

Diplomarbeit

**Kinderwunschbehandlung bei Patientinnen mit
Endometriose**

eingereicht von

Eva Frühwirth

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Institut / Klinik für Frauenheilkunde, Abteilung für Geburtshilfe
und Gynäkologie**

unter der Anleitung von

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

Graz, 16.10.2017

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, 16.10.2017

Eva Frühwirth eh

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	2
Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungen	5
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Zusammenfassung	8
Abstract	10
1. Einleitung	12
1.1. Endometriose –Allgemeines	12
1.2. Einteilung	13
1.3. Pathogenese	16
1.3.1. Retrograde Menstruation	16
1.3.2. Zölommetaplasie und metastatische Absiedelung	17
1.3.3. Veränderte Immunabwehr	17
1.3.4. Stammzellen	17
1.3.5. Genetik	18
1.4. Diagnostik	18
1.4.1. Klinische Untersuchung	18
1.4.2. Bildliche Darstellung	19
1.4.3. Laparoskopie	20
1.5. Assoziierte Erkrankungen	20
1.6. Endometriose und Infertilität-Ursachen	21
1.6.1. Bauchhöhle	21
1.6.2. Ovar	22
1.6.3. Uterus	23
1.7. Behandlung	25
1.7.1. Medikamentöse Therapieoptionen	25
1.7.2. Chirurgische Interventionen	27
1.7.3. Assistierte Reproduktionstechnologien (ART)	28
1.7.4. Alternative Therapiemöglichkeiten	29

1.7.5.	Behandlungsschritte bei Infertilität	29
1.8.	Nebendiagnosen	30
1.8.1.	Polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS)	30
1.8.2.	Tubenfaktor	31
1.8.3.	Male factor Sterilität	31
1.8.4.	Uterus myomatosus	31
1.8.5.	Endometriumpolyp	31
1.8.6.	Uterine Fehlbildungen: Uterusseptum	32
2.	Material und Methoden	33
3.	Ergebnisse	35
3.1.	Entität	35
3.2.	Symptome	37
3.3.	Nebendiagnosen	38
3.4.	Art der Behandlung	39
3.5.	Erfolg der Kinderwunschbehandlung	41
4.	Diskussion	46
4.1.	Symptome	46
4.2.	Entität	46
4.3.	Laparoskopische Endometriosesanierung als Therapieoption bei milder und minimaler Endometriose	46
4.4.	Stimulation und Intrauterine Insemination	47
4.5.	In-vitro-Fertilisation/Intrazytoplasmatische Spermieninjektion	48
4.6.	Nebendiagnosen	49
	Literaturverzeichnis	50

Abkürzungen

ART	Assistierte Reproduktionstechniken
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaft
Chron. UB-Schmerzen	Chronische Unterbauchschmerzen
DIE	Deep infiltrating endometriosis
DNA	Deoxyribonucleic acid
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
Grav.	Gravida
HMG	Humanes Menopausengonadotropin
HSD17B2	17beta-hydroxysteroid Dehydrogenase typ 2
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IUI	Intrauterine Insemination
IVF	In-vitro-Fertilisation
LH	Luteinisierendes Hormon
LUF Syndrom	Luteinized unruptured follicle Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
PCOS	Polyzystisches Ovar-Syndrom
RCT	Randomized controlled trial
Rekomb. FSH	Rekombinantes Follikelstimulierendes Hormon
SS	Schwangerschaft
Stimulation+VZO	Stimulation + Verkehr zum Optimum
TNF alpha	Tumornekrosefaktor alpha
TVS	Transvaginalsonografie
VAS	Visual analog scale

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Punktevergabe rASRM Score	14
Abbildung 2: ENZIAN Klassifikation	15
Abbildung 3: Endometriosis Fertility Index	16
Abbildung 4: Ursachen für Infertilität bei Patientinnen mit Endometriose	24
Abbildung 5: Behandlungsalgorithmus	30
Abbildung 6: Verteilung der Endometriose Entitäten	36
Abbildung 7: Einteilung nach rASRM Score	36
Abbildung 8: Patientinnen mit/ohne Symptome	37
Abbildung 9: Verteilung der angegebenen Symptome auf 5 Beschwerdemuster	38
Abbildung 10: Verteilung der assoziierten Nebendiagnosen	39
Abbildung 11: Häufigkeit der durchgeführten Behandlungen bei 82 Patientinnen	40
Abbildung 12: Verteilung der Schwangerschaftsergebnisse	41
Abbildung 13: Häufigkeit der Behandlungen bei 71 Patientinnen mit Kinderwunsch	42
Abbildung 14: Erfolgsrate der Kinderwunschbehandlungen	44
Abbildung 15: Schwangerschaftsrate bei Frauen mit/ohne Nebendiagnosen	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Datenerhebung

34

Zusammenfassung

Hintergrund

Endometriose ist eine gutartige, chronisch verlaufende, entzündliche Erkrankung, die 10-15% aller Frauen im gebärfähigen Alter betrifft. Charakteristischerweise kommt es zum Auftreten von ektopen Endometrioseläsionen. Die Diagnose der Erkrankung erfolgt mittels Laparoskopie mit anschließender histologischer Abklärung.

30-50% aller Frauen mit Endometriose leiden an Infertilität, wobei verschiedene Ursachen für die erhöhte Rate an Fruchtbarkeitsstörungen bei den Patientinnen gefunden werden können.

Mit den unterschiedlichen Behandlungen dieser Erkrankung werden vor allem zwei Ziele verfolgt: (1) Symptomkontrolle und (2) Therapie von Fertilitätsstörungen. Im Zuge dieser Diplomarbeit wird vor allem auf die unterschiedlichen Therapien der Fertilitätsstörungen und deren Erfolgsraten eingegangen.

Methoden

Für diese Arbeit wurde eine retrospektive Studie mit 82 Patientinnen durchgeführt, die anschließend mittels beschreibender Statistik aufbereitet wurde. Hauptaugenmerk bei der Auswahl der Patientinnen lag darauf, dass die gesicherte Diagnose Endometriose vorliegt. Anschließend wurde Open Medocs für die Erhebung der Patientengeschichte verwendet und eine entsprechende Literaturrecherche mithilfe der Datenbank PubMed durchgeführt.

Ergebnisse

Bei 71/82 Patientinnen bestand Kinderwunsch und bei 30/71 (42,25%) Frauen kam es im Beobachtungszeitraum zu einer Schwangerschaft. Bei 19/30 (63,33%) Patientinnen kam es zur Geburt eines gesunden Kindes, 6/30 (20%) hatten zum Zeitpunkt der Erhebung eine klinische Schwangerschaft. 21/30 (70%) Patientinnen wurden mit Hilfe einer In-vitro-Fertilisation schwanger, bei den restlichen 9/30 (30%) Frauen wurde mit Hilfe der Kombination unterschiedlicher Kinderwunschbehandlungen eine Schwangerschaft erzielt.

Diskussion

Im Zuge dieser Arbeit wurde festgestellt, dass durch eine IVF/ICSI sehr gute Schwangerschaftsergebnisse erzielt werden können. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass unter bestimmten Voraussetzungen, nach einer laparoskopischen Endometriosesanierung das Anstreben einer Spontankonzeption erfolgreich sein kann und hierdurch belastende Behandlungen vermieden werden können.

Außerdem zeigte sich, dass bei Patientinnen mit zusätzlichen Erkrankungen, die sich negativ auf deren Fruchtbarkeit auswirken können, höhere Schwangerschaftsraten erzielt wurden, als bei Patientinnen ohne zusätzliche Nebendiagnosen. Der Grund dafür liegt höchstwahrscheinlich darin, dass bei diesen Patientinnen frühzeitig erfolversprechendere (aber auch belastendere) Behandlungen wie IVF/ICSI angewandt wurden, wodurch bereits während des Beobachtungszeitraumes höhere Schwangerschaftsraten resultierten.

Abstract

Background

10-15% of all women in reproductive age suffer from endometriosis, a benign, inflammatory and chronic disease. Ectopic endometriotic lesions are typical for endometriosis, though the exact cause of the lesions is still debated. Laparoscopy is the gold standard for diagnosing endometriosis including also histological analysis.

Since 30-50% of all patients with endometriosis suffer from infertility the therapy of endometriosis has two aims: (1) to alleviate symptoms and (2) to offer therapy of infertility. The aim of this thesis is to discuss the different therapies of infertility and their success rate in patients with endometriosis.

Methods

This thesis includes a retrospective study with 82 patients. Its results are presented with the help of descriptive statistics. The patients were selected upon their diagnosis with endometriosis by means of laparoscopy. Open Medocs was used to study the patient history and the relevant literature was reviewed using PubMed.

Results

71/82 patients desired to conceive and 30/71 (42,25%) achieved pregnancy after fertility treatment. 19/30 (63,33%) patients delivered a healthy child. 6/30 (20%) pregnancies are ongoing. 21/30 (70%) women became pregnant after an IVF/ICSI and the remaining 9/30 (30%) patients achieved a pregnancy with a combination of various therapies for infertility.

Discussion

With IVF/ICSI good pregnancy rates can be achieved.

The results also demonstrate that after laparoscopic treatment of endometriosis and absent co-factors for subfertility women should try to conceive spontaneously since this can avoid stressful treatments.

Furthermore, in the case of this study women with additional co-factors for subfertility were more likely to achieve a pregnancy than women without such additional disorders.

The reason for this could reside in the fact that ART treatments were used immediately after the diagnosis of endometriosis, which led to higher pregnancy rates during the studied period.

1. Einleitung

Diese Arbeit dient der Beschreibung und statistischen Auswertung der Kinderwunschbehandlungen, welche bei Patientinnen mit Endometriose an der Universitätsklinik Graz zwischen 2015 bis Anfang 2017 durchgeführt wurden. In diesem Abschnitt erfolgt eine Beschreibung des Krankheitsbildes Endometriose und ein Überblick über weitere Erkrankungen, welche die Fruchtbarkeit von Patientinnen beeinflussen können und für diese Diplomarbeit relevant sind.

1.1. Endometriose –Allgemeines

Endometriose ist eine chronische Erkrankung, welche Frauen vor allem im reproduktiven Alter betrifft. Es handelt sich hierbei um eine gutartige entzündliche Erkrankung. Es wird angenommen, dass ungefähr 10-15% aller Frauen im gebärfähigen Alter an Endometriose leiden [1].

Charakteristisch für Endometriose ist das ektopische Auftreten von Endometrioseherden. Dabei können diese innerhalb des Uterus selbst (im Myometrium) als Endometriosis genitalis interna, außerhalb des Uterus, aber innerhalb der Organe des kleinen Beckens als Endometriosis genitalis externa oder als Endometriosis extragenitalis in Organen außerhalb des kleinen Beckens auftreten. In den ektopisch auftretenden Endometrioseherden findet man typischerweise endometriotische Drüsen und Stroma [2].

Endometriose kann asymptomatisch sein oder mit Symptomen vergesellschaftet auftreten. Wenn Symptome auftreten, werden diese meist sehr früh nach der ersten Menstruation beobachtet, wobei eine Besserung der Symptome erst mit der Menopause eintritt. Bei den Kardinalsymptomen der Endometriose handelt es sich um Dysmenorrhoe (Auftreten von Schmerzen vor oder während der Menstruation), tiefe Dyspareunie (Auftreten von Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs), chronische Unterbauschmerzen, Miktions- und Defäkationsbeschwerden, sowie Sterilität und Infertilität [2].

In einer Fall-Kontroll-Studie von Ballard et al. [3] zeigte sich, dass in den 3 Jahren vor Feststellung der Diagnose Endometriose 24,6% der Frauen an Dysmenorrhoe, 45,1% der Frauen an Bauchschmerzen, 23,1% an Menorrhagie (Monatsblutung, welche länger als 7 Tage andauert und stärker als eine normale Regelblutung ist), 9,2% an Dyspareunie und 9,6% an Fruchtbarkeitsstörungen litten.

Im klinischen Alltag gibt es vor allem drei Ausprägungsarten, welche unterschieden werden: die oberflächliche peritoneale Endometriose, die ovarielle Endometriose, zu welcher

auch Endometriome gezählt werden und die tief infiltrierende Endometriose. Die superfizielle peritoneale Endometriose findet man vor allem im Beckenperitoneum, die tief infiltrierende vor allem auf dem Ligamentum sacrouterinum, an den Beckenwänden, im Douglas Raum, oder auf dem Septum rectovaginale [4]. Tief-infiltrierende Endometriose kann auch organüberschreitend in Nachbarorgane einwachsen – wie den Darm (insbesondere das Rektosigmoid), die Harnblase oder den Harnleiter [5]. Des Weiteren leiden Patientinnen mit tief infiltrierender Endometriose oft an einer tiefen Dyspareunie bzw. Dä-fakationsproblemen [4].

Bei Endometriomen handelt es sich um ovarielle Pseudozysten. Diese Pseudozysten beinhalten eine braune, hämosiderinhaltige Flüssigkeit, weswegen sie auch häufig als Schokoladenzysten bezeichnet werden [4] [6].

1.2. Einteilung

Es gibt verschiedene Klassifikationen zur systematischen Einteilung der Endometriose.

1. Den rASRM Score, welcher von der American Society for Reproductive Medicine erstellt wurde. Dieser Score unterteilt Endometriose mit Hilfe eines Punktesystems in eine minimale, milde, moderate und schwere Endometriose [7].

Abbildung 1 stellt die Punktevergabe durch den rASRM Score dar.

	Endometriose	<1cm	1-3cm	>3cm
Peritoneum	Oberflächlich	1	2	4
	Tief	2	4	6
Ovar	Oberflächlich (R)	1	2	4
	Tief (R)	4	16	20
	Oberflächlich (L)	1	2	4
	Tief (L)	4	16	20

Posteriore Cul-De-Sac Verwachsungen	partiell	4	komplett	40
--	----------	---	----------	----

	Adhäsio- nen	<1/3	1/3-2/3	>2/3
Ovar	Zart (R)	1	2	4
	Dicht (R)	4	8	16
	Zart (L)	1	2	4
	Dicht (L)	4	8	16

Tube	Zart (R)	1	2	4
	Dicht (R)	4	8	16
	Zart (L)	1	2	4
	Dicht (L)	4	8	16

Abbildung 1: Punktevergabe rASRM Score, modif. nach [8]

Bei diesem Punktesystem entsprechen 1-5 vergebene Punkte einem Stadium 1 (minimale Endometriose), 6-15 Punkte Stadium 2 (milde Endometriose), 16-40 Punkte Stadium 3 (moderate Endometriose) und >40 Punkte Stadium 4 (schwere Endometriose) [8].

Allerdings weist dieser Score nur eine schwache Korrelation zwischen dem Stadium der Endometriose und dem Ausmaß an Schmerzen, welche die Patientin empfindet, bzw. der Wahrscheinlichkeit, dass die Patientin an Unfruchtbarkeit leidet, auf. Des Weiteren kann mit Hilfe dieser Stadien-Einteilung keine Aussage über die retroperitoneale und tief infiltrierende Endometriose getroffen werden, da diese im rASRM Score nicht klassifiziert werden [5].

2. Die ENZIAN Klassifikation:

Auch bei dieser Einteilung konnte noch nicht bewiesen werden, ob eine Korrelation zwischen dem vergebenen Stadium und den Schmerzen bzw. der Wahrscheinlichkeit, an Unfruchtbarkeit zu leiden, besteht. Außerdem kann man die ENZIAN Klassifikation ausschließlich für die Einteilung der tief-infiltrierenden, retroperitoneal gelegenen Endometriose verwenden [5].

Die Einteilung der tief-infiltrierenden Endometriose erfolgt in dieser Klassifikation in Anlehnung an ein onkologisches Staging [9]. In dieser Arbeit wird die überarbeitete ENZIAN Klassifikation von 2011, welche erstellt wurde um dessen Verwendung zu erleichtern, beschrieben.

Man unterscheidet in dieser Klassifikation drei Kompartimente und drei Grade, wobei die Grade für die Beschreibung der Größenausdehnung verwendet werden.

- Grad 1: < 1cm
- Grad 2: 1-3 cm
- Grad 3: >3cm

Um die Lage der Läsionen zu beschreiben, werden die retroperitoneal gelegenen Strukturen in 3 Kompartimente eingeteilt.

- Kompartiment A: Septum rectovaginale, Scheide
- Kompartiment B: Ligamentum Sacrouterinum bis zur Beckenwand

- Kompartiment C: Rektum, Colon Sigmoidum

Ausdehnungen der Endometriose über das kleine Becken hinaus und auf Organe können mit Hilfe von zusätzlichen Beschreibungen erhoben werden. FA= Adenomyosis, FB= Ausdehnung auf die Blase, FU=Beteiligung der Ureteren (intrinsische Ureterenendometriose), FI= Darmbeteiligung (ausgenommen Rektum oder Sigma) FO= andere Lokalisationen intraabdominal [10] [9].

Abbildung 2 stellt die ENZIAN Klassifikation zum besseren Verständnis bildlich dar.










Kompartiment \ Grad	A	B	C
1			
2			
3			

Abbildung 2: ENZIAN Klassifikation, modif. nach [10]

3. Den Endometriosis Fertility Index (EFI):

Der EFI wurde entwickelt, um bei Patientinnen, die an einer laparoskopisch gesicherten Endometriose leiden und ohne die Hilfe einer In-vitro-Fertilisation schwanger werden wollen, eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft treffen zu können [11].

Die Bestimmung des Endometriosis Fertility Index basiert auf Daten aus der Patientengeschichte (wie beispielsweise Alter der Patientin, Dauer der Infertilität und ob bei der Patientin eine primäre oder sekundäre Sterilität besteht) sowie auf den Ergebnissen einer laparoskopischen Evaluation der Endometrioseläsionen. Die laparoskopischen Untersuchungsergebnisse werden mit Hilfe des AFS (American

Fertility Society, entspricht der revised American Society of Reproductive Medicine (ASRM) Endometriosis Scores, des AFS Total Scores und des LF Scores (Least Function Score) in die Berechnung des Endometriosis Fertility Index einbezogen. Je höher die erreichte Punkteanzahl liegt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Schwangerschaft eintritt [11].

In der vorliegenden Studie wurde der EFI nicht routinemäßig erhoben und somit nicht ausgewertet.

Folgende Abbildung 3 zeigt die Punktevergabe durch den EFI.

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age	If age is ≤ 35 years	2	LF Score	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
Years Infertile	If years infertile is ≤ 3	2	AFS Endometriosis Score	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	AFS Total Score	If AFS total score is < 71	1
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
			Historical	Surgical	EFI Score

Abbildung 3: Endometriosis Fertility Index [11]

1.3. Pathogenese

Es gibt verschiedene Theorien darüber, wie es zur Entstehung von Endometrioseherden außerhalb des Uterus (bzw. in anderen Regionen des Uterus außerhalb des Endometriums) kommt. Man kann davon ausgehen, dass verschiedene Faktoren zur Entwicklung von Endometrioseinseln beitragen [1]. Diese werden im folgenden Abschnitt näher beschrieben.

1.3.1. Retrograde Menstruation

Diese Theorie wurde erstmals von Sampson [12] beschrieben und geht davon aus, dass es durch retrograde Menstruation zum Ausspülen von endometrialen Gewebe über die Eileiter in die Bauchhöhle kommt. Die endometrialen Zellen binden an peritoneale Mesothelzellen und proliferieren. Diese Theorie wird einerseits dadurch unterstützt, dass bei Frauen, die an Endometriose leiden, größere Mengen an Menstruationsblut refluxiert werden als bei Patientinnen ohne Endometriose. Außerdem erkranken junge Mädchen, die an einer Abfluss-

behinderung leiden, häufiger an Endometriose. Der Grund dafür ist, dass Menstruationsblut nicht abfließen kann und es somit zur gesteigerten retrograden Menstruation kommt. Da bei Frauen ohne Endometriose eine retrograde Menstruation allerdings gleich häufig auftritt, wie bei Patientinnen mit Endometriose, muss davon ausgegangen werden, dass es noch weitere Gründe für die Entstehung dieser Erkrankung gibt [1].

1.3.2. Zölometaplasie und metastatische Absiedelung

Diese Theorie basiert darauf, dass es im Peritoneum undifferenzierte Zellen gibt, welche sich in endometriale Zellen differenzieren können. Des Weiteren gibt es Theorien, welche beschreiben, dass es zur metastatischen Absiedelung von endometrialem Gewebe über Venen und das lymphatische System kommt. Dies könnte vor allem eine mögliche Erklärung für das Auftreten von endometrialem Gewebe außerhalb der Bauchhöhle sein [1].

1.3.3. Veränderte Immunabwehr

Diese Theorie besagt, dass es neben der unzureichenden Erkennung von ektope endometrialen Gewebe durch das Immunsystem bei Patientinnen mit Endometriose auch zur Wachstumsförderung dieser durch das eigene Immunsystem kommt. Die Zell-vermittelte Immunabwehr scheint bei Patientinnen mit Endometriose fehlerhaft zu funktionieren, was dazu führt, dass Leukozyten nicht erkennen, dass sich das endometriale Gewebe außerhalb des Uterus an einem falschen Ort befindet. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass es bei Patientinnen mit Endometriose zu einem vermehrten Auftreten von Leukozyten und Makrophagen bei ektope endometrialem Gewebe und in der Bauchhöhle kommt. Diese sezernieren ihrerseits Zytokine und Wachstumsfaktoren, was dazu führt, dass wiederum mehr Leukozyten und auch Kapillaren rekrutiert werden und somit die Proliferation des ektope endometrialen Gewebes gefördert wird [1].

1.3.4. Stammzellen

Diese Theorie geht davon aus, dass sich aus Knochenmarkzellen neues endometriales Gewebe nicht nur im Uterus, sondern auch in anderen Lokalisationen bilden kann. Dies kann vor allem eine Erklärung für das Auftreten einer Endometriosis extragenitalis darstellen [1]. Eine Studie von Hongling et al. [13] zeigte, dass man bei der Transplantation von Knochenmarkzellen einer männlichen Maus in eine weibliche Maus, im Endometrium männliche Zellen nachweisen kann. In dieser Studie wurde des Weiteren nachgewiesen, dass bei

hysterektomierten Mäusen in ektopischen Endometrioseinseln Knochenmarkzellen gefunden werden können [13] [1].

1.3.5. Genetik

Frauen mit Verwandten ersten Grades, die an Endometriose leiden, haben ein 7fach höheres Risiko selbst an Endometriose zu erkranken, als Frauen ohne das Auftreten dieser Erkrankung in der Verwandtschaft 1. Grades. Dies lässt darauf schließen, dass bei der Entstehung von Endometriose nicht nur die oben angeführten Pathogenesewege eine wichtige Rolle spielen, sondern auch genetische Prädispositionen zur Entstehung dieser Erkrankung beitragen.

1.4. Diagnostik

1.4.1. Klinische Untersuchung

Wie bei jeder Erkrankung, steht am Anfang die Erhebung einer Anamnese und eine orientierende physikalische Untersuchung. Die Anamnese kann aufgrund der typischen Symptome (Dysmenorrhoe, chronische Unterbauchschmerzen, Dyspareunie etc.) erste Hinweise auf das Vorhandensein einer Endometriose liefern.

Die physikalische Untersuchung sollte auf jeden Fall eine Untersuchung mit dem Spekulum und eine bimanuelle Tastuntersuchung beinhalten. Hierbei könnte eine lokalisierte Druckempfindlichkeit oder Knötchenbildung beim Ligamentum sacrouterinum oder im Douglasraum hinweisend auf eine Endometriose bzw. ein vergrößerter, schmerzempfindlicher, zystischer Adnextumor auf ein Endometriom sein.

Des Weiteren sollte bei Verdacht auf eine tief infiltrierende Endometriose auch eine rektale Tastuntersuchung erfolgen, da hierbei eine laterale bzw. parametrane Beteiligung beurteilt werden kann [14].

Doch die physikalische Untersuchung sollte niemals als alleiniges diagnostisches Kriterium zur Stellung der Diagnose Endometriose herangezogen werden. In einer Studie mit 91 Patientinnen, welche eine gesicherte Endometriose und eine entsprechende Schmerzsymptomatik aufwiesen, konnte nur bei 47% der Patientinnen mit Hilfe der bimanuellen Untersuchung pathologische Befunde erhoben werden. Dies beweist, dass die physikalische Untersuchung nur eine geringe Aussagekraft bezüglich dieser Erkrankung hat [4].

1.4.2. Bildliche Darstellung

Bei der Diagnosestellung von Endometriose erweist sich vor allem die Sonografie als sehr hilfreich, für spezielle Fragestellungen kann des Weiteren ein MRT erfolgen [5].

Die Transvaginalsonografie (TVS) zeichnet sich vor allem dadurch aus, dass diese eine kostengünstige und für die Patientin belastungsarme Untersuchungsmethode darstellt, welche das Erkrankungsausmaß der Endometriose gut erfassen kann. Mit Hilfe der TVS kann die Ausdehnung der Läsionen und der Organbefall objektiviert und operative Eingriffe sinnvoll geplant werden [14]. Beispielsweise zeigte die Metaanalyse von Guerriero et al. [15], dass durch eine Transvaginalsonografie bei der präoperativen Diagnostik der tiefinfiltrierenden Endometriose des Rektums eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 98% erreicht werden kann. Im Vergleich dazu zeigte die Metaanalyse von Medeiros et al. [16], dass durch ein MRT bei der Diagnostik der tiefinfiltrierenden Endometriose des Rektums eine gepoolte Sensitivität von nur 83% und Spezifität von 88% erreicht werden können.

Ovarielle Endometriome beispielsweise zeigen ein typisches Echomuster: eine zystische pelvine Masse mit homogener low-level Echogenität, wobei differentialdiagnostisch eine hämorrhagische Zyste, bilaterale tuberkulöse ovarielle Abszesse, ein ovarielles Dermoid oder ein muzinöses Zystadenom in Betracht gezogen werden sollten [17]. Außerdem kann mit Hilfe der Sonografie der Nieren eine begleitende Hydronephrose ausgeschlossen werden [14].

Des Weiteren stellt die TVS auch bei der Adenomyosis und bei der tief infiltrierenden Endometriose eine geeignete Methode zur Diagnose von Endometriose dar, wobei bei der tief infiltrierenden Endometriose auf diesem Weg auch eine tiefe Rektum Beteiligung diagnostiziert werden kann.

Außerdem kann man bei der tief infiltrierenden Endometriose auch eine rektale Endosonografie durchführen, um eine tiefe Rektuminfiltration zu erkennen.

Als weiteres bildliches diagnostisches Hilfsmittel kann das MRT herangezogen werden. Dieses spielt zwar bei der Diagnostik der peritonealen Endometriose keine Rolle, bei der Diagnostik der tief infiltrierende Endometriose und der Adenomyosis hat es allerdings durchaus seinen Stellenwert [5].

1.4.3. Laparoskopie

Die Laparoskopie stellt eine der wichtigsten diagnostischen Möglichkeiten bei Endometriose dar. Nur mit Hilfe dieser ist eine histologische Abklärung, welche laut AWMF Leitlinien, basierend auf der Studie von Walter et al. [18], grundsätzlich erfolgen sollte, durchführbar [5]. Da es sich hierbei allerdings um einen operativen Eingriff mit den entsprechenden Risiken handelt, sollte diese nur bei entsprechenden Indikationen durchgeführt werden. Laut AWMF Leitlinien lauten diese: Schmerzen, Organdestruktion und/oder Sterilität [5]. Die Indikation Sterilität betreffend gibt es allerdings Ausnahmen: Wenn bei der Patientin eine verminderte ovarielle Reserve festgestellt wird, sie älter als 38 Jahre ist oder bereits seit längerem versucht wird, ein Kind zu bekommen, sollte gleich auf assistierte Reproduktionstechniken (ART) zurückgegriffen werden [19]. Des Weiteren sollte bei bilateralen Zysten beziehungsweise mehrfachen Vor-Operation von einer neuerlichen laparoskopischen Therapie Abstand genommen werden [19].

Wird ein laparoskopischer Eingriff aufgrund von Endometriose durchgeführt, sollte immer auch eine Biopsie von verdächtigem Gewebe, auch wenn dieses atypisch für Endometrioseläsionen erscheinen sollte, gemacht werden [4]. Läsionen, welche am ehesten auf Endometriose hinweisen sind größer als 10mm, tiefer als 5mm, weisen unterschiedliche Farben auf und befinden sich vor allem im Douglasraum, in den Fossae Ovaricae oder den Ligamenta Sacrouterina [20].

Der bioptische Nachweis stellt bei der Adenomyosis allerdings kein geeignetes Verfahren dar, weil hier nur ein positiver Nachweis aussagekräftig ist. Ein Ausschluss ist nicht möglich und eine definitive Diagnose kann erst mit Hilfe des Hysterektomiepräparats gestellt werden [5].

1.5. Assoziierte Erkrankungen

Eine Assoziation zwischen Endometriose und dem Auftreten eines Ovarialkarzinoms gilt als wahrscheinlich. Hierbei muss allerdings beachtet werden, dass das Risiko eines Ovarialkarzinoms auch durch Infertilität bzw. durch eine geringere Anzahl an Schwangerschaften erhöht ist (was als Folge einer Endometriose auftreten kann) [6].

Eine Studie zeigte, dass Frauen mit Endometriose ein leicht erhöhtes Risiko haben an allen Arten von Karzinomen zu erkranken. Dieses Risiko konnte allerdings bei längeren Beobachtungszeiträumen nicht bestätigt werden [6]. Das Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken war allerdings auch bei langen Beobachtungszeiträumen bei Patientinnen mit

Endometriose erhöht. Dieses Risiko bezieht sich vor allem auf das Auftreten eines klarzelligeren oder endometroiden Ovarialkarzinoms bzw. eines hochgradigen serösen Ovarialkarzinoms [6].

Die Meta-Analyse von Kim et al. 2014 [21] über 35 Studien zeigte ebenfalls, dass Patientinnen mit Endometriose ein signifikant erhöhtes Risiko haben, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Dabei zeigte sich allerdings auch, dass es sich hierbei eher um low-grade Ovarialkarzinome handelt, welche sehr früh entdeckt werden. Die Meta-Analyse bestätigte des Weiteren, dass es sich vor allem um klarzellige und endometroide Ovarialkarzinome handelt, wobei das seröse Ovarialkarzinome nur leicht gehäuft vorkommt und das muzinöse Ovarialkarzinom bei Patientinnen mit Endometriose und ohne Endometriose gleich häufig auftritt.

1.6. Endometriose und Infertilität-Ursachen

Bei Frauen, die an Infertilität leiden, liegt die Prävalenz einer Endometriose bei 25-50% und 30-50% der Frauen mit Endometriose leiden an Infertilität [1].

In der Studie von Olive et al. [22] zeigte sich, dass 52,9% der Patientinnen mit einer minimalen oder milden Endometriose ohne ART (assistierte Reproduktionstechniken) schwanger wurden, bei Patientinnen mit einer moderaten Endometriose handelte es sich nur noch um 21,1% der Patientinnen und bei denjenigen, welche an einer schweren Endometriose litten, wurde keine Patientin schwanger (in einem Zeitraum von 1-25 Monaten). Des Weiteren zeigte die Studie von Santulli et al. [23], dass die superfizielle peritoneale Endometriose häufiger mit Infertilität assoziiert ist, als die tief infiltrierende Endometriose oder Endometriome.

In diesem Abschnitt folgt eine Beschreibung der wichtigsten Ursachen für Fruchtbarkeitsstörungen bei Patientinnen mit Endometriose.

1.6.1. Bauchhöhle

Da die Ampulla der Tube zur Bauchhöhle hin offen und von peritonealer Flüssigkeit umgeben ist, können sich Veränderungen darin auf die natürliche Empfängnis auswirken [19]. In der peritonealen Flüssigkeit kann es aufgrund von Entzündungen, welche typischerweise bei Endometriose auftreten, zu einer Aktivierung, Proliferation und phagozytischen Dysfunktion von Makrophagen, zu einer Sekretion von proinflammatorischen

Wachstums- und angiogenetischen Faktoren und zu einem Anstieg von natürlichen Killerzellen und T-Lymphozyten und deren Dysfunktion kommen [19]. Nach der akuten Entzündung wird durch Makrophagen eine chronische Entzündung aufrechterhalten, was zu Verwachsungen und verstärkter Angiogenese im Peritoneum führt [7].

Auch die Funktion der Spermien kann durch die veränderte peritoneale Flüssigkeit beeinträchtigt werden. Beispielsweise kann die Bewegungsfähigkeit der Spermien durch Interleukin 1 und 6, welche an Entzündungsreaktionen beteiligt sind, beeinflusst werden und TNF alpha (ebenfalls ein proinflammatorisches Zytokin) die DNA der Spermien schädigen [19]. Des Weiteren wurde bewiesen, dass die veränderte peritoneale Flüssigkeit bei Frauen mit Endometriose die Interaktion zwischen Oocyte und Spermium behindern kann. Beispielsweise vermindert unter anderen TNF alpha die Bindung des Spermiums an die Zona Pellucida der Oocyte [19].

1.6.2. Ovar

Es gibt verschiedene Gründe dafür, wieso bei Patientinnen mit Endometriose im Allgemeinen und vor allem auch bei Patientinnen mit Endometriomen eine verminderte Fertilität festgestellt werden kann. Endometriome wachsen dort, wo normalerweise funktionstüchtiges ovarielles Gewebe sein sollte. Dies führt dazu, dass weniger normales ovarielles Gewebe vorhanden ist. Des Weiteren kann durch Endometriome eine Atrophie des umliegenden Gewebes entstehen. Wird eine Operation durchgeführt, um Endometriome zu entfernen, kann es zu einer weiteren Verminderung des funktionstüchtigen Gewebes kommen, weswegen hier in bestimmten Fällen, und besonders bei rezidivierenden Endometriomen, von einer laparoskopischen Intervention abgesehen werden sollte [19] [7].

Das Messen des Anti-Müller Hormons hat sich als bewährte Methode etabliert, die noch vorhandene ovarielle Reserve bei Frauen zu bestimmen [24]. Bei Patientinnen mit Endometriose ist dieses häufig vermindert [19], was auf eine verminderte ovarielle Reserve rückschließen lässt. Des Weiteren vermindert sich die ovarielle Reserve im Laufe des Lebens einer Frau. Doch erst um das 37. Lebensjahr kommt es zu einer signifikant verminderten Wahrscheinlichkeit, aufgrund der verminderten Ovarialreserve, schwanger zu werden. Bei Frauen, die an Endometriose leiden, konnte man feststellen, dass dieser Abfall schon früher auftritt [19]. Positiv lässt sich hierbei allerdings anmerken, dass es bei dem Abfall der ovariellen Reserve bei jüngeren Frauen aufgrund von Endometriose allerdings nicht zu einer verminderten Qualität der Eizellen kommt, was bei Frauen über 40 Jahren allerdings der Fall ist [19].

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Eizell-Qualität bei Patientinnen mit Endometriose prinzipiell vermindert ist [7]. Dies lässt sich gut anhand des Reviews zur Eizellenspende von Hauzman et al. [25] zeigen: Erhalten Frauen die Eizelle einer Spenderin, die an Endometriose leidet, weisen diese eine geringere Implantations- und Schwangerschaftsrate auf. Es spielt allerdings keine Rolle für die Erfolgsrate, ob die Empfängerin der Eizellspende an Endometriose leidet oder nicht.

Ein weiterer Faktor, welcher die Fertilität bei Frauen beeinflussen kann, ist das LUF Syndrom (luteinized unruptured follicle syndrome). Normalerweise kommt es ca. 38 Stunden nach dem LH-Peak zur Ruptur des dominanten Follikels und der Oocyten-Cumulus Komplex wird freigegeben. Beim LUF findet der LH-Peak ebenfalls statt, der dominante Follikel rupturiert allerdings nicht. Bei Patientinnen mit Endometriose konnte eine höhere Prävalenz dieses Syndroms festgestellt werden als bei Patientinnen ohne Endometriose.

Des Weiteren konnte auch gezeigt werden, dass das Risiko an einem LUF Syndrom zu erkranken durch NSAIDs (welche oft bei Endometriose verschrieben werden), erhöht werden kann [7].

1.6.3. Uterus

Bei Patientinnen mit Endometriose konnte eine Veränderung des eutopen Endometriums festgestellt werden. Dies wirft die Frage auf, ob dieses veränderte eutope Endometrium die gleiche Aufnahmefähigkeit für eine befruchtete Eizelle aufweist, wie das Endometrium von Frauen ohne Endometriose.

Diese Veränderungen betreffen vor allem die Hormone (1) Progesteron und (2) Östradiol [19].

(1) Eine normale Sekretion und Reaktion des Endometriums auf Progesteron ist wichtig, damit die Umwandlung des Endometriums von einem proliferativen in ein sekretorisches und für die Nidation passendes Stadium erfolgen kann. Bei Endometriose besteht eine relative Resistenz gegen Progesteron, was auf eine verminderte Expression von Progesteron Rezeptoren zurückzuführen sein könnte. Des Weiteren initiiert Progesteron die Expression von 17beta-hydroxysteroid Dehydrogenase typ 2 (HSD17B2), welches das biologisch aktive Östradiol in das biologisch weniger potente Östron umwandelt. Da nun eine Progesteronresistenz zu einer verminderten Expression von HSD17B2 führt, hat dies zur Folge, dass mehr biologisch aktives Östradiol vorhanden ist. (2) Diese erhöhten Östradiol-Spiegel führen zu einem erhöhten Spiegel an inflammatorischen Zytokinen und eine Entzündung im endometrialen Gewebe wird induziert [7]. Die erhöhten Östradiolwerte können auch zu

einer veränderten Peristaltik des subendometrialen Myometriums führen [26] und somit zu Fertilitätsstörungen beitragen, da der Transport der Spermien bzw. des Embryos gestört sein kann [27].

Ein weiterer wichtiger Punkt, welcher zur Unfruchtbarkeit der Patientinnen mit Endometriose beitragen kann, ist die Dyspareunie. Dieses Symptom kommt häufig bei Endometriose, vor allem bei der DIE, vor. Die empfundenen Schmerzen beim Geschlechtsverkehr können dazu führen, dass die betroffenen Paare diesen seltener vollziehen und daher die Chancen für eine erfolgreiche Empfängnis, zusätzlich zu den oben beschriebenen Mechanismen, weiter vermindert sind [28].

Die folgende Abbildung 4 zeigt eine Zusammenfassung der beschriebenen Ursachen für Infertilität bei Patientinnen mit Endometriose.

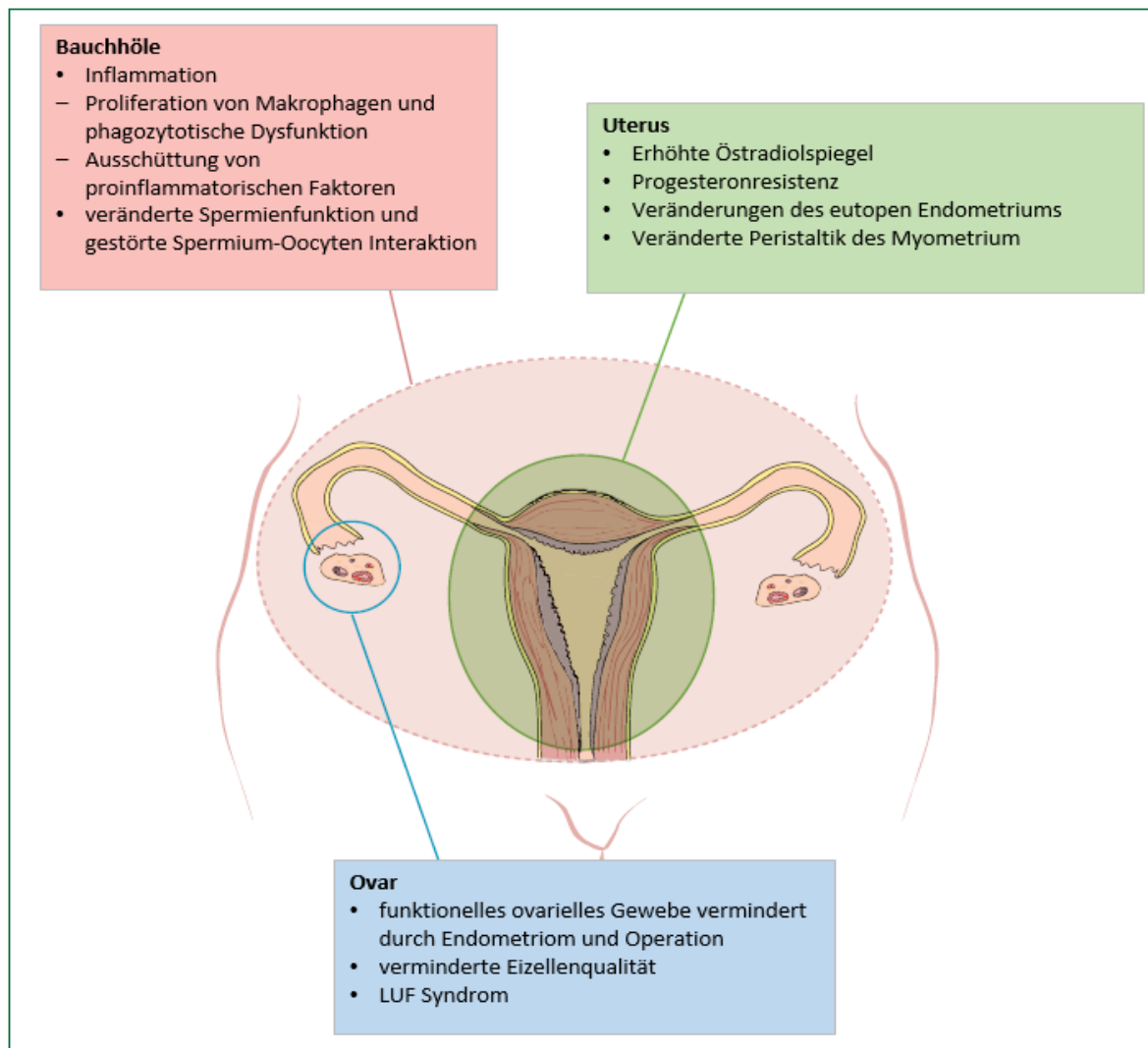


Abbildung 4: Ursachen für Infertilität bei Patientinnen mit Endometriose, modif. nach [20]

1.7. Behandlung

Bei der Behandlung von Endometriose verfolgt man prinzipiell zwei Ziele: (1) Symptomkontrolle (wobei man hierbei vor allem versucht Schmerzen adäquat zu behandeln) und (2) Therapie von Fertilitätsstörungen [29].

1.7.1. Medikamentöse Therapieoptionen

Kombinierte orale Kontrazeptiva haben sich in der Therapie der Endometriose (vor allem bei Patientinnen, bei welchen momentan kein Kinderwunsch besteht) bewährt. Dabei handelt es sich um Präparate, welche meist Ethinylöstradiol und ein variables Gestagen enthalten [6].

In einer 2008 veröffentlichten RCT (randomised controlled trial) von Harada et al. [30] zeigte sich, dass ein niedrig dosiertes Pillenpräparat zu einer stärkeren Verminderung des Schmerzempfindens auf der VAS Skala (Visual Analog Scale) führt, als Placebos. Des Weiteren zeigte Muzii et al. [31], dass die kontinuierliche Gabe eines Pillenpräparats seltener zum Wiederauftreten einer Dysmenorrhoe nach einer chirurgischen Intervention führt, als die zyklische Gabe.

Bei dem im Pillenpräparat enthaltenen Gestagen haben sich Verschiedene etabliert: Dienogest beispielsweise führt dazu, dass es zu einer Verminderung von Endometriose assoziierten Symptomen kommt (ähnlich wie bei der Behandlung mit einem GnRH Agonist) [6].

Viele medikamentöse Therapieoptionen bei Endometriose zielen darauf ab ein hypoöstrogenes Milieu zu schaffen. Hierbei handelt es sich beispielsweise um die Therapie mit GnRH (gonadotropin releasing hormone) Agonisten oder Antagonisten. GnRH Agonisten führen dazu, dass die Gonadotropin Rezeptoren herunterreguliert werden und somit der Körper für Gonadotropine desensibilisiert wird. GnRH Antagonisten führen dazu, dass Gonadotropin Rezeptoren inhibiert werden [6]. Dies bewirkt, dass es bei Patientinnen, welche beispielsweise mit GnRH Agonisten therapiert werden, zu verminderten Unterbauchschmerzen im Vergleich zu Placebos und zu verminderten Schmerzperioden im Vergleich zu keiner Therapie kommt [32]. Obwohl GnRH Agonisten sich als effektiv bei der Behandlung von Endometriose (die Schmerzreduktion und Verkleinerung von endometriotischen Läsionen betreffend) erwiesen haben, darf man die Nebenwirkungen dieser Medikamente nicht vernachlässigen: eine verminderte Knochenmineral Dichte. Deswegen sollten zusätzlich Östrogene oder Gestagene zum Knochenschutz verschrieben werden und die Behandlungsdauer kurz gehalten werden [6].

Gestagene (wie Dienogest) können als Therapie der Endometriose herangezogen werden. Durch die Gabe von Gestagenen kann der Eisprung verhindert und somit eine Amenorrhöe induziert werden, was dazu führt, dass keine Dysmenorrhoe auftritt. Des Weiteren wird ein relatives hypoöstrogenes Milieu erzeugt (durch die verminderte zentrale Ausschüttung von Gonadotropinen aufgrund der Wirkung der Gestagene), was dazu führt, dass es zu keiner Progression der Endometriose kommt und gleichzeitig keine ausgeprägte Verminderung der Knochenmineraldichte auftritt, da trotzdem genügend endogene Östrogene vorhanden sind. Außerdem konnte insbesondere für Dienogest gezeigt werden, dass eine antiinflammatorische und antiangiogenetische Wirkung besteht [33].

Außerdem scheint eine ovulationshemmende Medikation Vorteile bei der Prävention von Endometriomen zu haben. Ovulationen tragen zur Entwicklung von Endometriomen bei, was folgend bedeuten würde, dass eine ovulationshemmende Therapie einen präventiven Effekt hat. Es zeigte sich, dass die postoperative Gabe eines oralen Kontrazeptivums mit einem verminderten Wiederauftreten von Endometriomen assoziiert ist [28].

Die Fertilitätsbehandlung betreffend hat sich bei der alleinigen Behandlung mit den oben genannten Medikamenten gezeigt, dass sie keinen Vorteil, was die Chancen einer Schwangerschaft betreffen, bringen. Während der Behandlung können die Patientinnen nicht schwanger werden und nach dem Absetzen der Medikamente hat sich der nachteilige Effekt von Endometriose auf die Fertilität nicht gebessert bzw. wird der vor der Behandlung bestehende Ausgangszustand schnell wieder erreicht [28].

Die Therapie der Infertilität besteht prinzipiell aus 2 Komponenten: (1) Suppression des Follikelwachstums, wodurch eine Amenorrhöe induziert und die Entwicklung bzw. das Wachstum von Endometrioseherden verhindert wird und (2) Stimulation des Follikelwachstums und Ovulationsauslösung [7].

Ad (1): Unter anderem zeigt eine Meta-Analyse mit 165 Frauen, dass sich durch eine medikamentöse Therapie mit GnRH Agonisten 3-6 Monate vor dem Anwenden von assistierten reproduktiven Maßnahmen eine höhere Schwangerschaftsrate erzielen lässt. Der Mechanismus, welcher hinter dieser erhöhten Schwangerschaftsrate steht, ist noch nicht vollständig geklärt. [19].

Ob eine Medikation vor oder nach einem chirurgischen Vorgehen bei Patientinnen mit Endometriose und Kinderwunsch signifikante Vorteile mit sich bringt, ist noch nicht hinreichend bewiesen. Man ging prinzipiell davon aus, dass eine medikamentöse Therapie vor einer Operation die Entzündungen vermindern und bei der Entfernung von Läsionen helfen

könnte, bzw. eine postoperative Gabe das Wiederauftreten von Endometrioseherden vermindern könnte. Doch konnte weder für die prä- noch postoperative Gabe eines Medikaments ein signifikanter klinischer Effekt in systematischen Reviews gezeigt werden [7].

Ad (2): Für die Stimulation des Follikelwachstums und das Auslösen einer Ovulation wird bei Patientinnen mit Endometriose gerne Clomifencitrat oder Gonadotropine und seit neuesten auch Aromatase Inhibitoren verwendet [7].

1.7.2. Chirurgische Interventionen

Mit der chirurgischen Intervention bei Endometriose werden, je nachdem um welches Erkrankungsstadium es sich handelt, unterschiedliche Ziele verfolgt. Bei einer minimalen/milden Endometriose möchte man mithilfe einer Operation möglichst alle endometriellen Läsionen entfernen. Bei einer moderaten/schweren Endometriose liegt das Behandlungsziel darin, zusätzlich auch die normale Anatomie des Beckens wiederherzustellen, sehr große Endometriome zu entfernen und eine Verbesserung der Ausgangssituation für eine Fruchtbarkeitsbehandlung zu erreichen [7].

Möchte man chirurgisch bei Patientinnen mit Endometriose, welche an Fertilitätsstörungen leiden, vorgehen, sollte dieses frühzeitig in Betracht gezogen werden. Der Vorteil einer chirurgischen Intervention liegt nämlich vor allem darin, dass dadurch die Chancen auf eine natürliche Empfängnis erhöht werden können [19].

Vor einer künstlichen Befruchtung ist die operative Behandlung einer Endometriose nicht unbedingt erforderlich. In verschiedenen Studien wurden unterschiedliche Ergebnisse gefunden: Einerseits zeigen manche Studien bei tief infiltrierender Endometriose ein besseres Outcome der künstlichen Befruchtung, wenn vor dieser eine Operation durchgeführt wurde. Andere Studien ergaben allerdings keine Vorteile bzw. manche berichteten sogar von negativen Auswirkungen einer Operation (wobei diese vor allem aufgrund einer Schädigung des ovariellen Gewebes bei einer Operation von Endometriomen eintritt). Vor allem bei Patientinnen mit bilateralen Endometriomen, verminderter ovarieller Reserve bzw. bei Patientinnen, welche bereits wegen Endometriomen operiert wurden, sollte von einem chirurgischen Vorgehen vor dem Anwenden von ART abgesehen werden.

Klare Indikation für eine operative Sanierung besteht allerdings in folgenden Situationen:

(1) Hydrosalpingen sollten vor dem Anwenden von ART entfernt werden, da sie durch embryotoxische Effekte die Implantationsrate um bis zu 50% vermindern können. (2) Bei starken Schmerzen sollte man eine Operation trotzdem in Betracht ziehen, da Schmerzen an sich die Fertilität negativ beeinflussen können und auch während der Schwangerschaft

eine Verschlechterung dieser auftreten kann. (3) Im Falle von sehr großen Endometriomen, die die Eizellreifung am Ovar behindern oder bei Endometriomen, deren Dignität nicht sicher bestimmt werden kann, sollte eine operative Sanierung und Abklärung erfolgen [19].

1.7.3. Assistierte Reproduktionstechnologien (ART)

Es gibt verschiedene Arten der ART: in-vivo und in-vitro Varianten. Eine in-vivo Vorgehensweise ist beispielsweise die intrauterine Insemination (IUI) und die bekannteste in-vitro die In-vitro-Fertilisation (IVF).

Bei der IVF werden ein, zwei oder im seltenen Fall auch mehrere Embryonen direkt in den Uterus eingebracht. Liegt allerdings eine verminderte Spermienqualität vor oder konnte man mithilfe der IVF keine Erfolge erzielen, wird eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) durchgeführt [7].

Assistierte Reproduktionstechnologien sollten bei Patientinnen mit Endometriose in Betracht gezogen werden, die aufgrund ihrer Erkrankung bereits operiert wurden und anschließend 6-18 Monate versuchten, auf natürliche Weise schwanger zu werden. Ist diese Vorgehensweise ohne Erfolg geblieben, sollte eine ovarielle Suppression mit GnRH Analoga durchgeführt und anschließend mit einer In-vitro-Fertilisation begonnen werden.

Wenn allerdings eine verminderte ovarielle Reserve vorliegt, die Patientin älter als 38 Jahre ist, schon lange Infertilität besteht oder eine natürliche Empfängnis aufgrund des Spermien- oder Tubenstatus nicht möglich ist, sollte man gleich zu ART übergehen [19].

Die Erfolgsraten einer IUI konnten noch nicht hinreichend bewiesen werden. Eine Studie zeigte allerdings, dass diese jedoch prinzipiell höher sind, wenn davor mit Gonadotropinen oder Clomifencitrat eine ovarielle Stimulation durchgeführt wurde [7]. In einer 2017 erschienenen Studie von Pourali et al. [34] zeigte sich außerdem, dass Letrozol eventuell eine gute Alternative zu Clomifencitrat darstellen könnte.

Des Weiteren wird eine IUI typischerweise nicht bei Patientinnen mit einer moderaten/schweren Endometriose durchgeführt [7]. Es gibt Hinweise, dass Fertilitätsraten bei einer minimalen/milden Endometriose verbessert werden können (mit erhaltener physiologischer Anatomie des Beckens), für eine Anwendung bei schwerer Endometriose fehlen diese allerdings. Es sollte auch beachtet werden, dass eine ovarielle Stimulation eventuell zu einer Verschlechterung der Endometriose führen könnte und daher nur unter kontrollierten Bedingungen und nicht öfter als 3-4 Zyklen durchgeführt werden sollte [1].

Die Erfolgsraten der IVF betreffend findet man ebenfalls unterschiedliche Daten: Eine Meta-Analyse zeigte, dass Patientinnen mit Endometriose geringere Erfolgsraten bei der

Behandlung mit IVF haben, als Patientinnen mit Infertilität aufgrund eines Tubenfaktors. Des Weiteren zeigte diese, dass ein fortgeschrittenes Stadium der Endometriose mit viel schlechteren Erfolgsraten assoziiert war [35]. Eine andere Meta-Analyse zeigte, dass bei einer minimalen/milden Endometriose die Lebendgeburtsrate vergleichbar mit anderen Indikationen für eine IVF war. Die Resultate bei einer moderaten/schweren Endometriose waren allerdings ebenfalls schlechter als bei anderen Indikationen für eine IVF [36]. Eine weitere retrospektive Kohortenstudie zeigte für Patientinnen mit Endometriose gleiche und sogar leicht bessere Resultate als bei anderen IVF Indikationen [37].

Ein Erklärungsansatz dafür, dass die Resultate der IVF nicht durchwegs überzeugend sind, könnte sein, dass eine In-vitro-Fertilisation beispielsweise nicht den nachteiligen Effekt der Endometriose auf die Empfänglichkeit des Endometriums bzw. auf die Follikelreifung und vor allem die verminderte Eizellqualität umgehen kann [28].

1.7.4. Alternative Therapiemöglichkeiten

Alternative Ansätze stellen bei Endometriose eine zusätzliche Therapieoption dar. Beispielsweise können mit Hilfe von traditioneller chinesischer Medizin, wie Akupunktur, gute Erfolge erzielt werden. Auch sportliche Betätigung kann zu einer Verbesserung der Schmerzsymptomatik führen (wobei manche Patientinnen auch von einer Verschlechterung der Schmerzen durch Sport berichtet haben). Des Weiteren zeigten große prospektive Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien ein erhöhtes Vorkommen von Endometriose bei Ernährung mit vielen trans-Fettsäuren und ein geringeres Auftreten bei Patientinnen, welche Diäten mit langkettigen Omega 3-Fettsäuren einhielten [6].

1.7.5. Behandlungsschritte bei Infertilität

Man sollte bei Fertilitätsstörungen bei Patientinnen mit Endometriose frühzeitig ein chirurgisches Vorgehen initiieren. Die Entscheidung, ob eine Operation durchgeführt wird, sollte primär nicht vom Stadium der Endometriose, sondern vom Alter der Patientin, der ovariellen Reserve und von zusätzlich vorliegenden Faktoren, welche eine natürliche Empfängnis beeinflussen können (beispielsweise eine verminderte Spermienqualität), abhängen.

Nach der Operation kann für 6-18 Monate versucht werden auf natürliche Weise schwanger zu werden. Falls dies zu keinem Erfolg führt, sollte eine IVF-Behandlung – idealerweise mit einer vorangehenden ovariellen Suppression mit GnRH Analoga- erfolgen [19]. Ausnahmen dieses prinzipiellen Behandlungsschemas wurden bereits beschrieben.

Die folgende Abbildung 5 zeigt den beschriebenen Behandlungsalgorithmus.

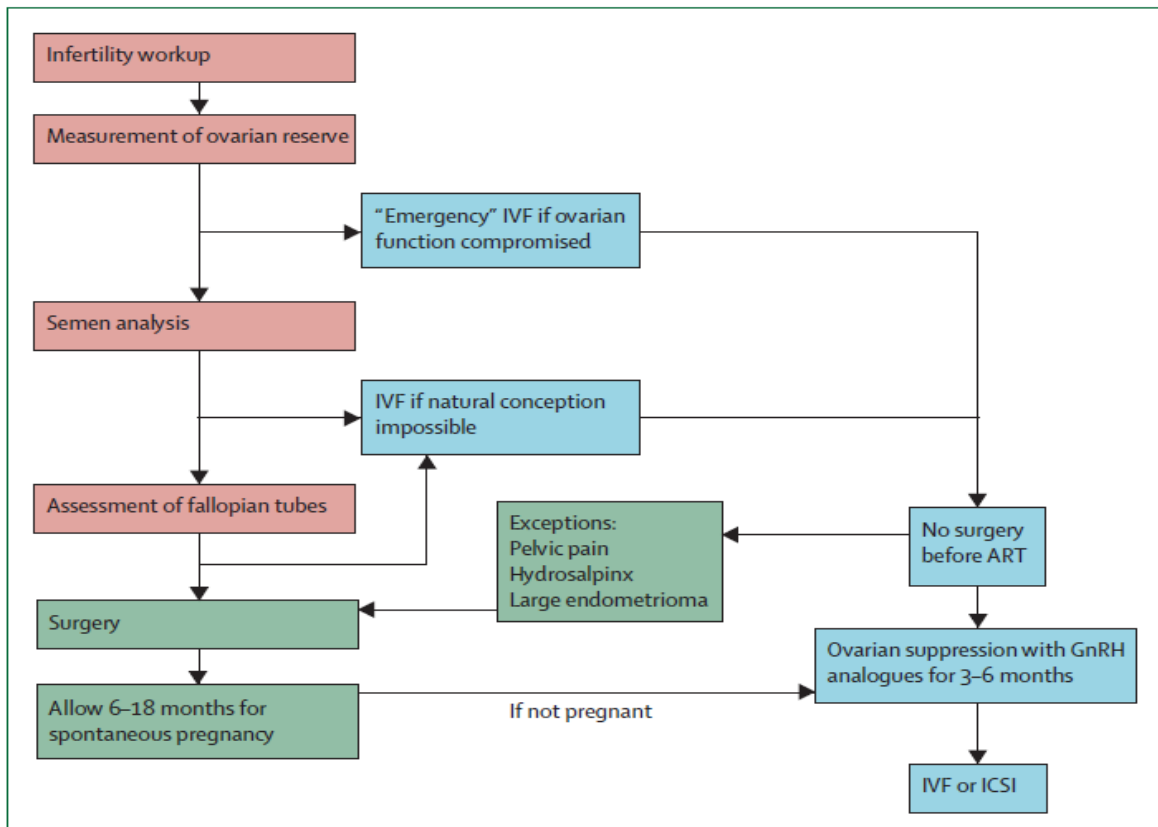


Abbildung 5: Behandlungsalgorithmus [20]

1.8. Nebendiagnosen

Im Zuge dieser Diplomarbeit wurden verschiedenen Arten der Kinderwunschbehandlung bei Patientinnen mit Endometriose erhoben und u.a. bezüglich ihrer Effektivität miteinander verglichen. Viele Patientinnen wiesen allerdings zusätzliche Erkrankungen auf, welche zu Fertilitätsstörungen führen können. Im folgenden Abschnitt werden deren Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit von Frauen erläutert.

1.8.1. Polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS)

Die Pathogenese des PCOS ist noch nicht vollständig geklärt, doch werden verschiedene Ursachen vermutet: (1) Eine erhöhte Östrogenproduktion führt über ein positives Feedback zu einer erhöhten LH-Sekretion und über ein negatives Feedback zu erniedrigten FSH-Spiegeln. Zusätzlich kommen erhöhte Inhibin-Spiegel vor, welche einen erniedrigten FSH-Spiegel weiter verstärken. Dies führt zu einer gestörten Follikelreifung. (2) LH ist dauerhaft erhöht. Dies bedeutet, dass der LH-Peak ausbleibt und somit keine Ovulation stattfindet [38].

Die eben genannten Ursachen führen zu Fertilitätsstörungen bei Patientinnen, welche an einem PCOS leiden.

1.8.2. Tubenfaktor

Im Zuge einer diagnostischen/therapeutischen Laparoskopie aufgrund von Endometriose sollte eine Chromopertubation durchgeführt werden. Hierbei wird Kontrastmittel in das Uteruskavum eingebracht und der Farbaustritt aus den Tubenostien beobachtet. Fehlt dieser ein-oder beidseitig, liegt eine Passagestörung der Tuben vor, was als Tubenfaktor bezeichnet wird. Der sogenannte Tubenfaktor ist häufig mit Endometriose assoziiert.

1.8.3. Male factor Sterilität

Als „Male factor“ werden Ursachen für Sterilität zusammengefasst, welche durch Einschränkungen der Zeugungsfähigkeit des Mannes, die zu Veränderungen im Spermogramm führen, hervorgerufen werden. Ungefähr 20% der Fertilitätsstörungen sind nur auf eine male factor Sterilität und 27% auf Veränderungen, welche sowohl bei der Frau, als auch bei dem Mann zu finden sind, zurückzuführen [39].

1.8.4. Uterus myomatosus

Uterusmyome sind gutartige Tumore, welche aus glatter Muskulatur und bindegewebigen Anteilen bestehen [38]. Ist der Uterus aufgrund von mehreren Uterusmyomen vergrößert spricht man von einem Uterus myomatosus. Myome können zu Sterilität, Infertilität und Schwangerschaftskomplikationen führen. Große intramurale Myome können das Wachstum des Uterus bei schwangeren Frauen behindern, was zu Deformitäten und veränderter Kontraktionsfähigkeit des Uterus führen kann. Des Weiteren behindert eine veränderte Kontraktionsfähigkeit des Uterus auch den Spermien bzw. Embryo Transport. Es kann auch zur Obstruktion des proximalen Tubensegments, Beeinträchtigung bei der Einnistung und zu einer Atrophie des benachbarten Endometriums kommen [40].

1.8.5. Endometriumpolyp

Cervixpolypen sind häufig und entstehen durch eine Hyperplasie der Zervixschleimhaut. Corpuspolypen entstehen durch eine Hyperplasie der Basalis des Endometriums und befinden sich vor allem im Fundus uteri [38]. Der Grund für Fertilitätsstörungen beim Auftreten von Endometriumpolypen könnte daran liegen, dass es durch die Polypen zur Behinderung

des Spermientransportes kommt. Weitere Gründe könnten sein, dass durch die lokale Ausdehnung des Polypen weniger Platz für die Nidation des Embryos zur Verfügung steht, dass es durch den Einfluss von Progesteron zu keinen Veränderungen des Stromas oder der Drüsen des Polypen kommt und dadurch Implantationsstörungen in an den Polypen angrenzenden Regionen resultieren oder dass es durch den Endometriumpolyp zu lokalen Entzündungsreaktionen und somit negativen Auswirkungen auf die Implantation bzw. Entwicklung des Embryos kommt [41].

1.8.6. Uterine Fehlbildungen: Uterusseptum

Bei dem Uterus septus bzw. subseptus kommt es zu einer unvollständigen Verschmelzung der Müller-Gänge. Bei dieser Fehlbildung hat der Uterus äußerlich eine normale Form, doch ein mediales Septum persistiert, was zur Teilung des gesamten Uterus (Uterus septus) oder partiellen Teilung (Uterus subseptus) des Uterus führt [2]. Ein Uterusseptum kann die Ursache für Aborte sein. Des Weiteren sind Uterussepten oft mit Lageanomalien des Fetus assoziiert [38].

2. Material und Methoden

Für diese Arbeit wurde eine retrospektive Studie durchgeführt, welche anschließend mittels beschreibender Statistik aufbereitet wurde.

Das Patientinnenkollektiv, welches für diese Studie ausgewählt wurde, umfasst 82 Patientinnen, die zwischen 2015 und Anfang 2017 an der Universitätsklinik Graz in der Abteilung für Frauenheilkunde aufgrund von Endometriose oder unerfülltem Kinderwunsch in Behandlung waren. Bei den Patientinnen, die vordergründig wegen eines unerfüllten Kinderwunsches in Behandlung waren und in diese retrospektive Studie einfließen, wurde allerdings ebenfalls eine Endometriose (entweder von Ärzten der Universitätsklinik oder von Ärzten eines auswärtigen Krankenhauses) diagnostiziert. Das Hauptaugenmerk bei der Auswahl der Patientinnen lag darauf, ob diese an der Universitätsklinik Graz eine laparoskopische Untersuchung zur Sicherung der Diagnose Endometriose bzw. zum Entfernen von Endometrioseherden durchführen ließen. Dieses Merkmal trifft auf 73 der 82 Patientinnen zu. Die restlichen 9 Patientinnen erhielten in einem auswärtigen Krankenhaus einen operativen Eingriff.

Nach Auswahl der Patientinnen wurde Open Medocs dazu verwendet, um die genaue medizinische Vorgeschichte der einzelnen Patientinnen und die Behandlungen, welche bei ihnen durchgeführt wurden, zu erfassen.

Dabei wurden folgende Daten erhoben:

- an welcher Entität von Endometriose die Patientin erkrankt ist
- welche Symptome durch die Endometriose verursacht werden
- ob eine Operation (zur Diagnosesicherung oder Endometriosesanierung) durchgeführt wurde und wann bzw. wo der Eingriff vorgenommen wurde
- ob eine primäre oder sekundäre Sterilität vorliegt
- ob für die Unfruchtbarkeit der Patientin relevante zusätzliche Diagnosen vorliegen
- welche Art von Behandlung die Patientin erhalten hat
- ob sich die Symptome (beispielsweise Dysmenorrhoe) durch eine operative oder medikamentöse Therapie gebessert haben
- ob bei der Patientin zu irgendeinem Zeitpunkt ab einer Intervention eine Schwangerschaft festgestellt wurde.

Die entsprechende Literaturrecherche für diese Arbeit wurde vor allem mit Hilfe von PubMed durchgeführt und bezieht sich hauptsächlich auf systematische

Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen und unterschiedliche Studien, welche zu diesem Thema durchgeführt wurden.

Folgende Tabelle 1 stellt alle, für diese Arbeit relevanten, erhobenen Daten dar.

Endometriose	Entität	rASRM - Stadium	EN-ZIAN	Symptom
Ja	peritoneal	1		keine
Nein	ovariell	2		Dysmenorrhoe
	DIE (tief infiltrierende Endometriose)	3		Dyspareunie
	Adenomyosis	4		Miktionsbeschwerden
	Endometriom			Defäkationsbeschwerden
				chron.UB-Schmerzen

Datum OP	OP Ort	Sterilität	Gravida	Para
	LKH Graz	kein Kinderwunsch	0	0
	BHB Graz	primäre	1	1
	andere Graz	sekundäre	2	2
	andere STMK		3 oder mehr	3 oder mehr
	sonstige			

weitere Diagnose	Art der Behandlung	Medikament Stimulation	Erfolg Kinderwunsch	Erfolg Beschwerdebesserung
keine	keine Behandlung	HMG (Menopur, Fostimon)	keine Grav.	keine Besserung
Tubenfaktor	zyklisch Gestagene nach OP	rekomb. FSH (Purigon, Gonal F)	biochemische SS	Besserung nach OP
PCO	Stimulation+VZO (Verkehr zum Optimum)	Clomifen	klinische SS	Besserung nach Med.
male factor	Stimulation+IUI (Intrauterine Insemination)	andere	extrauterine SS	
Uterus myomatosus	IVF/ICSI (In-vitro-Fertilisation, Intrazytoplasmatische Spermieninjektion)		Abort	
Corpus/ Cervixpolyp	Pille		Lebendgeburt	
Uterusseptum				

Tabelle 1: Datenerhebung

3. Ergebnisse

Im Zuge dieser Diplomarbeit wurden die Daten von 82 Patientinnen erhoben. Das durchschnittliche Alter der Frauen betrug 33,5 Jahre, wobei die jüngste Patientin 24 und die älteste 45 Jahre alt war.

Bei 46/82 (56,10%) Patientinnen bestand eine primäre Sterilität und bei 25/82 (30,49%) eine sekundäre Sterilität. Bei 11 der 82 (13,41%) Patientinnen bestand kein aktueller Kinderwunsch. 15/25 (60%) Patientinnen mit sekundärer Sterilität waren einmal schwanger, bevor sie zur Behandlung an die Abteilung für Frauenheilkunde der Universitätsklinik Graz aufgenommen wurden. 6/25 (24%) der Patientinnen mit sekundärer Sterilität waren 2mal und 4/25 (16%) 3mal oder öfter schwanger. Des Weiteren wurde bei den Patientinnen mit sekundärer Sterilität erhoben, ob deren Gravidität zu einer Lebendgeburt oder zu einem Abort führte. Da manche Patientinnen allerdings öfters schwanger waren, bezieht sich die Berechnungsgrundlage dafür nicht auf die 25 Frauen mit sekundärer Sterilität, sondern auf insgesamt 39 erhobene Schwangerschaften. Von diesen Schwangerschaften führten 15/39, d.h. 38,46%, zu einer Lebendgeburt und 24/39, d.h. 61,54%, zu einem Abort.

3.1. Entität

In den folgenden Abschnitten werden die unterschiedlichen Entitäten der Endometriose, die von den Patientinnen beschriebenen Symptome, die Nebendiagnosen, die Arten der durchgeführten Behandlungen, sowie die Erfolge der Kinderwunschbehandlung, mit Hilfe beschreibender Statistik näher erläutert.

Im Zuge diese Arbeit wurden 5 unterschiedliche Ausprägungsarten der Endometriose erhoben. Da bei einer Patientin oft mehrere Entitäten gleichzeitig auftreten können, wurden die folgenden Zahlen nicht auf Basis der 82 Patientinnen berechnet, sondern auf Basis der insgesamt aufgetretenen 105 Erkrankungen. Bei 61/105 Erkrankungen wurde eine peritoneale Endometriose festgestellt. Bei 22/105 Erkrankungen wurde ovarielle Endometriose gefunden, während bei 10/105 eine tief infiltrierende Endometriose diagnostiziert wurde. Des Weiteren wurde bei 12/105 Fällen Adenomyosis festgestellt.

Abbildung 6 zeigt die Verteilung der 105 Erkrankungsentitäten bei 82 Frauen.

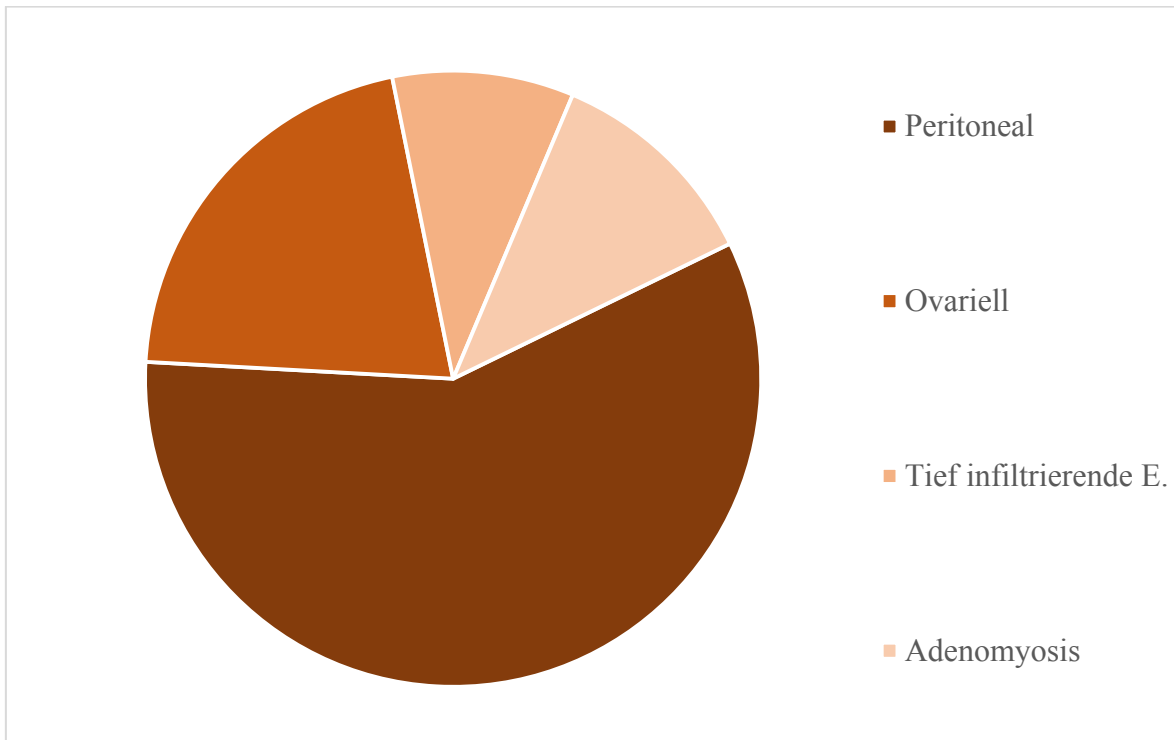


Abbildung 6: Verteilung der Endometriose Entitäten

Bei 43/82 Frauen wurde die peritoneale und ovarielle Endometriose entsprechend der Einteilung nach der American Society for Reproductive Medicine (rASRM-Score) vorgenommen. Das Stadium 1 wurde bei 10/43 (23,26%), das Stadium 2 bei 24/43 (55,81%) und das Stadium 3 bei 9/43 (20,93%) Patientinnen diagnostiziert. Das Stadium 4 wurde bei keiner Patientin in dieser Population festgestellt.

Die folgende Abbildung 7 zeigt die Stadieneinteilung, die mit Hilfe des rASRM Scores bei 43 diagnostizierten peritonealen/ovariellen Endometriosen vorgenommen wurde.

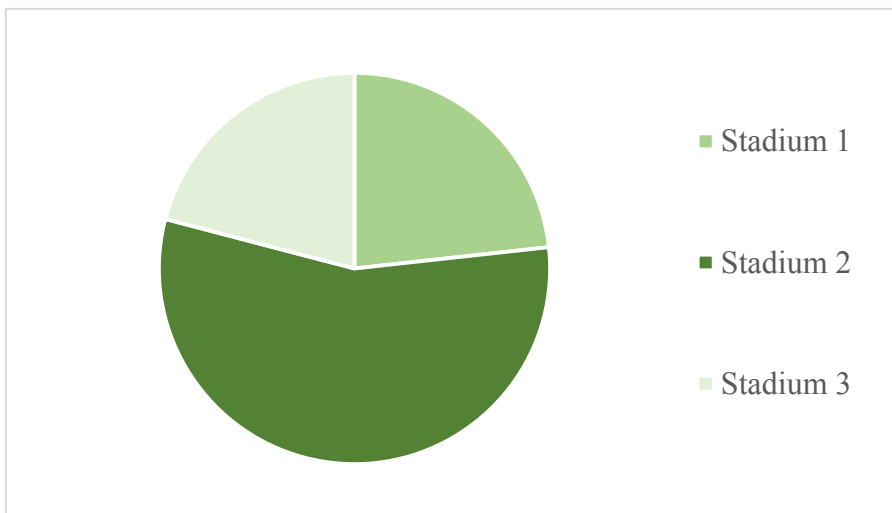


Abbildung 7: Einteilung nach rASRM Score

Die tief infiltrierende Endometriose wurde bei 8 Patientinnen mit Hilfe der ENZIAN-Klassifikation näher beschrieben. Bei 4 Patientinnen wurde das Stadium A0B1C0, bei 2 das Stadium A0B2C0 und bei jeweils einer Frau, das Stadium A0B0C2 bzw. das Stadium A1B1C0 angegeben.

Der EFI wurde in der untersuchten Population nicht angewandt.

3.2. Symptome

Für diese Arbeit wurden 5 typischerweise mit Endometriose assoziierte Symptome, die zusätzlich zur Infertilität bestanden, erhoben: Dysmenorrhoe, tiefe Dyspareunie, chronische Unterbauchschmerzen sowie Miktions- und Defäkationsbeschwerden. 63/82 (76,83%) der Patientinnen gaben an, dass sie eine oder mehrere der oben beschriebenen Symptome bei sich selbst beobachtet haben. Die restlichen 19/82 (23,17%) Patientinnen gaben keine spezifischen Symptome an.

Die folgende Abbildung 8 zeigt die Anzahl der 82 Patientinnen, welche eines der oben beschriebenen Symptome bzw. keine Symptome angaben.

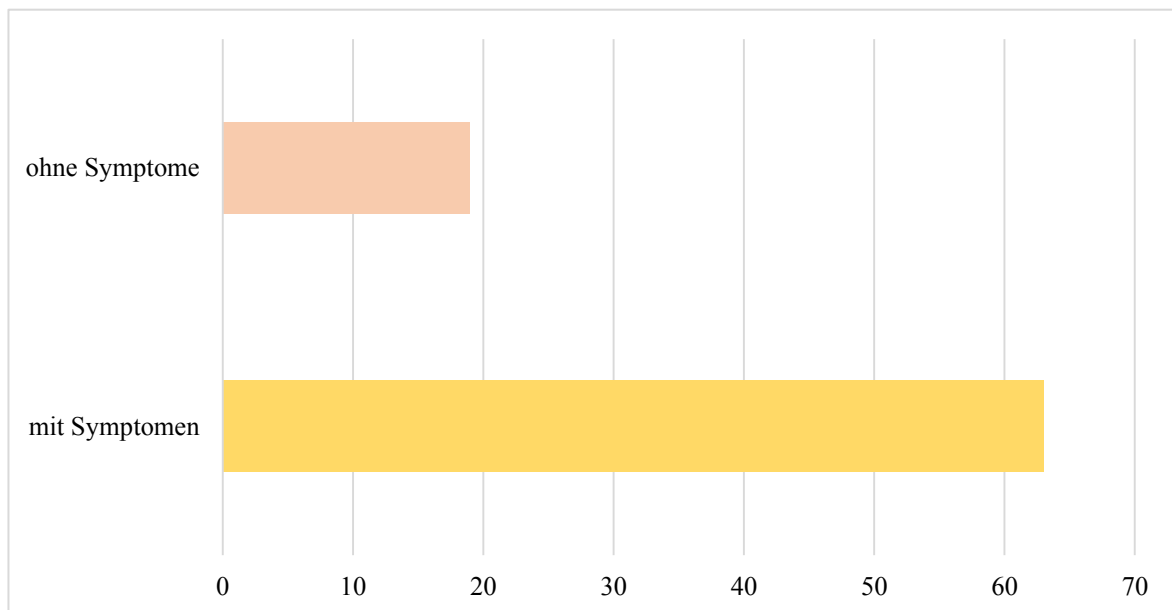


Abbildung 8: Patientinnen mit/ohne Symptome

Da hier wiederum bei vielen Patientinnen mehrere Symptome gleichzeitig auftraten, basieren die folgenden Berechnungen nicht auf den 63 Patientinnen, welche Symptome geschildert haben, sondern auf insgesamt 105 angegebenen Symptomen. Die meisten von den Patientinnen empfundenen Symptome bezogen sich auf Schmerzen während oder kurz vor der Regelblutung (57,14%), danach folgten Schmerzen beim Geschlechtsverkehr

(20%), dann chronische Unterbauchschmerzen (16,19%) und zuletzt Defäkationsbeschwerden (5,71%) und Miktionsbeschwerden (0,95%).

Abbildung 9 stellt die Verteilung der 105 angegebenen Symptome auf die oben genannten 5 erhobenen Beschwerdemuster dar.

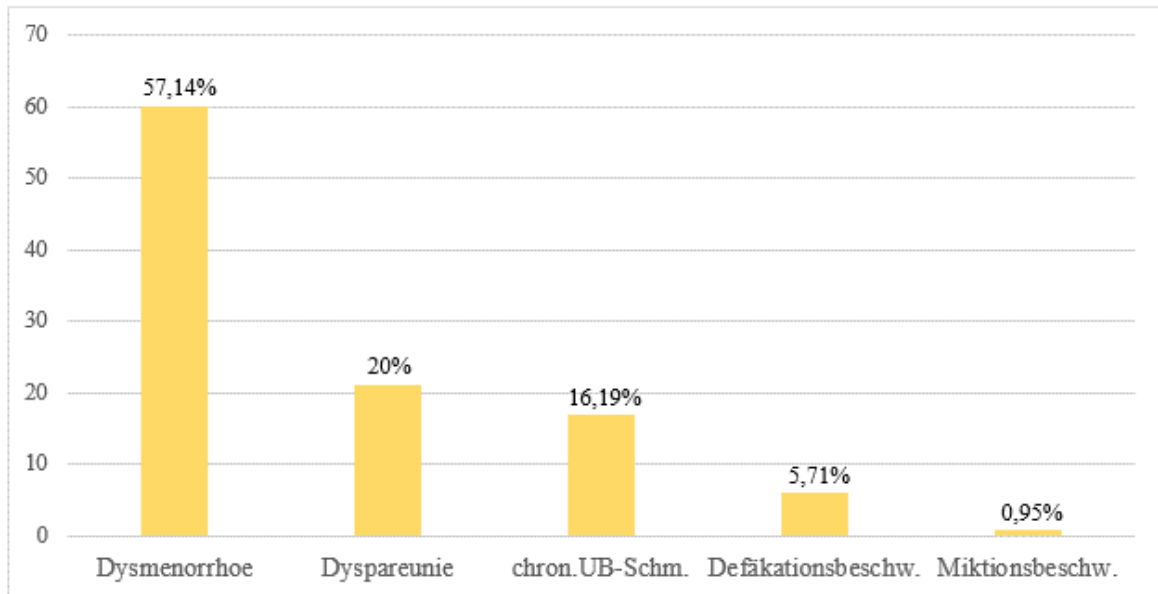


Abbildung 9: Verteilung der angegebenen Symptome auf 5 Beschwerdemuster

3.3. Nebendiagnosen

Viele der 82 Patientinnen hatten zusätzlich zur Endometriose andere Erkrankungen, die sich negativ auf die Fruchtbarkeit dieser auswirken können. In diesem Abschnitt werden die entsprechenden Nebendiagnosen näher beschrieben.

Im Zuge dieser Arbeit wurden alle, für die Unfruchtbarkeit der Patientinnen ausschlaggebenden zusätzlichen Erkrankungen erfasst. Dabei handelt es sich um das Polyzystische Ovar- Syndrom (PCOS), Uterus myomatosus, Endometriumpolypen, uterine Fehlbildungen wie Uterus septus und subseptus und Störungen der Durchgängigkeit der Tuben, den sogenannten Tubenfaktor. Ein weiterer Einflussfaktor für die Sterilität eines Paares ist der sogenannte „male factor“, welcher Einschränkungen der Zeugungsfähigkeit eines Mannes durch Veränderungen im Spermogramm beschreibt. Etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen, 43/82 (52,44%), wies eine oder mehrere der oben beschriebenen Nebendiagnosen auf. Da hier wiederum mehrere Erkrankungen gleichzeitig auftraten, beziehen sich die folgenden Werte auf die insgesamt 59 festgestellten Nebendiagnosen. 26/59 (44,07%) der Nebendiagnosen, welche zusätzlich zur Endometriose vorkamen, traten in Form einer verminderten Durchgängigkeit einer oder beider Tuben auf, 12/59

(20,34%) in Form eines Uterus myomatosus, 7/59 (11,86%) entfielen auf einen Endometriumpolyp, jeweils 5/59 (8,47%) auf ein PCOS bzw. male factor Sterilität und 4/59 (6,78%) traten in der Form einer uterinen Fehlbildung auf. Wie sich diese Nebendiagnosen auf den Erfolg der Kinderwunschbehandlung auswirkten, wird im unten angeführten Unterkapitel erläutert.

Abbildung 10 zeigt die Verteilung der 59 angegebenen zusätzlichen Erkrankungen auf die beschriebenen 6 assoziierten Nebendiagnosen.

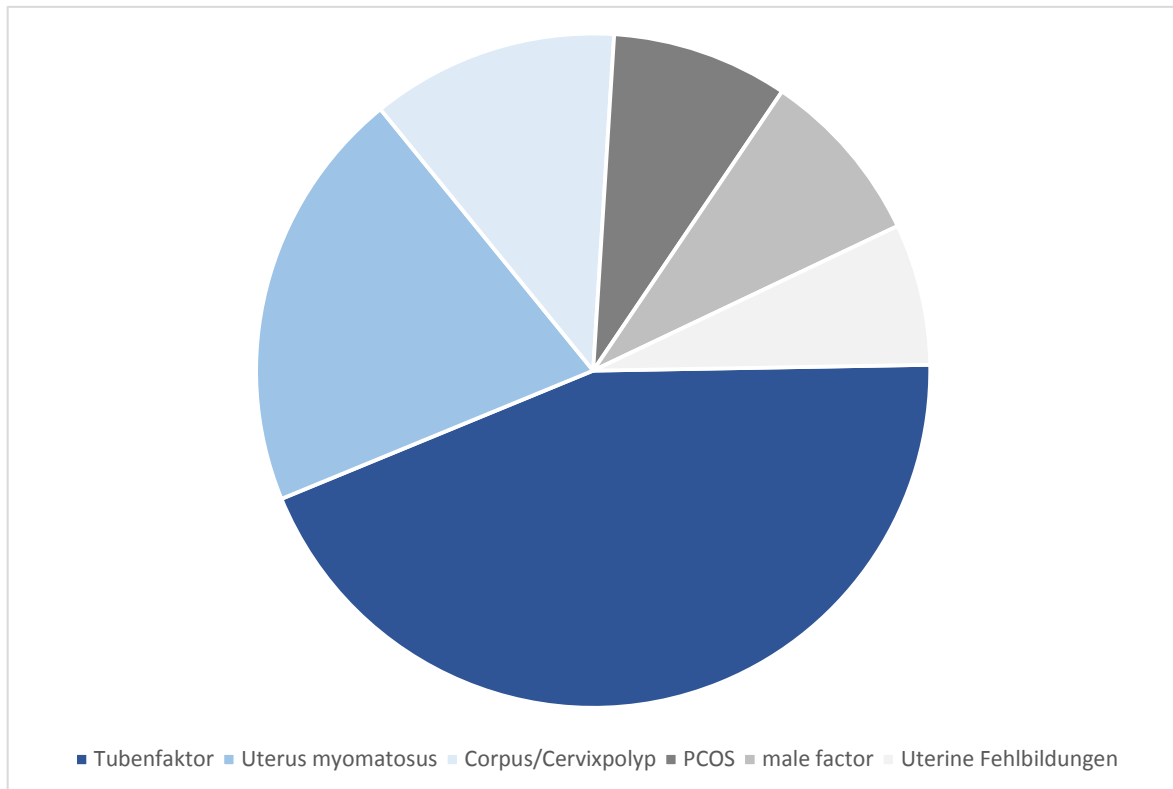


Abbildung 10: Verteilung der assoziierten Nebendiagnosen

3.4. Art der Behandlung

Dieser Abschnitt beschäftigt sich mit der Auswertung der verschiedenen Behandlungsarten. Dabei handelt es sich um die Laparoskopie, welche zur Diagnosesicherung einer Endometriose und zum Entfernen von Endometrioseherden verwendet wird. In einigen Fällen, wenn keine zusätzlichen fertilitätsvermindernden Faktoren vorlagen, wurde die Gabe eines zyklischen Gestagens nach einer Operation veranlasst, um eine bessere Symptomkontrolle und Endometriose-Rezidivprophylaxe zu erzielen. Des Weiteren handelt es sich dabei um die verschiedenen Kinderwunschbehandlungen: Eine Gruppe der Frauen wurde mit Hilfe einer laparoskopischen Endometriosesanierung alleinig, oder zusätzlich mit einer

Stimulation+VZO (Verkehr zum Optimum) oder Stimulation+IUI (intrauterine Insemination) behandelt. In einer weiteren Gruppe von Frauen erfolgte eine Behandlung mittels IVF/ICSI (In-vitro-Fertilisation/ intrazytoplasmatische Spermieninjektion) alleinig oder in Kombination mit einer laparoskopischen Endometriosesanierung unmittelbar vor der IVF-Behandlung.

Insgesamt wurden bei den 82 Patientinnen 209 Behandlungen durchgeführt. 95/209 (45,45%) davon waren operative Eingriffe, 15/209 (7,18%) wurden mit Hilfe von zyklischen Gestagenen postoperativ, 14/209 (6,70%) mit Hilfe der Kurzzeiteinnahme einer Pille, 29/209 (13,88%) als Stimulation+ VZO, 8/209 (3,83%) als Stimulation+ IUI und 48/209 (22,97%) wurden in Form einer IVF/ICSI durchgeführt. Bei den 95 durchgeführten laparoskopischen Eingriffen wurde bei 84/95 (88,42%) eine Endometriosesanierung durchgeführt, bei den restlichen 11/95 (11,58%) wurde der laparoskopische Eingriff aus anderen Gründen wie beispielsweise einer Myomenukleation vorgenommen.

Folgende Abbildung 11 zeigt die Häufigkeit, mit welcher die einzelnen Behandlungen bei 82 Patientinnen durchgeführt wurden.

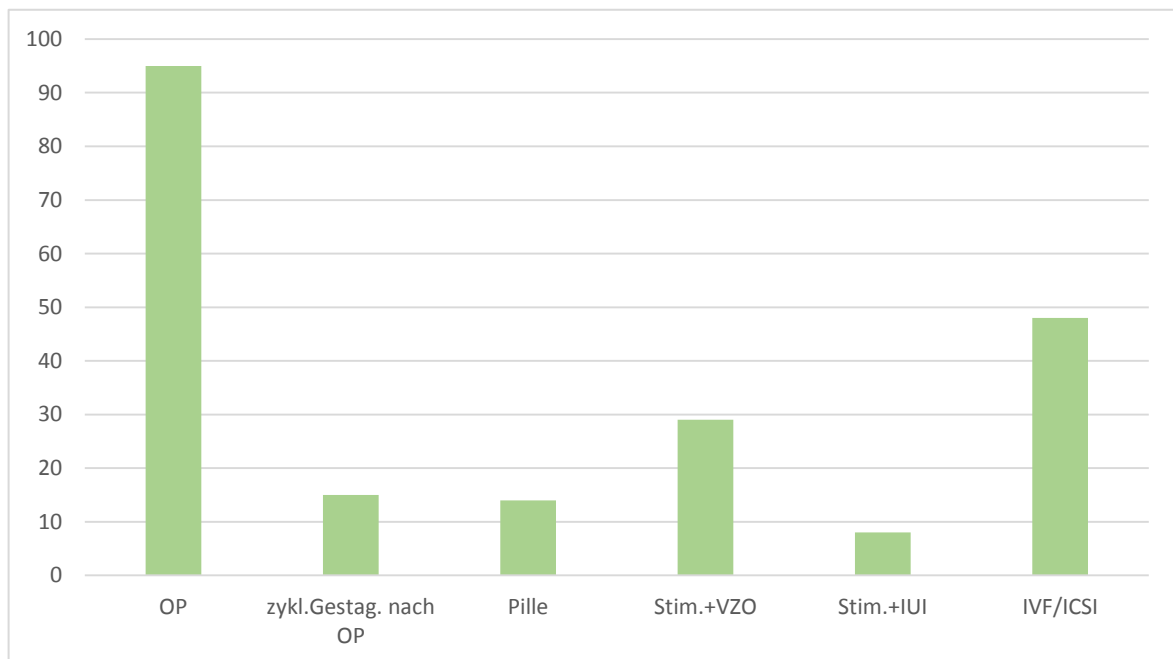


Abbildung 11: Häufigkeit der durchgeführten Behandlungen bei 82 Patientinnen

Bei 29 Frauen wurde nach dem operativen Eingriff eine Stimulation mit VZO durchgeführt. 25/29 (86,21%) erhielten hierfür Clomifen und jeweils 2/29 (6,9%) entweder rekombinantes FSH (Follikelstimulierendes Hormon) oder HMG (humanes Menopausengonadotropin).

Bei den insgesamt 48 durchgeführten IVF/ICSI Behandlungen, wurden 23/48 (47,92%) mit Hilfe von rekombinantem FSH, 14/48 (29,17%) mit HMG, 5/48 (10,42%) mit einer Kombination aus rekombinanten FSH und HMG, 1/48 (2,08%) mit rekombinantem FSH und einem anderem nicht angeführten Medikament und 5/48 (10,42%) mit anderen Medikamenten durchgeführt.

Auf den Zusammenhang zwischen der Anwendung der unterschiedlichen Kinderwunschbehandlungen und dem Erfolg dieser wird im folgenden Unterkapitel näher eingegangen.

3.5. Erfolg der Kinderwunschbehandlung

Bei 11 der 82 Patientinnen bestand kein Kinderwunsch. Daher beziehen sich die folgenden Berechnungen auf die restlichen 71 Patientinnen, die mit dem Wunsch einer Behandlung ihrer Fertilitätsstörung versorgt wurden. 30/71 (42,25%) Frauen wurden schwanger. Bei 27/71 Patientinnen kam es nach einer Behandlung im Beobachtungszeitraum zu einer Schwangerschaft, bei drei Frauen kam es zu jeweils zwei Schwangerschaften (zwei Frühaborte mit anschließender klinischer Schwangerschaft bzw. Lebendgeburt und zwei biochemischen Schwangerschaften).

Bei insgesamt 33 Schwangerschaften, kam es bei 1/33 (3,03%) zu einer extrauterinen bzw. bei 2/33 (6,06%) zu einer biochemischen Schwangerschaft. Bei 5/33 Schwangerschaften, also 15,15%, kam es zu einem Abort, bei 6/33 (18,18%) zu einer klinischen Schwangerschaft und bei 19/33, dem entsprechen 57,58% aller Schwangerschaften, kam es im Beobachtungszeitraum zur Geburt eines gesunden Kindes.

Abbildung 12 zeigt die Verteilung der 5 beschriebenen unterschiedlichen Schwangerschaftsergebnisse.

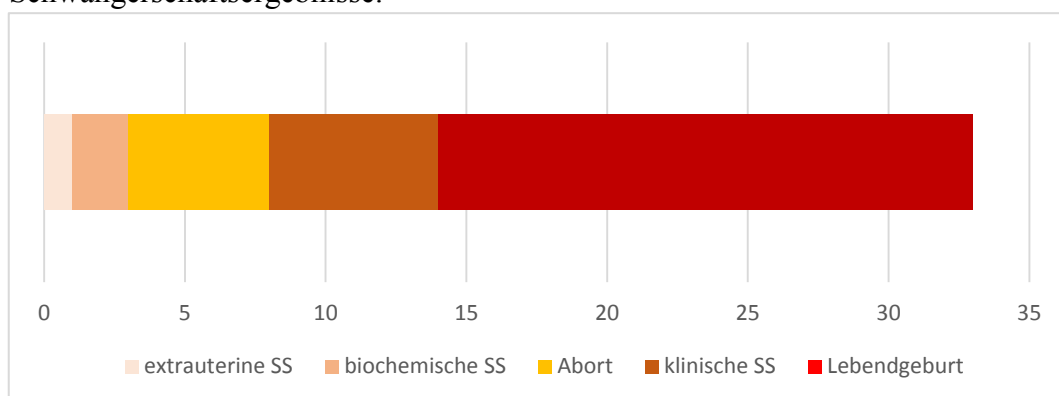


Abbildung 12: Verteilung der Schwangerschaftsergebnisse

Bei den 71 Patientinnen, welche eine Behandlung aufgrund von unerfülltem Kinderwunsch in Anspruch nahmen, wurden insgesamt 195 Behandlungen durchgeführt. 84/195 (43,08%) Behandlungen bestanden aus einem laparoskopischen Eingriff, 15/195 (7,69%) beinhalteten die Gabe eines post-operativen Gestagens, 11/195 (5,64%) bestanden aus der Kurzzeiteinnahme eines Pillenpräparats, 29/195 (14,87%) Behandlungen fanden in Form einer Stimulation+ VZO und 8/195 (4,1%) in Form einer IUI statt. Insgesamt wurden bei diesen 71 Patientinnen 48/195 (24,62%) In-vitro-Fertilisationen vorgenommen und.

Folgende Abbildung 13 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Behandlungen bei den 71 Patientinnen mit Kinderwunsch.

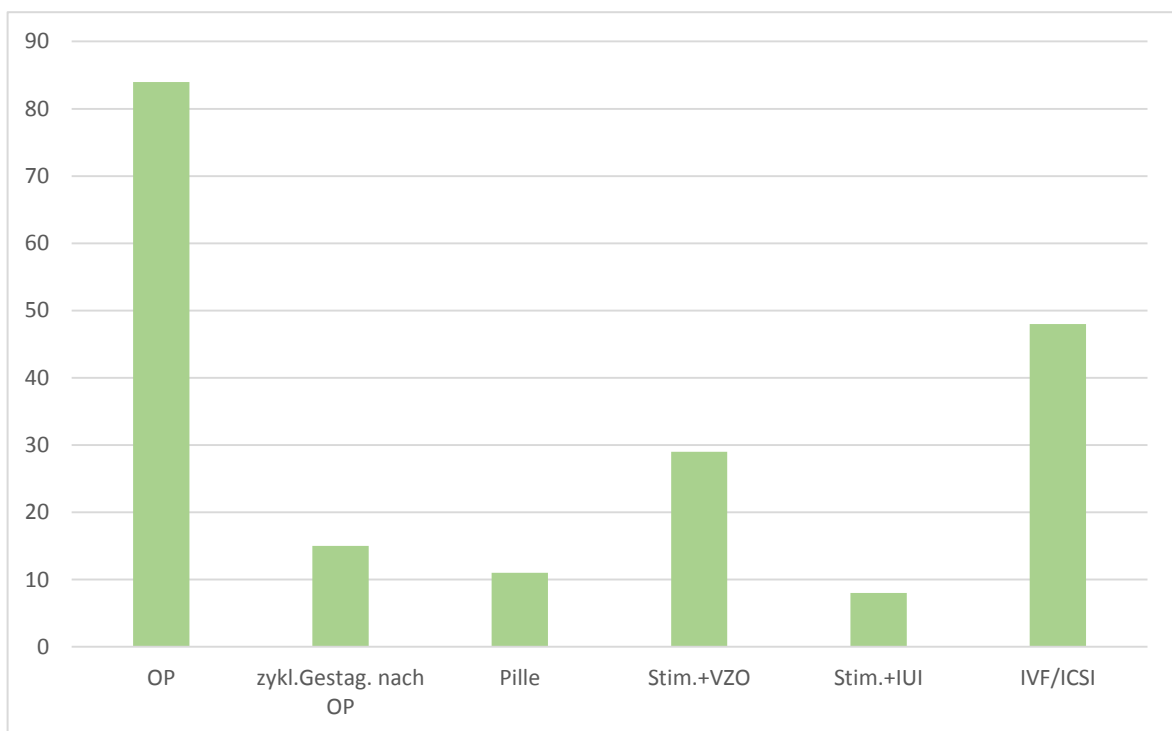


Abbildung 13: Häufigkeit der Behandlungen bei 71 Patientinnen mit Kinderwunsch

Bei 30 Patientinnen wurden eine oder mehrere Schwangerschaften im Beobachtungszeitraum erzielt.

9/30 (30%) dieser Frauen wurden mit konservativen Maßnahmen und 21/30 (70%) mit der Hilfe einer IVF schwanger.

(1) Patientinnen, die mithilfe konservativer Maßnahmen schwanger wurden:

Jeweils 3/9 (33,33%) Frauen wurden durch eine laparoskopische Endometriosesanierung bzw. durch eine laparoskopische Endometriosesanierung und anschließender Stimulation mit Clomifen und Verkehr zum Optimum

schwanger. Bei 2/9 (22,22%) Frauen wurde eine Schwangerschaft durch eine Endometriosesanierung und zyklische Gabe eines Gestagens erzielt und 1/9 (11,11%) Frau wurde nach Endometriosesanierung und daran anschließender kurzzeitiger Einnahme eines Pillenpräparats schwanger.

(2) Patientinnen, die mit Hilfe einer IVF schwanger wurden:

21/30 (70%) Frauen wurden schlussendlich mit Hilfe einer In-vitro-Fertilisation schwanger, wobei einige Frauen zuvor andere Kinderwunschbehandlungen erhielten.

11/21 (52,38%) Frauen erhielten vor einer IVF eine laparoskopische Endometriosesanierung und wurden danach direkt mithilfe einer IVF schwanger.

5/21 (23,81%) erhielten vor der IVF eine Endometriosesanierung und eine Stimulation +VZO, 2/21 (9,52%) erhielten ein zwischenzeitliches Pillenpräparat und jeweils 1/21 (4,76%) Patientin erhielt vor der IVF eine Endometriosesanierung und zwischenzeitlich postoperative Gestagene, bzw. eine Endometriosesanierung, zwischenzeitlich postoperative Gestagene und eine Stimulation +VZO bzw. eine Endometriosesanierung, Stimulation +VZO und eine IUI.

Bei den 21 Patientinnen, die eine IVF erhielten und schwanger wurden, wurde bei 6/21 ein rASRM Stadium 1 oder 2 vergeben, bei 5/21 ein rASRM Stadium 3 oder 4 und bei 10/21 wurde kein rASRM Stadium dokumentiert.

Im Beobachtungszeitraum trat bei 7 Patientinnen, welche eine IVF erhielten, keine Schwangerschaft ein. Bei diesen wurde bei 4/7 ein rASRM Stadium 1 oder 2 und bei 3/7 kein rASRM Stadium im Rahmen der Operation dokumentiert.

Bei 71 Frauen, die aufgrund von Fertilitätsstörungen behandelt wurden, wurde bei 28/71 eine IVF durchgeführt, wobei bei 21/28 (75%) anschließend eine Schwangerschaft festgestellt wurde.

Von den 28 Frauen, die eine IVF/ICSI Behandlung erhalten haben, wurden bei 16/28 (57,14%) ein, bei 7/28 (25%) zwei, bei 3/28 (10,71%) drei beziehungsweise bei 2/28 (7,14%) vier Behandlungszyklen im angegebenen Beobachtungszeitraum durchgeführt.

Von 16 Patientinnen, die einen IVF Zyklus erhielten, wurden 13/16, also 81,25%, schwanger. 4/7 (57,14%) Patientinnen mit insgesamt zwei IVF-Zyklen wurden schwanger.

Von den Patientinnen, die drei IVF- Zyklen erhielten, wurden 3/3 (100%) schwanger und 1/2 (50%) Patientin wurde nach dem vierten IVF-Zyklus schwanger.

Wie oben beschrieben, wurde bei 28 Frauen eine IVF durchgeführt. Von diesen wurden 21/28 (75%) schwanger.

Von allen anderen 43 Patientinnen (die niemals im Laufe ihrer Behandlung eine IVF erhielten) wurden 9/43 (20,93%) schwanger.

Die folgende Abbildung 14 zeigt die Erfolgsraten (wie viel Prozent der behandelten Patientinnen mit Hilfe dieser Methode schwanger wurden) der unterschiedlichen Kinderwunschbehandlungen bei 71 Patientinnen mit Kinderwunsch.

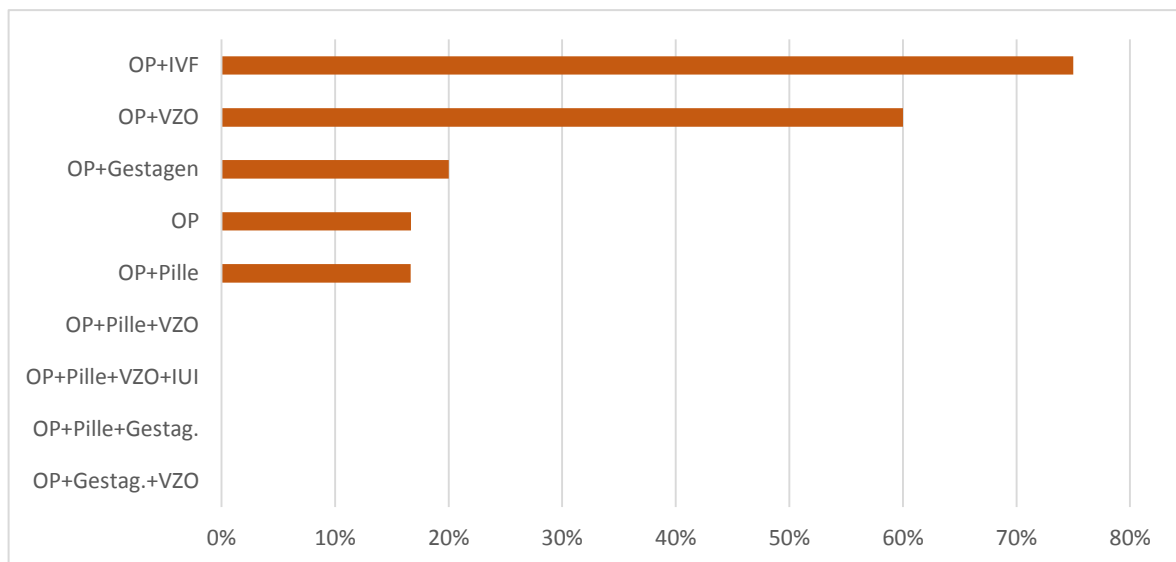


Abbildung 14: Erfolgsrate der Kinderwunschbehandlungen

Insgesamt wurden 29 Patientinnen, die keine weiteren fertilitätsvermindernden Erkrankungen aufwiesen, aufgrund ihres unerfüllten Kinderwunsches behandelt. Von diesen wurden 9/29, also 31,03% schwanger. Von den 42 Patientinnen, die an zusätzlichen Erkrankungen, die zu Unfruchtbarkeit führen können, litten, wurden 21/42, also 50% schwanger.

Folgende Abbildung 15 zeigt die Schwangerschaftsraten bei Patientinnen mit/ohne Nebendiagnosen.

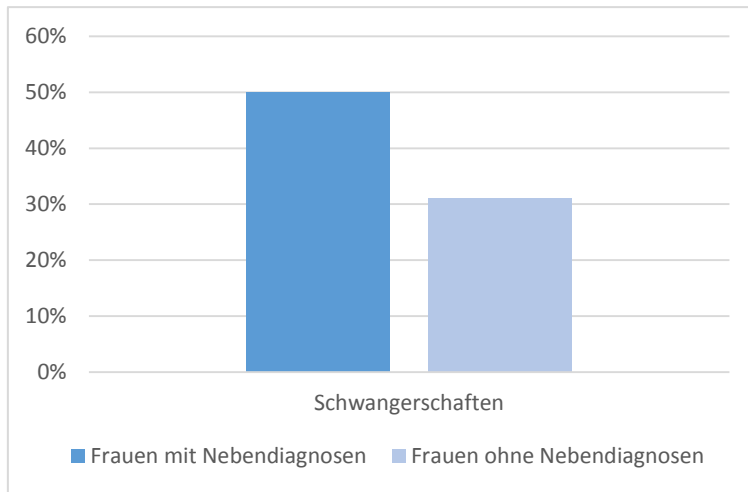


Abbildung 15: Schwangerschaftsrate bei Frauen mit/ohne Nebendiagnosen

4. Diskussion

4.1. Symptome

Zu 30-40% ist Endometriose mit Unterbauchschmerzen assoziiert [2]. Bei den in dieser Arbeit erhobenen Patientinnen litten allerdings nur 16,19% der Frauen an Unterbauchschmerzen. Ein Grund für diesen Unterschied könnte sein, dass die meisten Patientinnen (71/82) aufgrund von unerfülltem Kinderwunsch behandelt wurden. Für diese Frauen stand deren Infertilität im Vordergrund. Symptome wurden deshalb höchstwahrscheinlich nicht so stark empfunden bzw. als irrelevanter angesehen, als dies bei Patientinnen mit Endometriose ohne Kinderwunsch der Fall ist.

Ein weiterer Grund für die Diskrepanz in der Häufigkeit, mit welcher Unterbauchschmerzen angegeben wurden, könnte darin liegen, dass viele Frauen Unterbauchschmerzen eventuell als nicht besorgniserregend empfinden und dieses Symptom daher seltener angegeben wird (wenn in der Anamnese nicht explizit danach gefragt wird).

4.2. Entität

Endometriose ist zu 50% an den Ovarien lokalisiert [2]. Im Zuge dieser Arbeit wurden allerdings nur 22/105 (20,95%) der Erkrankungsmuster als ovarielle Endometriose diagnostiziert. Dieser Unterschied zeigt exemplarisch, dass, wie in Kapitel 1.6. Endometriose und Infertilität-Ursachen beschrieben, die superfizielle peritoneale Endometriose häufiger mit Infertilität assoziiert ist, als beispielsweise Endometriome. Daher wurde eine ovarielle Endometriose bei dem in diese Arbeit untersuchten Patientinnenkollektiv nicht so häufig diagnostiziert wie in der Literatur beschrieben.

4.3. Laparoskopische Endometriosesanierung als Therapieoption bei milder und minimaler Endometriose

Wie unter Kapitel 3.5. Erfolg Kinderwunschbehandlung beschrieben, wurden 9/30 (30%) Patientinnen ohne eine IVF schwanger. Von diesen wurden 3/9 (33,33%) Frauen durch eine laparoskopische Endometriosesanierung, ohne weitere Behandlungen, schwanger. Auch wenn diese Zahl niedrig erscheint, sollte beachtet werden, dass bei Patientinnen unter 38 Jahren, bei denen keine Verminderung der ovariellen Reserve festgestellt wurde und die

erst seit kurzer Zeit versuchen schwanger zu werden, diese Option auf jeden Fall in Betracht gezogen werden sollte. Versucht das Paar nach der laparoskopischen Endometriosesanierung für 6-18 Monate auf natürliche Weise eine Schwangerschaft zu erreichen hat dies mehrere Vorteile:

1. Wie in Kapitel 1.7.2. Chirurgische Interventionen beschrieben, liegt der Vorteil eines chirurgischen Vorgehens vor allem darin, dass die Chancen auf eine natürliche Empfängnis erhöht werden können wenn die peritonealen Endometrioseherde vollständig entfernt werden. Hierdurch können die proinflammatorischen Veränderungen in der Peritonealflüssigkeit reduziert und damit die Störung der Interaktion zwischen Spermium und Oozyte in der Tube aufgehoben werden.
2. Durch eine Operation kann eine Schmerzreduktion erzielt werden. Dies kann zur Folge haben, dass unter anderem bei vorbestehender Dyspareunie durch die Schmerzlinderung die Chancen für eine natürliche Konzeption steigen.
3. Der Patientin kann eine Behandlung mit Medikamenten, die mitunter schwere Nebenwirkungen hervorrufen können, eventuell erspart bleiben.
4. Besteht für ein Paar Kinderwunsch und ist dieser nicht gleich zu realisieren, kann dies zu psychischem Stress führen. Stress kann sich negativ auf die Fruchtbarkeit der Patientin auswirken, da dieser zur Ovarialinsuffizienz und somit Fruchtbarkeitsstörungen führen kann. Eine Distanzierung vom Krankenhaus und von der permanenten Beschäftigung mit dem Thema Schwangerschaft könnten zur Stressreduktion beitragen [2].

4.4. Stimulation und Intrauterine Insemination

Bei 71 Patientinnen bestand Kinderwunsch und nur bei 4/71 Patientinnen wurde eine IUI durchgeführt, wobei bei keiner Patientin aufgrund der IUI eine Schwangerschaft erreicht wurde.

Diese geringe Rate an durchgeführten intrauterinen Inseminationen und auch die geringe Erfolgsrate dieser spiegeln die Ergebnisse der Literatur wieder. Wie in Kapitel 1.7.3. Assistierte Reproduktionstechnologien beschrieben, konnte die Effektivität einer IUI noch nicht hinreichend bewiesen werden, doch liegen deren Erfolgsraten prinzipiell höher, wenn vor deren Anwendung eine ovarielle Stimulation durchgeführt wird (was bei den in dieser Arbeit erhobenen Patientinnen immer der Fall war). Prinzipiell sollte eine IUI nur Patientinnen mit einer minimalen/milden Endometriose angeboten werden. Auch dies trifft auf die in dieser Arbeit beschriebenen Patientinnen zu, da alle 4 Frauen an einer

peritonealen Endometriose rASRM Stadium 2 litten. Bei einer Patientin wurde zusätzlich eine Adenomyosis und eine DIE diagnostiziert.

4.5. In-vitro-Fertilisation/Intrazytoplasmatische Spermieninjektion

Mithilfe von IVF/ICSI wurden sehr gute Schwangerschaftsraten erzielt. 21/28 (75%) Patientinnen, die im Laufe ihrer Behandlung eine IVF/ICSI erhielten, wurden schwanger. Im Gegensatz dazu wurde bei 9/43 Patientinnen, also 20,93%, ohne die Hilfe einer IVF/ICSI eine Schwangerschaft erzielt.

Im Gegensatz zur Literatur spielt es bei den erhobenen Patientinnen nahezu keine Rolle welches rASRM Stadium bei ihnen festgestellt wurde. Wie in Kapitel 1.7.3. Assistierte Reproduktionstechnologien beschrieben, werden bei Patientinnen mit einer moderaten/schweren Endometriose geringere Schwangerschaftsraten erreicht als bei Patientinnen mit einer minimale/milden Endometriose. Bei den für diese Arbeit erhobenen Patientinnen wurde bei 6/21 Patientinnen, die mithilfe von IVF/ICSI schwanger wurden, ein rASRM Stadium 1 oder 2 vergeben und bei 5/21 ein Stadium 3 oder 4 (bei 10/21 Patientinnen konnte nachträglich kein rASRM Stadium zugeordnet werden). Bei 4/7 Patientinnen, die eine IVF erhielten, aber nicht schwanger wurden, wurde ein rASRM Stadium 1 oder 2 vergeben (und bei 3/7 wurde kein rASRM Stadium erhoben).

Dies bedeutet, dass es bei den erhobenen Patientinnen keine Rolle für das Outcome der IVF/ICSI spielte, an welchem Schweregrad einer Endometriose sie litten. Doch muss man hierbei natürlich auch bedenken, dass es sich um ein sehr kleines Patientinnenkollektiv handelt, bei welchem nicht immer ein rASRM Stadium dokumentiert wurde.

Je mehr IVF/ICSI Zyklen eine Frau durchführen ließ, desto geringer war die Wahrscheinlichkeit, dass die Patientin mit Hilfe dieses IVF/ICSI Zyklus schwanger wurde. Dieses Ergebnis spiegelt aus der Literatur bekannte Erfahrungen wieder [42]. Mit Hilfe eines Zyklus wurden 13/16 (81,25%) Frauen, mit Hilfe von zwei Zyklen 4/7 Patientinnen (57,14%), mit Hilfe von drei Zyklen 3/3 (100%) und 1/2 (50%) Patientin wurde nach 4 Zyklen schwanger.

Dies bedeutet, dass zwar für die Patientin die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft mit jedem durchgeführten IVF/ICSI Zyklus steigt, aber mit jedem Zyklus die Wahrscheinlichkeit, durch diesen Zyklus schwanger zu werden, sinkt.

4.6. Nebendiagnosen

Von 29 Patientinnen, die als einzige Diagnose Endometriose aufwiesen und an keinen weiteren Erkrankungen litten, die die Fruchtbarkeit potentiell beeinflussen, wurden 9/29 (31,03%) Patientinnen schwanger. Von 42 Patientinnen mit zusätzlichen Erkrankungen, die sich negativ auf deren Fruchtbarkeit auswirken können, wurden 21/42 (50%) schwanger.

Der Grund dafür, dass bei Patientinnen, die an zusätzlichen Erkrankungen litten, bessere Behandlungsergebnisse erzielt wurden, liegt höchstwahrscheinlich darin, dass bei diesen Patientinnen von Anfang an erfolgversprechendere Behandlungsmethoden verwendet wurden.

Beispielsweise wurde bei 8/42 (19,05%) Patientinnen (mit zusätzlichen Erkrankungen) ein laparoskopischer Eingriff vorgenommen und sonst keine zusätzlichen Behandlungen durchgeführt. Bei den Patientinnen ohne Nebendiagnosen war dies bei 10/29 (34,48%) Frauen der Fall.

Bei 20/42 (47,62%) Frauen, welche zusätzliche Erkrankungen aufwiesen, wurde eine IVF/ICSI Behandlung durchgeführt, wobei 13, der durchgeführten 20 IVF/ICSI Behandlungen, also 65%, als erste Therapieoption angeboten wurden. Bei den Patientinnen ohne Nebendiagnosen erhielten 8/29 (27,59%) eine IVF/ICSI und 4/8 (50%) IVF/ICSI Behandlungen wurden als erste Therapieoption angeboten.

Dies zeigt beispielhaft, dass bei Patientinnen mit Nebendiagnosen erfolgversprechendere, aber auch für die Patientin belastendere Behandlungsmethoden durchgeführt wurden. Natürlich sollte bei Patientinnen mit guten Aussichten auf eine Schwangerschaft die entsprechenden Therapieoptionen, welche mit möglichst wenigen Nebenwirkungen assoziiert sind, genutzt werden. Doch darf bei einem solchen Vorgehen nicht der Zeitpunkt verpasst werden, an dem aufwändigere Behandlungsmethoden die bessere Option darstellen.

Die beste Therapie für jede Patientin zu finden, die auf die individuellen Bedürfnisse eingeht, ein gutes Mittelmaß zwischen nebenwirkungs- und belastungsarm darstellt und trotzdem erfolgversprechend ist, stellt eine der größten Herausforderungen der Kinderwunschbehandlung bei Patientinnen mit Endometriose dar.

Literaturverzeichnis

- [1] Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 2012;39(4):535–49.
- [2] Weyerstahl T, Stauber M. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4th ed. Stuttgart: Thieme; 2013. 732 p. (Duale Reihe). Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-94109>.
- [3] Ballard KD, Seaman HE, Vries CS de, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2008;115(11):1382–91.
- [4] Hsu AL, Khachikyan I, Stratton P. Invasive and non-invasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clinical obstetrics and gynecology* 2010;53(2):413–9.
- [5] Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, et al. National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version - AWMF Registry No. 015-045. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2014;74(12):1104–18.
- [6] Greene AD, Lang SA, Kendzioriski JA, Sroga-Rios JM, Herzog TJ, Burns KA. Endometriosis: where are we and where are we going? *Reproduction (Cambridge, England)* 2016;152(3):R63-78.
- [7] Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2017;96(6):659–67.
- [8] American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertility and sterility* 1997;67(5):817–21.
- [9] Tuttlies F, Keckstein J, Ulrich U, et al. ENZIAN-Score, eine Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose [ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis]. *Zentralblatt für Gynäkologie* 2005;127(5):275–81.
- [10] Haas D, Wurm P, Shamiyeh A, Shebl O, Chvatal R, Oppelt P. Efficacy of the revised Enzian classification, A retrospective analysis. Does the revised Enzian classification solve the problem of duplicate classification in rASRM and Enzian? *Archives of gynecology and obstetrics* 2013;287(5):941–5.
- [11] Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertility and sterility* 2010;94(5):1609–15.

- [12] Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *The American Journal of Pathology* 1927;3(2):93–110.
- [13] Du H, Taylor HS. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem cells (Dayton, Ohio)* 2007;25(8):2082–6.
- [14] Wölfler MM, Ulrich U. A., Hudelist G. Endometriose: Strukturierte Diagnostik als Basis der Behandlungsstrategie. *Frauenarzt* 2017;(6):476–9.
- [15] Guerriero S, Ajossa S, Orozco R, et al. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in the rectosigmoid, Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2016;47(3):281–9.
- [16] Medeiros LR, Rosa MI, Silva BR, et al. Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis, A systematic review and meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics* 2015;291(3):611–21.
- [17] Kupfer MC, Schwimer SR, Lebovic J. Transvaginal Sonographic Appearance of Endometriomata: Spectrum of Findings. *J Ultrasound Med* 1992;11(4):129–33.
- [18] Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, Cornella JL, Magrina JF. Endometriosis: Correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *American journal of obstetrics and gynecology* 2001;184(7):1407–13.
- [19] Ziegler D de, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet (London, England)* 2010;376(9742):730–8.
- [20] Stegmann BJ, Sinaii N, Liu S, et al. Using Location, Color, Size, and Depth to Characterize and Identify Endometriosis Lesions in a Cohort of 133 Women. *Fertil Steril* 2008;89(6):1632–6.
- [21] Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *British journal of cancer* 2014;110(7):1878–90.
- [22] Olive DL, Stohs GF, Metzger DA, Franklin RR. Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Fertility and sterility* 1985;44(1):35–41.
- [23] Santulli P, Lamau MC, Marcellin L, et al. Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility. *Human reproduction (Oxford, England)* 2016;31(8):1765–75.

- [24] Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocrine reviews* 2009;30(5):465–93.
- [25] Hauzman EE, Garcia-Velasco JA, Pellicer A. Oocyte donation and endometriosis: What are the lessons? *Seminars in reproductive medicine* 2013;31(2):173–7.
- [26] Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Archives of gynecology and obstetrics* 2009;280(4):529–38.
- [27] Leyendecker G, Kunz G, Wildt L, Beil D, Deininger H. Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Human Reproduction* 1996;11(7):1542–51.
- [28] Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, Busnelli A, Berlanda N, Vercellini P. Management of Endometriosis in the Infertile Patient. *Seminars in reproductive medicine* 2017;35(1):31–7.
- [29] Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *The Lancet* 2004;364(9447):1789–99.
- [30] Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertility and sterility* 2008;90(5):1583–8.
- [31] Muzii L, Di Tucci C, Achilli C, et al. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology* 2016;214(2):203–11.
- [32] Brown J, Farquhar C. An Overview of Treatments for Endometriosis. *JAMA* 2015;313(3):296–7.
- [33] Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertility and sterility* 2017;107(3):533–6.
- [34] Pourali L., Ayati S., Tavakolizadeh S., Soleimani H., Teimouri Sani F. Clomiphene citrate versus letrozole with gonadotropins in intrauterine insemination cycles: A randomized trial. *International Journal of Reproductive BioMedicine* 2017;15(1):49–54.
- [35] Barnhart K. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertility and sterility* 2002;77(6):1148–55.
- [36] Harb HM, Gallos ID, Chu J, Harb M, Coomarasamy A. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2013;120(11):1308–20.

- [37] Senapati S, Sammel MD, Morse C, Barnhart KT. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertility and sterility* 2016;106(1):164-171.e1.
- [38] Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A, editors. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5th ed. Stuttgart u.a.: Thieme; 2008. XVII, 543 S. Available from: <http://ebooks.thieme.de/9783131189059/1>.
- [39] Wong WY, Thomas CMG, Merkus, J. M. W. M., Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RPM. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril* 2000;73(3):435–42.
- [40] Floss K, Garcia-Rocha G-J, Kundu S, Kaisenberg CS v., Hillemanns P, Schippert C. Fertility and Pregnancy Outcome after Myoma Enucleation by Minilaparotomy under Microsurgical Conditions in Pronounced Uterus Myomatosus. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2015;75(1):56–63.
- [41] Pereira N, Petrini AC, Lekovich JP, Elias RT, Spandorfer SD. Surgical Management of Endometrial Polyps in Infertile Women, A Comprehensive Review. *Surgery research and practice* 2015;2015:1–7.
- [42] Malizia BA, Hacker MR, Penzias A. S. Cumulative Live-Birth Rates after In Vitro Fertilization. *N Engl J Med* 2009;360(3):236–43.