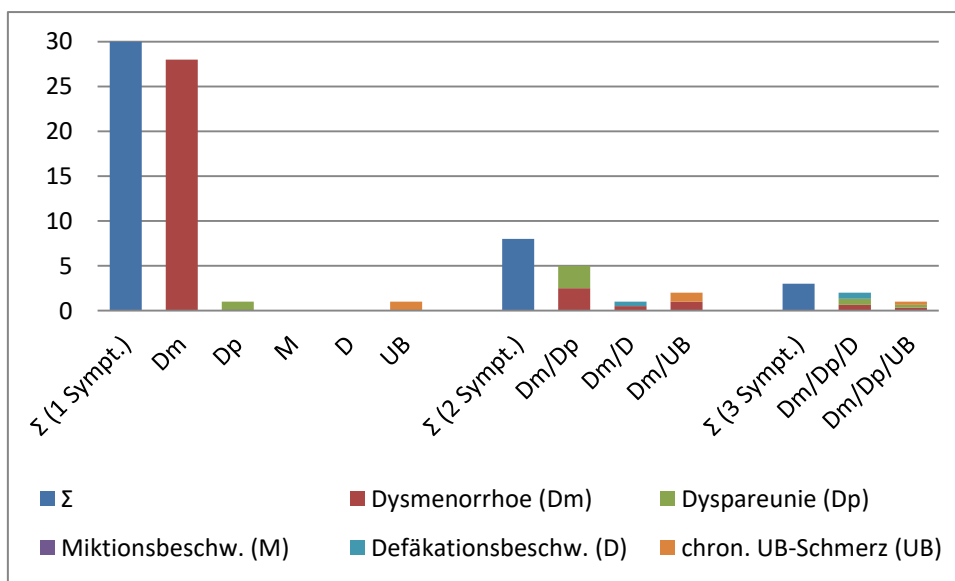
Grafik 7: Absolute Häufigkeit der Symptome

30 der 47 Patientinnen (63,83%) gaben an, an nur einer der definierten körperlichen Beschwerden zu leiden, acht Patientinnen (17,02%) wiesen zwei Symptome auf und drei Patientinnen (6,38%) drei Symptome. Vier Symptome wies keine der Patientinnen auf.

Von den 30 Frauen mit einem Symptom litten 28 (59,57%) an Dysmenorrhoe und jeweils eine Frau (jeweils 2,13%) an Dyspareunie und chronischen Unterbauch-Schmerzen.

In den acht Fällen des Auftretens zweier Symptome war die Kombination von Dysmenorrhoe mit Dyspareunie bei fünf Frauen (10,64%) die häufigste. In zwei Fällen (4,26%) wurden eine Dysmenorrhoe zusammen mit chronischen Unterbauch-Schmerzen angegeben und in einem Fall (2,13%) Dysmenorrhoe und gleichzeitig Defäkationsbeschwerden beklagt.

Unter den drei Patientinnen, die an drei Symptomen litten, wiesen 2 Frauen (4,26%) die Kombination Dysmenorrhoe/Dyspareunie/Defäkationsbeschwerden und eine Frau (2,13%) Dysmenorrhoe/Dyspareunie/chron. UB-Schmerzen auf.

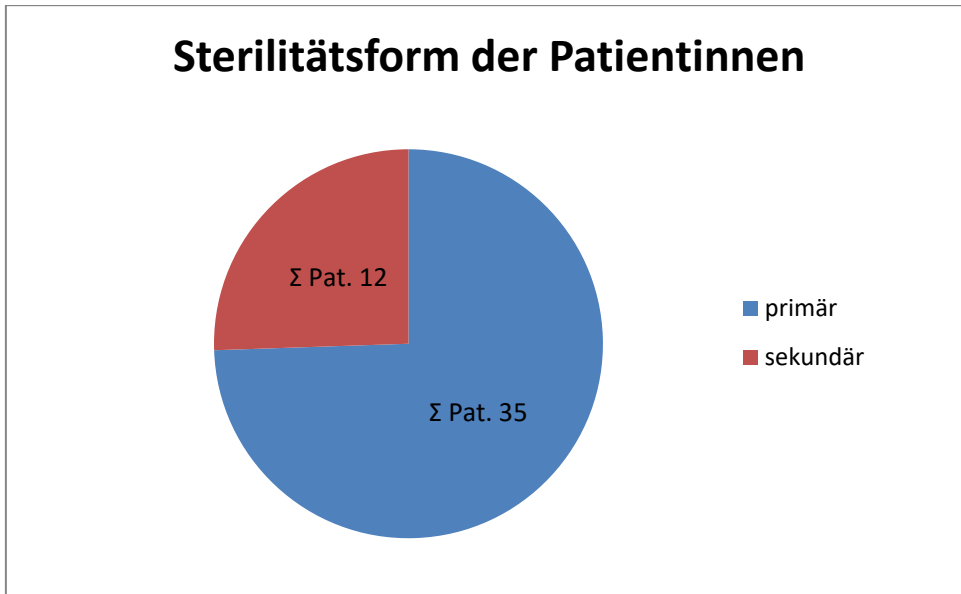


Grafik 8: Häufigkeitsverteilung der Symptome im Detail

Anmerkung: Der blaue Balken stellt die Häufigkeit einer, zwei oder drei Symptome dar, die bunten Balken dahinter die Kombination der Symptome.

3.5 Sterilität, Gravidität & Parität

Von 47 Patientinnen wurden bei 35 (74,47%) eine primäre Sterilität diagnostiziert und bei 12 (25,53%) eine sekundäre Infertilität. In allen Fällen bestand ein Kinderwunsch.



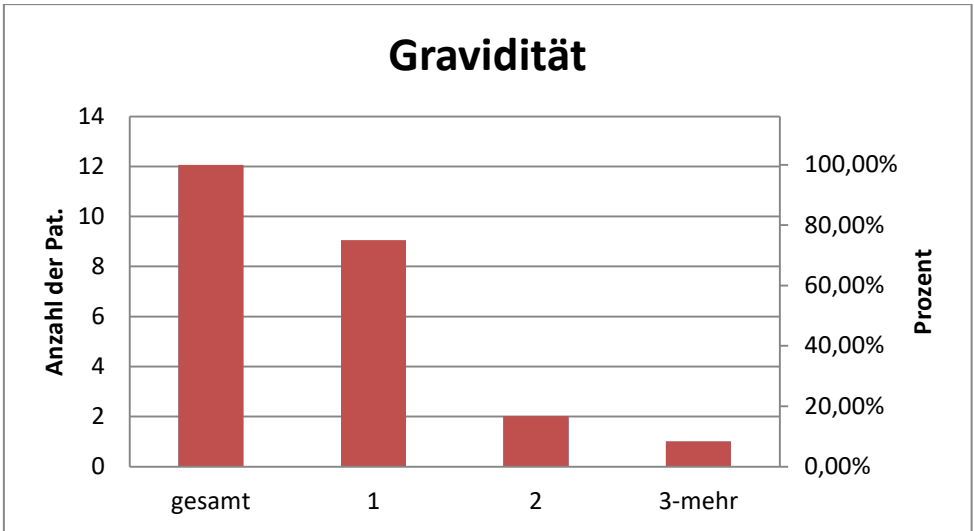
Grafik 9: Häufigkeitsverteilung der primären und sekundären Sterilität

Unter den zwölf Frauen mit sekundärer Infertilität waren neun (75%) bereits einmal schwanger, zwei (16,67%) zweimal und eine Frau (8,33%) drei- oder mehrmals schwanger.

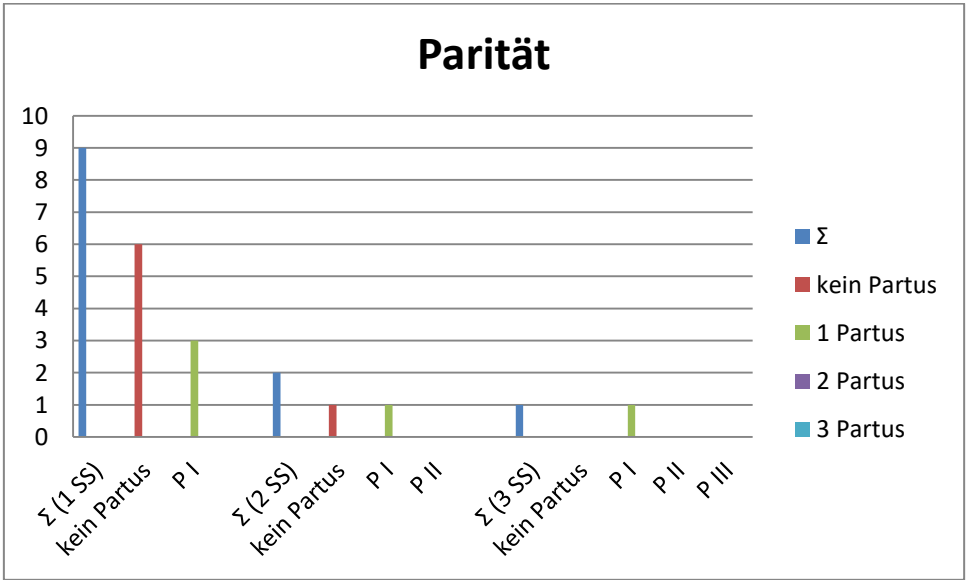
Unter den neun Frauen, die bereits einmal schwanger gewesen waren, kam es in drei Fällen (33,33%) zur Geburt, in sechs Fällen (66,67%) zum Abort.

In den zwei Fällen einer zweimaligen Schwangerschaft hatte eine Frau (50%) ein Kind zur Welt gebracht, eine Frau (50%) erlitt zweimal einen Abort.

Jene Patientin, die bereits drei- oder mehrmals schwanger gewesen war, hatte ein Kind zur Welt gebracht.



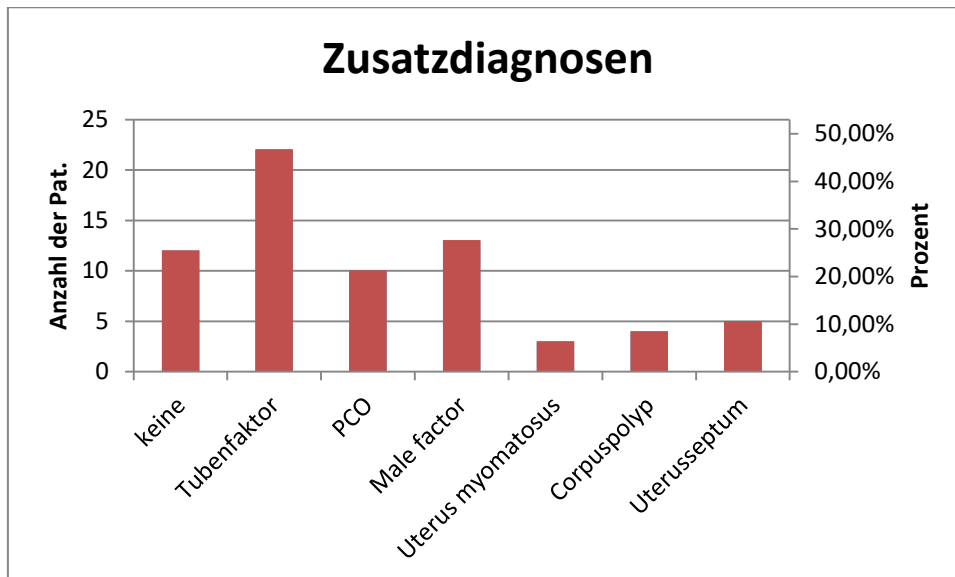
Grafik 10: Anzahl der Schwangerschaften bei den Frauen mit sekundärer Sterilität



Grafik 11: Anzahl der Geburten unter den Frauen mit sekundärer Sterilität

3.6 Zusatzdiagnosen

Insgesamt wurde bei 22 Patientinnen (46,81%) die Zusatzdiagnose Tubenfaktor gestellt, bei 13 Patientinnen (27,66%) *Male factor*, in 10 Fällen (21,28%) war ein Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS) diagnostiziert worden, in fünf Fällen (10,64%) ein Uterusseptum, bei vier Frauen (8,51%) lag ein Corpuspolyp und bei drei Patientinnen (6,38%) ein Uterus myomatosus vor.



Grafik 12: Absolute Häufigkeit der Zusatzdiagnosen

Bei 19 von 47 Patientinnen (40,43%) konnte eine zusätzliche Diagnose festgestellt werden, bei 10 Frauen (21,28%) zwei und in sechs Fällen (12,77%) drei Faktoren, die es ihnen erschwerten, schwanger zu werden. In 12 Fällen (25,53%) wurden keine Zusatzdiagnosen gestellt.

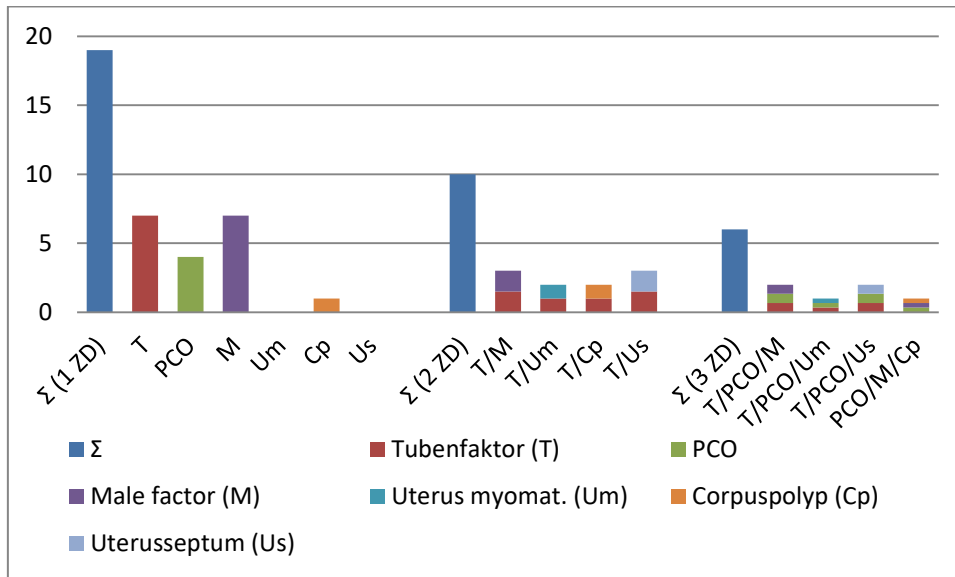
In der Gruppe der Frauen mit einer Zusatzdiagnose wurden bei jeweils sieben (jeweils 14,89%) das Vorhandensein des Tubenfaktors bzw. des *Male factor* festgestellt. Bei vier Frauen (8,51%) war ein PCOS und in einem Fall (2,13%) ein Corpuspolyp festgestellt worden.

Unter den zehn Frauen mit zwei zusätzlichen Diagnosen wiesen jeweils drei (jeweils 6,38%) die Kombination Tubenfaktor/*Male factor* und

Tubenfaktor/Uterusseptum auf und jeweils zwei Frauen (jeweils 4,26%) die Kombination Tubenfaktor/Uterus myomatosus und Tubenfaktor/Corpuspolyp.

In der Gruppe der Frauen mit drei Zusatzdiagnosen fanden sich jeweils zwei Fälle (jeweils 4,26%) mit der Kombination Tubenfaktor/PCOS/*Male factor* und

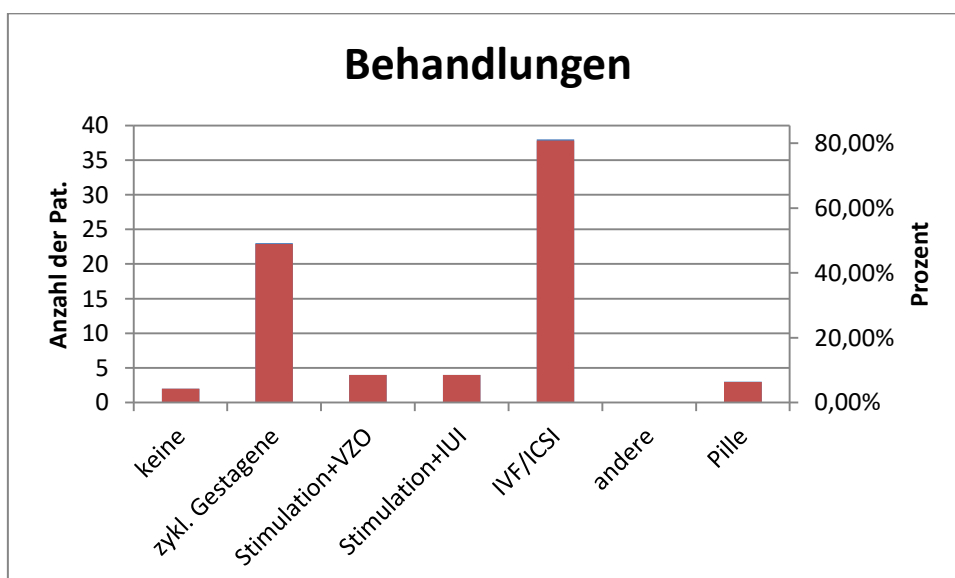
Tubenfaktor/PCOS/Uterusseptum und jeweils eine Frau (jeweils 2,13%) mit der Kombination Tubenfaktor/PCOS/Uterus myomatosus und PCOS/Male factor/Corpuspolyp.



Grafik 13: Häufigkeitsverteilung der Zusatzdiagnosen (ZD) im Detail
Anmerkung: Der blaue Balken stellt die Häufigkeit einer, zwei oder drei ZDs dar, die bunten Balken dahinter die Kombination der ZDs.

3.7 Behandlungen

Insgesamt betrachtet kam in 38 Fällen (80,85%) eine IVF/ICSI zur Anwendung, 23 Patientinnen (48,94%) nahmen zyklische Gestagene ein, bei jeweils 4 Frauen (jeweils 8,51%) wurde eine Stimulation mit VZO bzw. IUI versucht und bei 3 Frauen (6,38%) kamen die Pille zur Anwendung.



Grafik 14: Absolute Häufigkeit der Behandlungen

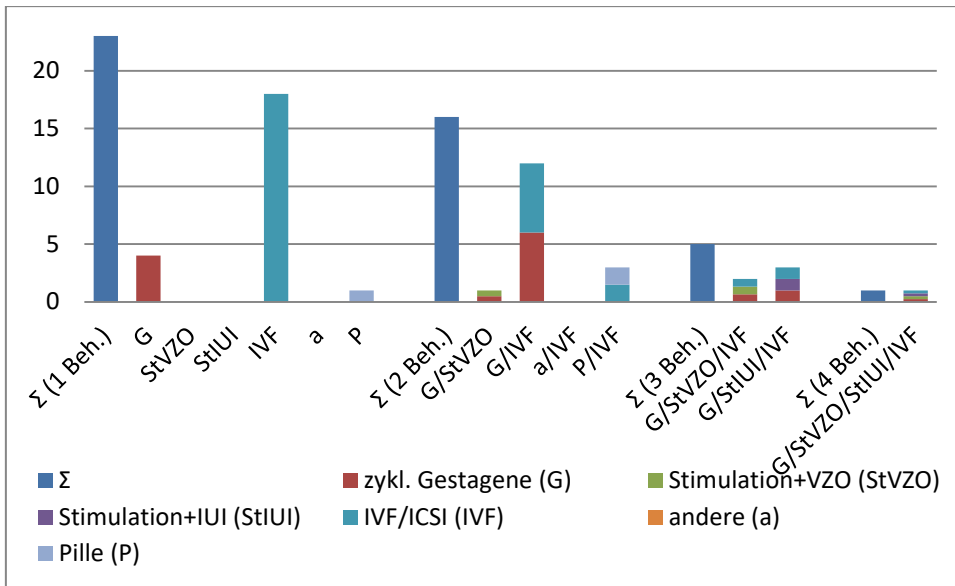
Bei 23 von 47 Frauen (48,94%) wurde neben der größtenteils durchgeführten operativen Sanierung der Endometriose eine weitere Behandlungsoption zur Erfüllung ihres Kinderwunsches durchgeführt. 16 Patientinnen (34,04%) bekamen zwei unterschiedliche Behandlungen, in fünf Fällen (10,64%) wurden drei Behandlungen vollzogen und in einem Fall (2,13%) vier. Bei zwei Frauen (4,26%) wurde neben der Operation keine weitere Behandlung durchgeführt.

Unter den 23 Patientinnen mit einer weiteren Behandlung wurde für die Durchführung einer IVF/ICSI (intrazytoplasmatische Spermieninjektion) mit Abstand am häufigsten entschieden, 18 Frauen (38,30%) bekamen diese Kinderwunsch-Behandlung. In vier Fällen (8,51%) kam die zyklische Einnahme von Gestagen-Präparaten nach der Operation zur Anwendung und eine Frau (2,13%) probierte die Pille als Behandlungsmethode.

In der Gruppe der 16 Frauen mit zwei Behandlungen kam zwölfmal (25,53%) die Kombination zyklische Gestagen/IVF/ICSI vor, drei Frauen (6,38%) erhielten die Kombination Pille/IVF/ICSI und eine Patientin (2,13%) die Kombination zyklische Gestagene/Stimulation+ VZO (Verkehr zum Optimum).

Unter den fünf Frauen mit drei verschiedenen Behandlungen wurde in drei Fällen (6,38%) die Kombination zyklische Gestagene/Stimulation+IUI/IVF/ICSI angewandt, in zwei Fällen wurde für die Kombination von zyklische Gestagene/Stimulation+VZO/IVF/ICSI entschieden.

Eine Patientin (2,13%) erhielt vier verschiedene Behandlungen zur Erfüllung ihres Kinderwunsches: zyklische Gestagene, Stimulation+VZO, Stimulation+IUI und IVF/ICSI.

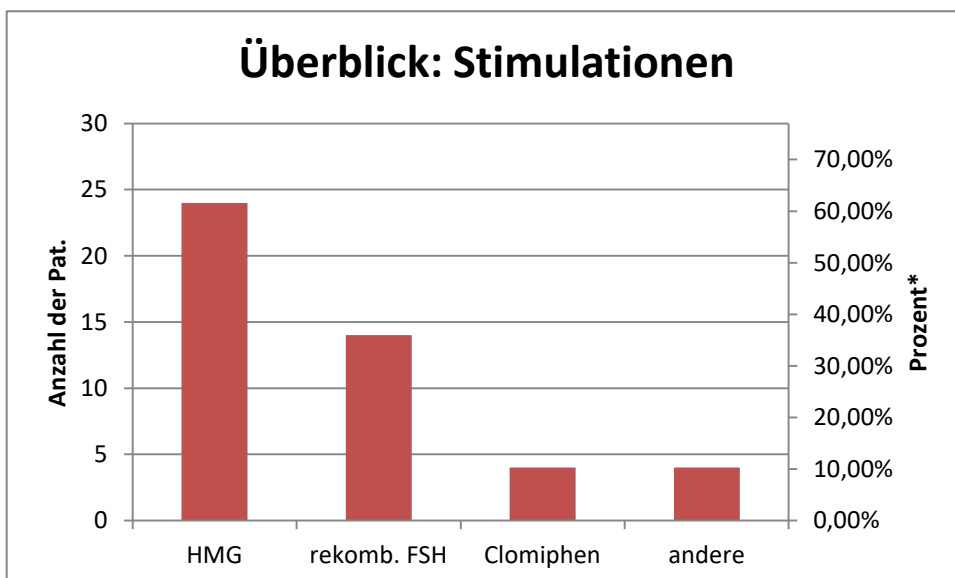


Grafik 15: Häufigkeitsverteilung der Behandlungen im Detail
Anmerkung: Der blaue Balken stellt die Häufigkeit einer, zwei oder drei Behandlungen dar, die bunten Balken dahinter die Kombination der Behandlungsoptionen.

3.8 Stimulation

Hier ist vorwegzunehmen, dass die Grundmenge der Frauen, die sich einer Stimulation unterzogen haben, 39 umfasst.

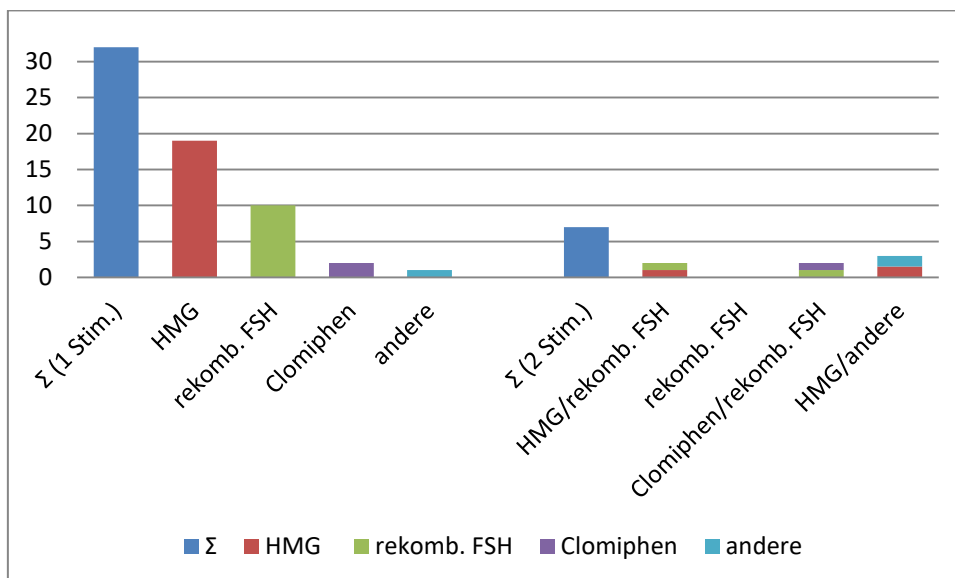
Insgesamt betrachtet wurde HMG von 24 Frauen (61,54%) zur hormonellen Stimulation eingenommen, rekombinantes FSH nahmen 14 Frauen (35,9%) ein und Clomiphen und andere Präparate dienten in jeweils vier Fällen (jeweils 10,26%) als Stimulationsmedikament.



Grafik 16: Absolute Häufigkeit der Stimulationspräparate

32 von 39 Frauen (82,05%) wurden mit nur einem Präparat stimuliert und bei sieben Patientinnen (17,95%) kamen zwei verschiedene Medikamente zur Anwendung. Keiner der Frauen wurden drei oder mehr Präparate verschrieben. In der Gruppe der Frauen mit einem Stimulationspräparat nahmen 19 (48,72%) humanes Menopausengonadotropin (HMG) ein, 10 (25,64%) applizierten rekombinantes follikelstimulierendes Hormon (FSH), in zwei Fällen (5,13%) kam Clomiphen zur Anwendung und eine Frau (2,56%) nahm ein anderes Stimulationsmedikament ein.

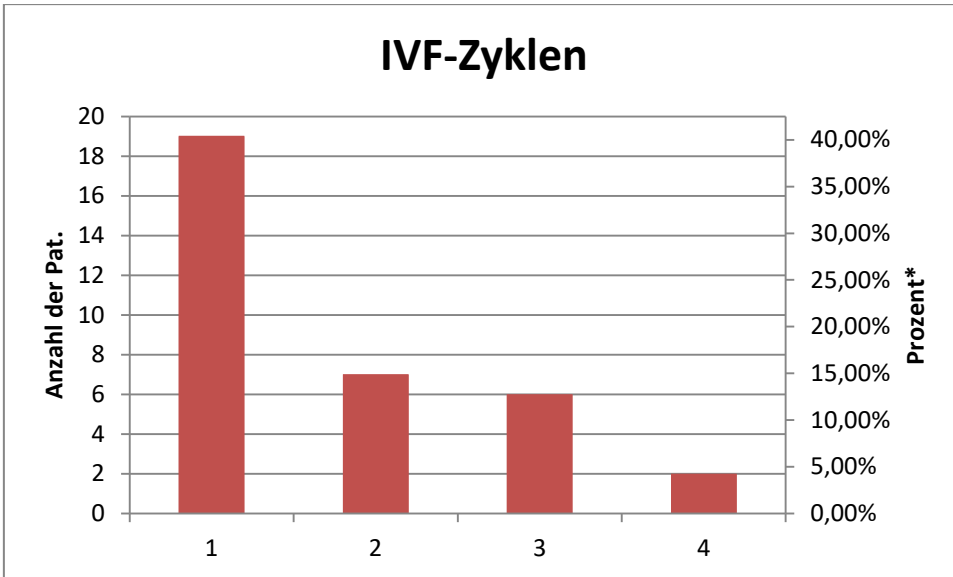
Unter den Frauen mit zwei verschiedenen Stimulationspräparaten kam in drei Fällen (7,69%) die Kombination HMG/andere zur Anwendung und jeweils zwei Frauen (jeweils 5,13%) probierten die Kombination HMG/rekombinantes FSH und Clomiphen/rekombinantes FSH.



Grafik 17: Häufigkeitsverteilung der Stimulationspräparate im Detail
Anmerkung: Der blaue Balken stellt die Häufigkeit der Einnahme eines Präparats oder zweier Präparate dar, die bunten Balken dahinter die Kombination der Präparate.

3.9 IVF-Zyklen

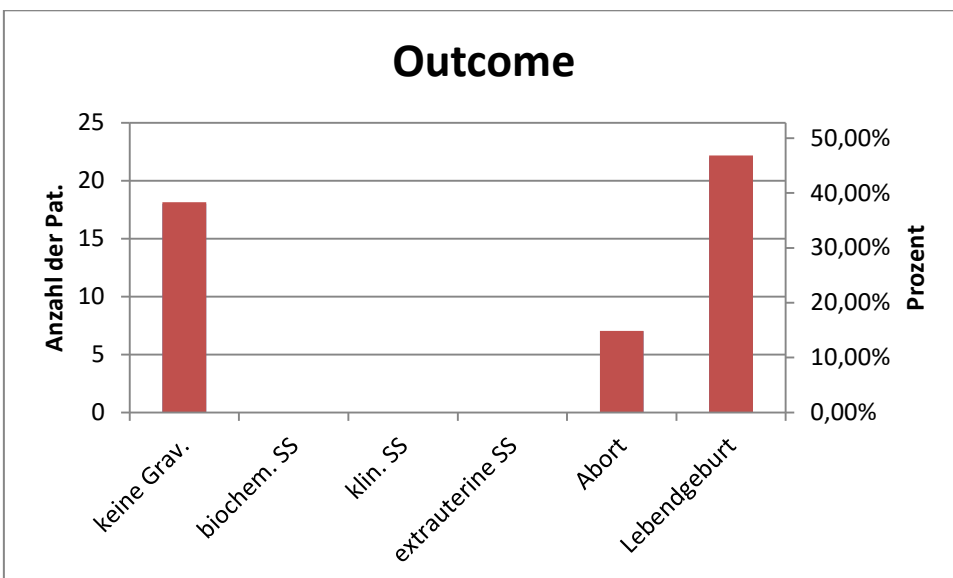
34 von 47 Patientinnen (72,34%) unterzogen sich einer In-vitro-Fertilisation. 19 Frauen (40,43%) machten dabei einen Zyklus durch, sieben Frauen (14,89%) durchliefen zwei Zyklen, gefolgt von sechs Patientinnen (12,77%) mit drei Zyklen. In zwei Fällen (4,26%) wurden vier Zyklen absolviert. Durchschnittlich wurden 1,26 IVF-Zyklen durchgeführt.



Grafik 18: Häufigkeitsverteilung der IVF-Zyklen

3.10 Outcome

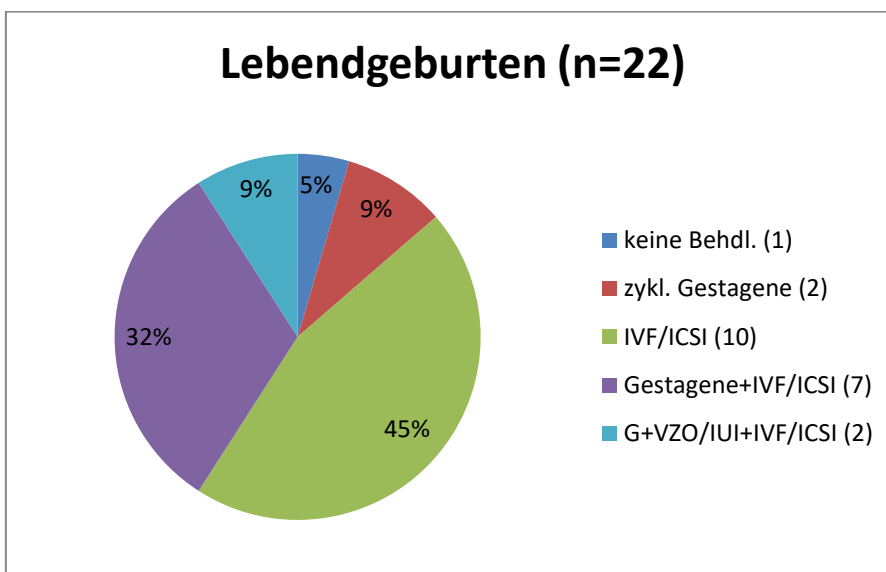
Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich, dass es in 18 Fällen (38,3%) zu keiner Gravidität gekommen war, jedoch in 22 Fällen (46,81%) sogar Lebendgeburten festgestellt werden konnten. Sieben Frauen (14,89%) hatten leider einen Abort erlitten. Eine biochemische oder klinische Schwangerschaft konnte ebenso wie eine extrauterine Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Auswertung in keinem Fall festgestellt werden.



Grafik 19: Häufigkeitsverteilung des Outcomes

| Behandlung | Fall - zahl | Ø Grav. | biochem. SS | klin. SS | extrauter. SS | Abort | Lebendgeburt | Lebendgeburt-rate (in %) |
|--------------------------------------|-------------|---------|-------------|----------|---------------|-------|--------------|--------------------------|
| Zykl. Gestagene | 4 | 2 | - | - | - | - | 2 | 50 |
| IVF/ICSI | 21 | 9 | - | - | - | 2 | 10 | 47,6 |
| Pille | 1 | 1 | - | - | - | - | - | - |
| Zykl. Gestagene+Stimulation/VZO | 1 | 1 | - | - | - | - | - | - |
| Gestagene+IVF/ICSI | 12 | 3 | - | - | - | 2 | 7 | 58,3 |
| Gestagene+Stimul.+/-VZO/IUI/IVF/ICSI | 6 | 2 | - | - | - | 2 | 2 | 33,3 |

Tabelle 1: Outcome bezüglich der unterschiedlichen Behandlungsmethoden
Anmerkung: Die Summe der Lebendgeburten beträgt hier 21 (statt 22), da eine SS, abgesehen von der OP, ohne jegliche Behandlung zustande kam.



Grafik 20: Darstellung der 22 Lebendgeburten in Bezug auf Behandlungsmethode

| Stimulation | Fallzahl | Ø Grav. | Biochem. SS | klein. SS | extrauter. SS | Abort | Lebendgeburt | Lebendgeburt -rate (in%) |
|------------------------------|----------|---------|-------------|-----------|---------------|-------|--------------|-----------------------------|
| HMG | 19 | 4 | - | - | - | 5 | 10 | 52,6 |
| Rekomb. FSH | 10 | 5 | - | - | - | - | 5 | 50 |
| Clomiphen | 2 | 2 | - | - | - | - | - | - |
| Andere | 1 | - | - | - | - | - | 1 | 100 |
| HMG+ rekomb. FSH | 2 | - | - | - | - | - | 2 | 100 |
| Clomiphen+rekomb. FSH | 2 | 1 | - | - | - | - | 1 | 50 |
| HMG+ andere | 3 | 2 | - | - | - | 1 | - | 33,3 |

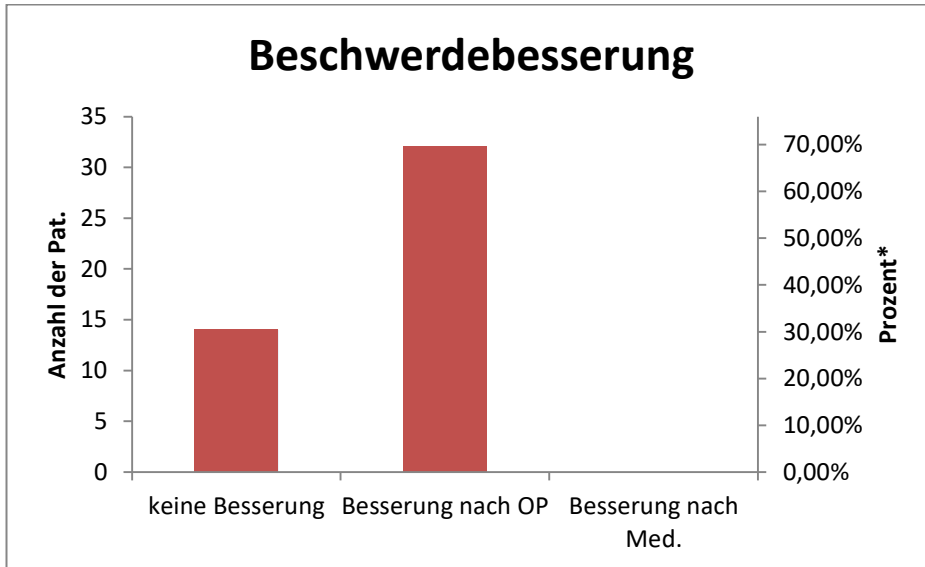
Tabelle 2: Outcome bezüglich unterschiedlicher Stimulationspräparate

| Zyklen- Anzahl | Fallzahl | Ø Grav. | biochem. SS | klin. SS | extrauter. SS | Abort | Lebendgeburt | Lebendgeburt -rate (in %) |
|-------------------|----------|---------|-------------|----------|---------------|-------|--------------|------------------------------|
| 1 | 19 | 4 | - | - | - | 4 | 11 | 57,9 |
| 2 | 7 | 2 | - | - | - | 1 | 4 | 57,1 |
| 3 | 6 | 2 | - | - | - | - | 4 | 66,7 |
| 4 | 2 | 1 | - | - | - | 1 | - | 50 |

Tabelle 3: Outcome bezüglich IVF-Zyklen-Anzahl

3.11 Beschwerde-Besserung

In 46 von 47 Fällen wurde erhoben, ob eine Besserung der Beschwerden stattgefunden hatte oder nicht. 14 Patientinnen (30,43%) gaben an, ihre Beschwerden hätten sich nicht gebessert. 32 Patientinnen (69,57%) verzeichneten eine Besserung der körperlichen Symptome seit der operativen Sanierung. Keine der Frauen konnte eine Beschwerdeverbesserung nach Medikamenteneinnahme bestätigen.



Grafik 21: Häufigkeit der Beschwerdeverbesserung

4 Diskussion

Studien zufolge sind 30-50% aller Frauen mit Endometriose unfruchtbar und 25-50% aller unfruchtbaren Frauen an Endometriose erkrankt (4). Mittels differenzierter Behandlungsstrategien können trotz mitunter schwieriger Ausgangssituation gute Erfolge im Sinne hoher Schwangerschafts- und Geburtsraten erreicht werden.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit sollen die Ergebnisse dieses Projekts mit bereits publizierten Erfolgsraten verglichen werden, die üblichen Behandlungsstrategien kritisch hinterfragt und gegebenenfalls in weiterer Folge angepasst werden.

4.1 Einschränkungen zu Inhalt und Methode

Die Diplomarbeit weist zwei Schwachpunkte auf. Erstens fiel nach Datenerhebung das Patientinnen-Kollektiv mit 47 Studienteilnehmerinnen deutlich kleiner aus als anfangs angenommen. Um jedoch statistisch signifikante Ergebnisse erlangen und eindeutige Aussagen tätigen zu können, wird ein weit größeres Kollektiv benötigt. Zweitens führte die häufig bei retrospektiven Studien vorkommende mangelnde Dokumentation von Daten zu einer Verzerrung der Ergebnisse für die Fälle in denen die Daten nicht vollständig erhoben werden konnten.

4.2 Alter bei Operation

Das Einordnen der Patientinnen in Altersgruppen zum Zeitpunkt der Operation, zeigt dass die 31- bis 35-Jährigen mit 16 Fällen die größte Gruppe ausmachen, dicht gefolgt von den 26- bis 30-Jährigen (15 Frauen). Die Altersgruppe der 21-25-Jährigen sowie die der 36- 40- Jährigen umfassten nur fünf Patientinnen, in die Gruppe der 41-45-Jährigen fiel nur eine Frau. Das Durchschnittsalter bei der Operation war aufgerundet 31 Jahre.

Dieses Ergebnis wird durch die Studie von G. Hudelist et al. bestätigt. Die multizentrische Querschnittsstudie, die von 2010 bis 2012 in Deutschland und Österreich durchgeführt wurde, zeigte, dass Frauen zum Zeitpunkt der Diagnose der Endometriose durchschnittlich 32 Jahre alt waren. Auch die Dauer zwischen dem ersten Auftreten von Symptomen und der Diagnose wurde erhoben: 10,4 Jahre, wobei es 2,3 Jahre dauerte bis Patientinnen erstmals medizinische Hilfe

aufsuchten und 2,7 Jahre bis sie eine/n GynäkologIn konsultierten. Kurz; der *diagnostic delay* bei Endometriose ist groß. Die Gründe dafür sind vielfältig: ein frühes Einsetzen der Symptome, die Normalisierung der Schmerzen durch die Patientinnen, eine negative Haltung der Mutter gegenüber Menstruation, aber auch die zwischenzeitliche Einnahme von Kontrazeptiva die über eine hormonelle Suppression zu einer Linderung der Symptome führt, lassen Patientinnen verzögert ärztliche Hilfe aufsuchen. Ist es dann soweit, führen nicht adäquate Untersuchungsmethoden und Falschdiagnosen zu einer weiteren Verzögerung der richtigen Diagnose.

Um das Problem des *diagnostic delays* zu beheben, braucht es einerseits eine bessere Aufklärung der Gesellschaft und andererseits Ausbildungen für Ärzte und Ärztinnen, um deren diagnostische Fertigkeiten zu verbessern (22).

4.3 rASRM Klassifikation

Für die Erhebung des Endometriose-Stadiums unserer Patientinnen wurde die rASRM Klassifikation und, falls anwendbar, die ENZIAN Klassifikation verwendet. Dabei stellte sich heraus, dass 9 Frauen Stadium I der Krankheit hatten, 14 Patientinnen Stadium II und 13 Patientinnen Stadium III. Stadium IV hatte niemand, jedoch wurde in 11 Fällen kein rASRM-Stadium dokumentiert. Eine definitive Aussage über die Stadien-Verteilung unter den Frauen ist daher nicht möglich.

Darüber hinaus ist fraglich, ob die rASRM Klassifikation in Hinblick auf Kinderwunschbehandlungen bei Frauen mit Endometriose überhaupt geeignet ist. Laut Wenjun Wang et al. dient der weltweit angewandte Score vor allem zur Erhebung des Schweregrads der Krankheit und zur postoperativen Therapie-Planung. Der Endometriosis Fertility Index (EFI) hingegen scheint die Fertilität bzw. die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Konzeption der Endometriose-Patientinnen nach Operation besser zu prognostizieren. Der EFI beinhaltet alle Komponenten des rASRM Scores, erhebt jedoch zusätzlich noch andere reproduktive Faktoren wie das Alter der Frau, Dauer der Infertilität und Funktion der Tuben und Ovarien (23). Xin Li et al. konnten 2017 in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen dem EFI Score und der kumulativen Schwangerschaftsrate belegen. Je höher der EFI Score, desto größer die

Wahrscheinlichkeit einer spontanen Konzeption. Der EFI Score stellt somit eine validierte Schätzung der Schwangerschaftsrate bei nicht-ART Behandlung bereit. Je nach Score kann Paaren empfohlen werden, eine spontane Konzeption anzustreben oder doch frühzeitig IVF-ART in Anspruch zu nehmen (24). Die Erhebung des EFI Scores kann folglich zu einer besseren Einschätzung der Infertilität der Patientinnen und somit zu einem optimierten postoperativen Management des Kinderwunsches beitragen.

4.4 Entität

Peritoneal lokalisierte Endometriose-Läsionen machten in unserem Patientinnen-Kollektiv mit 35 Fällen (81,40%) mit Abstand die häufigste Entität aus, eine DIE konnte in 12 Fällen (27,91%) nachgewiesen werden und in jeweils 11 Fällen (jeweils 25,58%) wurde eine ovarielle Endometriose bzw. Adenomyosis festgestellt.

Zwei in den letzten Jahren veröffentlichte Studien, die sich mit der anatomischen Verteilung von Läsionen bei laparoskopisch diagnostizierter Endometriose bei über tausend Frauen beschäftigten, zeigten etwas andere Ergebnisse: am häufigsten wurden endometriotische Läsionen an Ovarien festgestellt (96,4% bzw. 66,94%) (25,26). Zudem konnten Lee et al. eine peritoneale Lokalisation nur in 0,2% feststellen (25). Prinzipiell sind die Ergebnisse der beiden Studien jedoch mit Vorsicht mit unseren zu vergleichen, da das Assessment der unterschiedlichen Lokalisationen bei Lee und Audebert et al. deutlich komplexer ausfielen.

Santulli et al. liefern jedoch eine plausible Erklärung für unsere Ergebnisse: in ihrer Studie aus dem Jahr 2016 stellte sich heraus, dass infertile Patientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe viel häufiger oberflächliche peritoneale Läsionen aufwiesen. Peritoneale endometriotische Läsionen wurden sogar als Risikofaktor für Infertilität deklariert (27). Das erklärt die Häufigkeit der peritonealen Endometriose unserer Patientinnen, die aufgrund ihres infertilitätsbedingten unerfüllten Kinderwunsches die Kinderwunschambulanz aufsuchten.

4.5 Symptomatik

Die Dysmenorrhoe war mit Abstand das am häufigsten angegebene Symptom der Patientinnen in unserer Studie: 39 Frauen (82,98%) gaben an, darunter zu leiden.

An zweiter Stelle folgte die Dyspareunie mit neun Fällen (19,15%). Vier Frauen (8,51%) machten chronische UB-Schmerzen zu schaffen und drei Patientinnen (6,38%) gaben Defäkationsbeschwerden als Symptom an. Keine der Patientinnen gab an, unter Miktionsbeschwerden zu leiden. Sechs Frauen (12,77%) waren asymptomatisch.

Aliani et al., die in einer Querschnittsstudie die Symptome von primär, sekundär infertilen und fertilen Endometriose-Patientinnen erhoben und verglichen haben, kamen zu ähnlichen Ergebnissen: die Dysmenorrhoe war in allen drei Gruppen das am häufigsten angegeben Symptom (66,9% vs. 57,4% vs. 63,6%). An zweiter Stelle folgten in den zwei Infertilen-Gruppen nicht-zyklische UB-Schmerzen (39,6% vs. 31,5%), in der Gruppe der fertilen Frauen die Dysmenorrhoe (45,5%). Am dritthäufigsten wurde in den drei Gruppen jeweils das zweithäufigste Symptom der anderen Gruppe angegeben. Dyschezie sowie Dysurie waren in den Gruppen der infertilen Frauen sehr seltene Beschwerden (18% vs. 11,1%, 2,9% vs. 3,7%) (28).

Dass die Gruppe der asymptomatische Frauen in unserer Studie größer war als jene mit chronischen UB-Schmerzen, Defäkations- oder Miktionsbeschwerden lässt sich dadurch erklären, dass die Patientinnen das Krankenhaus nicht primär aufgrund ihrer körperlichen Schmerzsymptomatik aufsuchten, sondern wegen ihres unerfüllten Kinderwunsches. Außerdem vermuten Debus und Schuhmacher, dass etwa die Hälfte der Endometriose-Patientinnen asymptomatisch ist (2).

Bezüglich der Symptomatik von Endometriose ist letztlich noch zu bemerken, dass nicht einzelne Symptome der Krankheit zugeschrieben werden können. Fuldeore M.J. und Soliman A.M. erkannten in einer Querschnittstudie, dass vielmehr das gemeinsame Auftreten bzw. ein Symptom-Komplex als entscheidendes Diagnostikum für Endometriose gelten sollten (29).

4.6 Sterilität

Laut ASRM sind 30-50% aller Frauen mit Endometriose unfruchtbar (4). Dass in unserem Patientinnen-Kollektiv 100% der Frauen eine Infertilität aufweisen ist damit erklärbar, dass dies ihre Haupt-Beschwerde und auch der Grund ihrer Vorstellung in der Kinderwunsch-Ambulanz war. 35 Patientinnen (74,47%) wiesen

eine primäre Sterilität auf, 12 Frauen (25,53%) die sekundäre Form. Eine indische, retrospektive Studie mit 180 Patientinnen liefert gleiche Ergebnisse (30).

Die hohe Sterilitätsrate lässt sich wie folgt erklären: einerseits kann die verzögerte Diagnosestellung einer Endometriose dazu führen, dass Frauen erst zu einem Zeitpunkt medizinische Hilfe bezüglich ihres unerfüllten Kinderwunsches suchen, zu dem biologisch gesehen nicht mehr die perfekten Voraussetzungen einer Konzeption vorliegen (31). Andererseits liegen bei dem Großteil der Patientinnen in unserer Studie eine oder mehr Zusatzdiagnosen vor, die an sich schon mit Sterilität assoziiert sind. In Kombination mit Endometriose wird eine spontane Konzeption zusätzlich erschwert (32–34).

4.7 Zusatzdiagnosen

35 unserer Studienteilnehmerinnen (74,47%) wiesen Zusatzdiagnosen auf. 22 Mal (46,81%) wurde dabei der Tubenfaktor festgestellt, in 13 Fällen (27,66%) kam der *Male Factor* hinzu und zehn Frauen (21,28%) litten zusätzlich an einem PCOS. Fünfmal (10,64%) wurde zudem ein Uterusseptum diagnostiziert, viermal (8,51%) ein Corpuspolyp und in drei Fällen (6,38%) kam ein Uterus myomatosus hinzu. Dass der Tubenfaktor die häufigste Zusatzdiagnose in einem Kollektiv von infertilen Endometriose-Patientinnen darstellt wirkt plausibel, schließlich kann die Krankheit selbst zu Adhäsionen führen, die die Funktion der Tuben beeinträchtigen können (4). Laut Dun E.C. zählt die Endometriose auch zu den Ursachen einer Tubenfaktor-bedingten Sterilität (35). Die Prävalenz des *Male factors* in unserer Studie (27,66%) ist grob vergleichbar mit der generellen Prävalenz unter ungewollt kinderlosen Paaren (i.e. 35%) (35). Bezüglich der Prävalenz von Uterus-Septen bei Endometriose kam eine ägyptische Studie zu gleichen Ergebnissen wie wir: von 50 Frauen mit der Krankheit wiesen 5 zusätzlich ein Uterus-Septum auf (i.e. 10%). In derselben Studie wurde auch die Prävalenz von Uterus-Polypen bei Endometriose untersucht, diese fiel jedoch höher aus als in unserer Studie. Nichtsdestotrotz konnte die Studie zeigen, dass Polypen und Uterus-Septa deutlich häufiger bei sterilen Frauen mit Endometriose vorkommen (36). Statistisch vergleichbare Ergebnisse bezüglich des Vorkommens von PCOS und Uterus myomatosus bei Endometriose konnten nicht gefunden werden. Huang J.Q. et al. konnten jedoch bestätigen, dass das Vorkommen von

Myomen einen Risikofaktor für Endometriose darstellt und die Kombination der beiden Krankheiten negative Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit haben (37).

4.8 Behandlung

Der Großteil unserer Patientinnen (42/47; 89,36%) hat sich in der Vergangenheit einer Laparoskopie für diagnostische oder therapeutische Zwecke (Beschwerdelinderung, Verbesserung der Fertilität) unterzogen. Die operative Entfernung endometriotischer Läsionen bei minimaler bis milder Endometriose verbessert die Fertilität. Im Vergleich zum *watchful waiting* fällt die Schwangerschafts- und Lebendgeburten-Rate besser aus. Auch das ART-Outcome soll dadurch erfolgreicher sein (38). Berlanda et al. stellte jedoch fest, dass der Benefit einer alleinigen operativen Sanierung genau genommen doch recht bescheiden ist: die NNT (*Number needed to treat*, i.e. Laparoskopie) um eine zusätzliche Schwangerschaft zu erzielen liegt bei über 16. Wird eine Laparoskopie aus einem anderen Grund (Schmerzen) durchgeführt, so soll jedoch auf jeden Fall eine Endometriose I-II behandelt werden (39). In unserer Studie gab es zwei Frauen (4,26%), die nur eine Operation, ohne eine weitere Behandlung, durchführen ließen. Das Resultat: eine Lebendgeburt und ein Abort. Statistisch lassen sich daraus kaum Schlüsse ziehen, jedoch handelte es sich hier um Fälle einer milden Endometriose (rASRM-Stadium II), die den Versuch einer natürlichen Konzeption nahelegten. Bezüglich moderater bis schwerer Endometriose liefert die momentane Datenlage –trotz nachgewiesenem negativen Effekt auf ART Ergebnisse- keine starken Argumente für die Durchführung einer Operation (vor ART). Die Diagnose kann in diesen Stadien sonografisch festgestellt werden und die Risiken eines Eingriffs sind entsprechend höher (38,39). Auch im Fall von Endometriomen wird einem chirurgischen Eingriff sehr kritisch begegnet und eine individualisierte Herangehensweise empfohlen (38). In unserer Studie wurde bei 13 Frauen Endometriose III festgestellt, teilweise mit ovariellen Endometriomen, teilweise mit peritonealen ausgedehnten Läsionen, und in allen Fällen war die erste Laparoskopie zur Diagnose und Therapie der Endometriose. Die Indikation für eine operative Sanierung wurde für jeden Einzelfall nach Abwägung von Vor- und Nachteilen einer operativen Sanierung gestellt. Es erfolgte keine operative Sanierung von Endometriomen sofern ohnehin eine IVF Behandlung geplant war.

Die Graphik „Überblick Behandlungen“ zeigt sehr anschaulich, welche Behandlungen am häufigsten angewendet wurden: die Einnahme von zyklischen Gestagenen (insg. 23/47; 48,94%) doch vor allem die Durchführung von IVF/ICSI (insg. 38/47; 80,85%) waren sowohl als alleinige Behandlung als auch als Kombination weit vor den anderen Optionen. Die Behandlung mit Gestagenen (4/47; 8,51%), aber auch mit oralen Kontrazeptiva (1/47; 2,12%), wurden zur vorübergehenden ovariellen Suppression eingesetzt. Im Gegensatz zur alleinigen Einnahme von Gestagenen oder Kombinationspräparaten konnte der Vorteil einer medikamentösen Behandlung vor ART belegt werden (38,39). Diese Behandlungs-Kombination war auch in unserer Studie nach ausschließlicher IVF/ICSI die zweithäufigste Behandlung: bei 15 Patientinnen (31,91%) wurde dieses Therapie-Schema durchgeführt (12x Gestagene/3x Pille +IVF/ICSI).

Eine IVF/ICSI wurde mit Abstand am häufigsten in unserer Studie durchgeführt. Dies entspricht auch der Beobachtung von de Ziegler et al., dass heute IVF die primäre Option bei Frauen mit Endometriose und Infertilität ist. Ein fortgeschrittenes Alter sowie eine reduzierte ovarielle Reserve können der Grund dafür sein (40). Insgesamt 38 Frauen (80,85%) unterzogen sich der künstlichen Befruchtung. In 18 Fällen (38,30%) war dies die einzige Kinderwunsch-Behandlung, fünfzehnmal (31,91%) wurde sie mit Gestagenen/Pille kombiniert und in den übrigen fünf Fällen (10,64%) wurden zuerst andere Therapie-Optionen ausgeschöpft, letztendlich erfolgte jedoch auch IVF/ICSI. ART macht durch die Umgehung der inflammatorischen Veränderungen des kleinen Beckens viele durch Endometriose bedingte Einschränkungen auf die Fertilität irrelevant (40). Eine verminderte endometriale Empfänglichkeit sowie eine herabgesetzte Follikulogenese können dabei jedoch nicht umgangen werden. Im Vergleich zu Gruppen mit anderen Indikationen einer künstlichen Befruchtung zeigten sich bei Endometriose keine Unterschiede in der Schwangerschafts-Rate (39). Tomassetti et al. stellten jedoch fest, dass nur Endometriose III-IV einen negativen Effekt auf das Outcome (Implantation, SS-Rate, Lebendgeburten) hat (38). Prinzipiell wird IVF zum Erlangen einer Schwangerschaft empfohlen, wenn die non-ART Herangehensweise fehlgeschlagen ist, ein niedriger EFI-Score (<5) oder andere Infertilitätsfaktoren (*Male factor, reduzierte ovarielle Reserve*) vorliegen (38). Berlanda et al. fügen dem noch das Vorhandensein bilateraler Endometriome und

Adenomyosis hinzu. Außerdem sind sie der Meinung, dass bei bereits operierten Frauen IVF als *first-line* Behandlung gelten soll (39).

Vier Frauen (8,51%) in unserer Studie haben den Versuch einer intrauterinen Insemination (IUI) aufgrund von männlicher Subfertilität unternommen. Jedoch blieben diese Versuche erfolglos, in allen vier Fällen wurde letztendlich eine IVF/ICSI durchgeführt. IUI ist bei Frauen mit Endometriose und Infertilität umstritten. Viele Einschränkungen der Krankheit können nicht umgangen werden (39). Studien konnten jedoch einen positiven Effekt bei minimaler und milder Endometriose, die chirurgisch vorbehandelt wurde, darlegen. Ob diese Methode bei chirurgisch vorbehandelten Patientinnen besser abschneidet als ein abwartendes Management ist jedoch unklar. Die ESHRE Leitlinien empfehlen jedenfalls eine IUI in Kombination mit ovarieller Stimulation bei milder Endometriose als *first-line* Therapie. Ob eine IUI, mit vorhergehender Langzeit-Downregulation, in Fällen moderater bis schwerer Endometriose einer IVF vorzuziehen ist, bleibt offen. Weisen Frauen einen hohen EFI-Score (7+) auf und ist kein *Male factor* vorhanden soll jedenfalls für ein Jahr eine non-ART Konzeption angestrebt werden, mit der Möglichkeit einer IUI nach sechs Monaten (38). Die Aussicht, dass IUI das Rezidiv-Risiko im fortgeschrittenen Stadium erhöhen kann, spricht jedoch nicht für die Methode (39).

4.9 Stimulation

Im Rahmen der kontrollierten ovariellen Stimulation, die den Behandlungs-Optionen VZO, IUI und IVF/ICSI vorangingen, wurden in 24/39 Fällen (61,54%) HMG und in 14/39 Fällen (35,9%) rekombinantes FSH verwendet. Clomiphen und andere Stimulationspräparate kamen nur in jeweils 4 Fällen (10,26%) zur Anwendung. Die vermehrte Applikation von HMG und rekombinantem FSH lässt sich vermutlich unterschiedlichsten Gründen (persönliche Erfahrung der Ärztin/des Arztes, gesundheitliche Situation der Patientin, Nebenwirkungsprofil des Präparates) zuschreiben, jedoch fand Peraeer et al. heraus, dass im Rahmen von IUIs die kontrollierte ovarielle Stimulation mit HMG zu einem besseren Outcome (SS-Rate, Lebendgeburten-Rate) führte als jene mit Clomiphen. Ähnliche Ergebnisse durch anderen Gonadotropine konnten ebenfalls schon nachgewiesen

werden (41). Zwar handelte es sich bei dem Studienkollektiv nicht ausschließlich um Endometriose-Fälle, jedoch waren in beiden Gruppen Frauen mit der Krankheit inbegriffen (18% vs. 22%). Ob dieses Ergebnis auch im Rahmen von IVF/ICSI eintreten würde, bleibt offen. Studien dazu konnten keine gefunden werden.

4.10 Outcome

Erfreulicherweise hat unsere retrospektive Auswertung der Ergebnisse 22 Lebendgeburten (46,81%) zu verzeichnen. Dem gegenüber zu setzen sind 18 Fälle (38,3%), in denen die Kinderwunsch-Behandlung nicht erfolgreich (i.e. keine Gravität) war sowie sieben Fälle (14,89%) eines Aborts. Biochemische sowie klinische und extrauterine Schwangerschaften wurden nicht festgestellt. Der Grund für das Ausbleiben der ersten zwei Typen liegt im Zeitpunkt unserer letzten Erhebung, welche im Dezember 2018 stattgefunden hat. Waren im Februar und Juli 2018 durchaus noch klinische Schwangerschaften zu verzeichnen, so resultierten daraus bis Dezember noch einige Lebendgeburten.

Die meisten Lebendgeburten kamen in unserer Studie nach alleiniger Behandlung mit IVF/ICSI zustande (10/22; 45,45%) und sieben Lebendgeburten (7/22; 31,82%) konnten auf die kombinierte Behandlung zyklische Gestagene/IVF, ICSI zurückgeführt werden. Jeweils zwei Frauen (9,1%) bekamen nach ausschließlicher Behandlung mit Gestagenen und nach der Kombination Gestagene/VZO, IUI/IVF, ICSI ein Kind zur Welt. In ersteren Fällen handelte es sich um milde Formen der Endometriose und keine weiteren fertilitätslimitierenden Ko-Faktoren wie Tubenfaktor oder männliche Subfertilität, die eine natürliche Konzeption möglich machten. Die zwei Fälle mit kombinierter Therapie müssten streng genommen zu der Kategorie „SS durch IVF“ gezählt werden, da erst diese Behandlungsmethode erfolgreich war. Von dem einen Fall einer Schwangerschaft ohne jegliche Behandlung wurde schon berichtet. Auch hier bestand eine sehr milde Form der Endometriose ohne fertilitätslimitierende Ko-Faktoren, die eine spontane Schwangerschaft möglich machte.

Auch wenn unsere Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen Schwangerschaften bzw. Lebendgeburten und dem Ausbleiben eines positiven Ergebnisses vorweisen kann, so ist doch zu betonen, dass sich ART bei Infertilität

bei Endometriose als effizient erwiesen hat. Werden die richtigen Maßnahmen ergriffen, unterscheiden sich die Ergebnisse nicht von nicht betroffenen Gruppen. Lediglich die Reaktion der Ovarien nach ovarieller Stimulation ist unterdurchschnittlich (40).

Andererseits wäre es unreflektiert, das Outcome der Kinderwunsch-Behandlungen lediglich auf die Methode zurückzuführen und daraus Schlüsse zu ziehen. In der Realität spielen dabei viele Faktoren eine Rolle: Alter der Frau, Endometriose-Entität, Erkrankungs-Stadium, Nebendiagnosen. All diese Parameter wurden auch im Rahmen dieser Diplomarbeit erhoben, nur würde es den diesigen Rahmen sprengen, einen Zusammenhang zwischen all diesen Faktoren und dem Outcome der Kinderwunsch-Behandlungen zu untersuchen.

5 Literaturverzeichnis

1. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and Infertility. A Review of the Pathogenesis and Treatment of Endometriosis-associated Infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(4):535–49.
2. Debus G, Schuhmacher I. Endometriose. In: Weyerstahl T, Stauber M, editors. *Gynäkologie und Geburtshilfe.* 4th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013. p. 297–303.
3. Baltzer J, Graf M. Endometriose. In: Baltzer J, Friese K, Graf M, Wolff F, editors. *Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe Das komplette Praxiswissen in einem Band.* 1st ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2004. p. 509–12.
4. Practice T, Medicine R. Endometriosis and infertility: A committee opinion. *Fertil Steril [Internet].* 2012;98(3):591–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.031>
5. Practice T, Medicine R. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: A committee opinion. *Fertil Steril [Internet].* 2014;101(4):927–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.02.012>
6. Baumann R, Gätje R. Endometriose. In: Kaufmann M, Costa S-D, Scharl A, editors. *Die Gynäkologie.* 3rd ed. Springer- Verlag Berlin Heidelberg; 2013. p. 287–305.
7. Poulton R, Caspi A, Milne BJ, Thomson WM, Taylor A, Sears MR, et al. NIH Public Access. 2013;360(9346):1640–5.
8. Schenken RS. Endometriosis. In: Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard IE, editors. *Danforth's Obstetrics and Gynecology.* 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwers business; 2008. p. 716–24.
9. Feige A, Rempen A, Würfel W, Jawny J, Rohde A, editors. Endometriose. In: *Frauenheilkunde Fortpflanzungsmedizin Geburtsmedizin Onkologie Psychosomatik.* 3rd ed. Urban & Fischer Verlag/ Elsevier GmbH; 2006. p. 559–91.
10. Ibrahim MG, Sillem M, Plendl J, Chiantera V, Sehouli J, Mechsner S. Myofibroblasts Are Evidence of Chronic Tissue Microtrauma at the Endometrial-Myometrial Junctional Zone in Uteri with Adenomyosis. *Reprod Sci.* 2017;24(10):1410–8.

11. Králíčková M, Vetvicka V. Immunological aspects of endometriosis: a review. *Ann Transl Med* [Internet]. 2015;3(11):153. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4499658&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
13. Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, Stanford JB, Varner MW, Kennedy A, et al. NIH Public Access. 2014;208(6):1–19.
14. Thomson A, Khan K. Endometriosis. In: Magowan BA, Owen P, Thomson A, editors. *Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 3rd ed. Saunders Elsevier Ltd.; 2014. p. 105–9.
15. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FPG, Van Schoubroeck D, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):318–32.
16. Bazot M, Bharwani N, Huchon C, Kinkel K, Cunha TM, Guerra A, et al. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *Eur Radiol* [Internet]. 2016;1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-016-4673-z>
17. Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis : their strengths and weaknesses. 2013;92(8):3–7.
18. Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015>
19. Zito G, Luppi S, Giolo E, Martinelli M, Venturin I, Di Lorenzo G, et al. Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
20. Prescott J, Farland L V., Tobias DK, Gaskins AJ, Spiegelman D, Chavarro JE, et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of

- infertility. *Hum Reprod.* 2016;31(7):1475–82.
21. De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: Pathophysiology and management. *Lancet* [Internet]. 2010;376(9742):730–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60490-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60490-4)
 22. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: Causes and possible consequences. *Hum Reprod.* 2012;27(12):3412–6.
 23. Wang W, Li R, Fang T, Huang L, Ouyang N, Wang L, et al. Endometriosis fertility index score maybe more accurate for predicting the outcomes of in vitro fertilisation than r-AFS classification in women with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11(1):1–10.
 24. Li X, Zeng C, Zhou YF, Yang HX, Shang J, Zhu SN, et al. Endometriosis fertility index for predicting pregnancy after endometriosis surgery. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(16):1932–7.
 25. Lee HJ, Park YM, Jee BC, Kim YB, Suh CS. Various anatomic locations of surgically proven endometriosis: A single-center experience. *Obs Gynecol Sci.* 2015;58(1):53–8.
 26. Audebert A, Petousis S, Margioulas-Siarkou C, Ravanos K, Prapas N, Prapas Y. Anatomic distribution of endometriosis: A reappraisal based on series of 1101 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2018;230:36–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.09.001>
 27. Santulli P, Lamau MC, Marcellin L, Gayet V, Marzouk P, Borghese B, et al. Endometriosis-related infertility: Ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility. *Hum Reprod.* 2016;31(8):1765–75.
 28. Jahanian Sadatmahalleh S, Aliani F, Akhond MR, Ashrafi M, Arabipoor A, Shahrokh-Tehraninejad E. Comparison of the symptoms and localisation of endometriosis involvement according to fertility status of endometriosis patients. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. 2018;38(4):536–42. Available from: <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1374933>
 29. Fuldeore MJ, Soliman AM. Prevalence and Symptomatic Burden of Diagnosed Endometriosis in the United States: National Estimates from a Cross-Sectional Survey of 59,411 Women. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(5):453–61.

30. Mishra V V., Gaddagi RA, Aggarwal R, Choudhary S, Sharma U, Patel U. Prevalence; characteristics and management of endometriosis amongst infertile women: A one year retrospective study. *J Clin Diagnostic Res.* 2015;9(6):QC01-QC03.
31. Giudice LC, Chapron C, Leyland N, Missmer SA, Laufer MR, Singh SS, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action [Internet]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* Elsevier Inc.; 2019. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.039>
32. Wang N, Zhang Y, Liu B. Demographic and Clinical Features of Endometrial Polyps in Patients with Endometriosis. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1–5.
33. Floss K, Kundu S, Hillemanns P, Schippert C. Fertilität und Schwangerschaftsoutcome nach Myomenukleation per Minilaparotomie unter mikrochirurgischen Bedingungen bei ausgeprägtem Uterus myomatosus. 2015;
34. Benbella A, Aboulmakarim S, Hardizi H, Zaidouni A, Bezaad R. Infertility in the Moroccan population: An etiological study in the reproductive health centre in Rabat. *Pan Afr Med J.* 2018;30:1–7.
35. Dun EC, Nezhat CH. Tubal Factor Infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2012;39(4):551–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2012.09.006>
36. Abd El Fattah EA. Uterine Cavity Abnormalities in Patients with Endometriosis in Alexandria: A Diagnostic Test Accuracy Study. *Obstet Gynecol Int.* 2017;2017:1–5.
37. Nezhat C, Nezhat CH, Rodriguez HE, Huang JQ, Lathi RB, Lemyre M. Coexistence of endometriosis in women with symptomatic leiomyomas. *Fertil Steril* [Internet]. 2009;94(2):720–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.052>
38. Tomassetti C, D’Hooghe T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018;51:25–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.002>
39. Berlanda N, Vigano P, Somigliana E, Benaglia L, Vercellini P, Busnelli A. Management of Endometriosis in the Infertile Patient. *Semin Reprod Med.* 2016;35(01):031–7.

40. de Ziegler D, Pirtea P, Carbonnel M, Poulain M, Cicinelli E, Bulletti C, et al. Assisted reproduction in endometriosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.10.001>
41. Peeraer K, Debrock S, De Loecker P, Tomassetti C, Laenen A, Welkenhuysen M, et al. Low-dose human menopausal gonadotrophin versus clomiphene citrate in subfertile couples treated with intrauterine insemination: A randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2015;30(5):1079–88.

6 Internetquellen

1. The revised American Society for Reproductive Medicine (rASRM) score for endometriosis. Chart. Abdominal Key. Oktober 2017. Web. URL <<https://abdominalkey.com/endometriosis-4/#Fig2>>, 12.08.2019.
2. The Enzian classification. Chart. Abdominal Key. Oktober 2017. Web. URL <<https://abdominalkey.com/endometriosis-4/#Fig3>>, 12.08.2019.