

IVF-Schwangerschaft und Geburt bei Endometriose

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Désirée Alexandra Bungart
aus Euskirchen

Gießen 2009

Aus dem Centrum für In-Vitro-Fertilisation (CiF)

-Frauenklinik-

Leiter: Prof. Dr. med. H.-R. Tinneberg

des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

1.Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. Tinneberg

2.Gutachter: Prof. Dr. M. Heckmann

Tag der Disputation: 29.04.2009

Für meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	1
1.1 Geschichte und Theorie der Endometriose.....	1
1.2 Lokalisation und Morphologie der Endometrioseherde.....	3
1.3 Symptome der Endometriose	4
1.4 Genetik und Umwelt.....	4
1.5 Sterilität und Infertilität	5
1.6 Klassifikation der Endometriose.....	6
1.7 Diagnostik und Therapie der Endometriose.....	7
1.8 In-vitro-Fertilisation (IVF)	10
1.8.1 Geschichte der IVF	10
1.8.2 Indikation	11
1.9 Risiken und Komplikationen nach IVF- und ICSI-Behandlung.....	11
1.10 Häufige Risiken und Komplikationen während der Schwangerschaft	12
1.11 Geburtsmodus	13
2 ZIEL DER ARBEIT	14
3 MATERIAL UND METHODEN	15
3.1 Einschlusskriterien.....	15
3.2 Klassifizierung.....	15
3.3 Ablauf einer IVF-Behandlung.....	15
3.3.1 Konventionelle IVF.....	15
3.3.2 ICSI.....	17
3.3.3 Schwangerschaftstest.....	18
3.4 Fragebogen zum Vergleich von Schwangerschafts- und Geburtsverläufen	18
3.5 Datenerfassung und statistische Analyse	18
4 ERGEBNISSE	19
4.1 EINFÜHRUNG	19
4.2 Aufteilung nach Endometriosestadium.....	19
4.3 Stimulationsdaten	19
4.3.1 Downregulation.....	19
4.3.2 Dauer und Art der Stimulation.....	20

4.3.3	Punktion und Insemination der Eizellen	21
4.3.4	Embryotransfer	22
4.3.5	Stimulations- und IVF-Daten der verschiedenen ASRM-Klassen	23
4.4	Schwangerschaftsrate	24
4.4.1	Schwangerschaftsrate allgemein	24
4.4.2	Einfluss der Downregulation auf die Schwangerschaftsrate	26
4.4.3	Einfluss der Stimulationsart auf die Schwangerschaftsrate	27
4.5	Abortrate	28
4.6	Mehrlinge	29
4.7	Komplikationen während der Schwangerschaft	31
4.8	Geburtsverlauf	33
4.8.1	Geburtsmodus	33
4.8.2	Dauer der Schwangerschaft	34
4.8.3	Verlegung nach der Geburt.....	36
4.8.4	Fehlbildungen	37
4.8.5	Kind verstorben.....	37
4.9	Daten der Kinder.....	39
5	DISKUSSION	43
6	ZUSAMMENFASSUNG	54
	Summary	56
7	LITERATURVERZEICHNIS	58
8	ANHANG.....	73
8.1	Anhang Einleitung.....	73
8.2	Anhang Material und Methoden.....	74
8.3	Anhang Ergebnisse.....	79
8.4	Datenbankvariablen.....	86
9	DANKSAGUNG	90

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ART	assistierte Reproduktionstechniken
ASRM	American Society for Reconstructive Microsurgery
Asymp. Sig.	Asymptotische Signifikanz
CC+hMG	Kombination aus Clomifen mit hMG
Dia.	Diagramm
E2	Estradiol
EUG	Extrauterin gravidität
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
hCG	humanes Choriongonadotropin
hMG	humanes menopausales Choriongonadotropin
I.E.	internationale Einheit
ICSI	intrazytoplasmatische Spermatozoeninjektion
IUP	Intrauterin pessar
IVF	In-Vitro-Fertilisation
Kap.	Kapitel
LH	luteinisierendes Hormon
MESA	mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration
n.e.	nicht ermittelbar
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
OHSS	ovarielles Hyperstimulationssyndrom
PCO-Syndrom	polyzystisches Ovar-Syndrom
PN	Pronukleus
rekFSH	rekombinantes follikelstimulierendes Hormon
RIA	Radioimmunoassay
SGA	small for gestationsage
SIH	schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
TESE	testikuläre Spermienextraktion
VBS	vorzeitiger Blasensprung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)

1 Einleitung

1.1 Geschichte und Theorie der Endometriose

Die Endometriose ist eine östrogenabhängige, gynäkologische Erkrankung (Schindler A.E. 1995). Sie betrifft 4 - 12% aller weiblichen Personen im reproduktionsfähigen Alter (Giudice et al 1998, Schweppe 2003) und ist als benigne einzustufen.

Das klinische Bild der Endometriose stellt sich durch das Auftreten von endometrischem Stroma und Basalis an verschiedenen Stellen außerhalb des Uterus (ektopes Endometrium) dar.

Die Symptomatik der Endometriose mit zyklischen Schmerzen und Sterilität wurde schon im späten 17. Jahrhundert beobachtet (Knapp 1999) und erstmals 1860 von von Rokitansky (von Rokitansky 1860) offiziell beschrieben. Doch obwohl diese Erkrankung seit fast 150 Jahren bekannt ist, konnten bisher Ätiologie und Pathogenese nicht sicher geklärt werden.

Zurzeit werden unterschiedliche Theorien zur Entstehung der Endometriose diskutiert:

1. Die gängigste und am häufigsten vertretene Theorie ist die so genannte Transplantationstheorie nach Sampson (Sampson 1921). Sie besagt, dass während der Menstruation vitale, endometriale Zellen und Gewebsfragmente retrograd über die Tuben in die Bauchhöhle gelangen und sich im Peritoneum manifestieren. So entstehen an dieser Stelle Endometrioseherde, da dort bei Endometriosepatientinnen häufig Stroma und Drüsenepithel gefunden werden.

Die retrograde Menstruation scheint ein physiologisches Phänomen zu sein (Blumenkranz et al 1981, Halme et al 1984, Liu et al 1986). Demnach ist der Transport von Endometriumszellen und Gewebsfragmenten über die Tuben in den Bauchraum möglich. Außerdem wurden vitale, endometriale Drüsen wie auch endometriales Stroma im Menstruationssekret gefunden (Cron et al 1927, Blumenkranz et al 1981, Halme et al 1984). Solche Zellen können sich ins Peritoneum implantieren und dort zu wachsen beginnen, was durch ovarielle Hormone beeinflusst werden kann (DiZerega et al 1980). Die Transplantationstheorie wird durch die Beobachtung unterstrichen, dass bei 50% der Patientinnen nach einer Korrektur der Tubendurchgängigkeit die Entwicklung einer Endometriose innerhalb eines kurzen Zeitraums beobachtet werden konnte (Schmeißer et al 1996).

In einzelnen Fällen wurde Endometriose aber auch bei Frauen mit primärer Amenorrhoe und ohne funktionelles uterines Endometrium (Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom) diagnostiziert (Kuhn et al 1981, Mahboubi et al 1987, Malik et al 1997), was der Transplantationstheorie mit Verschleppung der Zellen über eine retrograde Menstruation widersprechen würde.

2. Eine zweite gängige Theorie zur Entstehung der Endometriose ist die Metaplasietheorie nach Meyer (Meyer 1919, Novak 1931). Die Idee ist hierbei, dass es bei metaplastischen Stammzellen (z.B. des Coelomepithels) durch Irritationen unterschiedlicher Genese, wie Infektionen oder hormonelle Einflüsse während der frühen Embryonalentwicklung oder Adoleszenz (Novak 1931), zu Veränderungen kommen kann, die im Sinne einer Fehldifferenzierung zur Transformation der Zellen in Endometriumszellen führen. Evtl. verbleibt sogar während der Embryonalphase Mesothel der Müller-Gänge in der Bauchhöhle und wandelt sich anschließend in Endometrium um (Russell 1899, Thomas et al 1992).

3. Eine neuere Stammzelltheorie (Starzinski-Powitz et al 2003) geht davon aus, dass bei der retrograden Menstruation nicht nur Endometriumszellen in den Bauchraum verschleppt werden, sondern auch ein gewisser Anteil an Stammzellen. Solche Zellen kommen nur in sehr geringen Maßen im Körper vor und zeichnen sich durch ihre Plastizität aus, so dass sie sich theoretisch in verschiedenartige Gewebe umwandeln können. Deshalb sind sie in der Lage einerseits ihre Population zu erhalten und sich andererseits in differenzierte Tochterzellen zu verwandeln. Dafür spricht, dass in Endometrioseherden auch Zellen gefunden werden, die noch nicht ihr volles Differenzierungspotenzial entfaltet haben. Möglicherweise führt die unphysiologische Umgebung der Bauchhöhle dann zu einer Fehldifferenzierung.

4. Gelegentlich werden auch extraabdominale Endometrioseherde beobachtet. Dieses Phänomen widerspricht eher den ersten beiden Theorien und legt die Vermutung nahe, dass möglicherweise der Transport der endometrialen Zellen und Gewebsfragmenten über die Blutgefäße und Lymphwege die Ursache der Endometriose sind (Javert 1949, Leyendecker et al 1995).

5. Möglicherweise ist das Auftreten von Endometriose aber auch iatrogen bedingt und die Ursache nicht klar ergründbar.

Eine Reihe von Autoren geht davon aus, dass die Endometriose aufgrund ihrer Vielfalt durch eine Kombination der Theorieansätze am besten zu erklären ist (Javert 1949, Schweppe et al 1984).

1.2 Lokalisation und Morphologie der Endometrioseherde

Die peritonealen Endometrioseherde treten meistens im kleinen Becken auf, wobei in etwa 60% der Fälle die Ligamenta sacrouterina und bei 52% der Fälle ein oder beide Ovarien befallen sind. Auch der Douglas-Raum ist häufig betroffen, wie auch die Harnblase, die Ligamenta latae sowie das Rectum (siehe Abb.1).

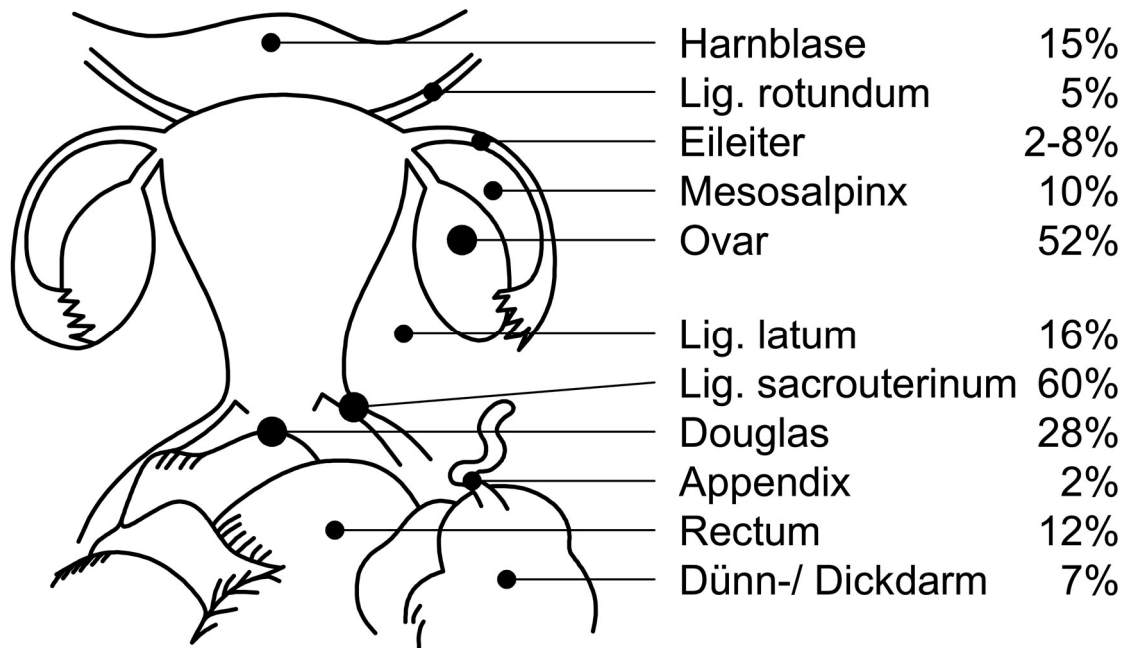


Abb. 1: Lokalisation peritonealer Endometrioseherde (nach Schweppe 1989)

Die endometriotischen Läsionen variieren in Form und Farbe, können blauschwarz, dunkelrot, hellbraun-gelblich oder dunkelbraun erscheinen und sich mikro- wie makroskopisch in vielfältiger Weise darstellen (Schweppe 1989). Der Durchmesser der Endometrioseherde beträgt meistens zwischen 1 - 4 mm, allerdings sind kleinere oder sehr viel größere Läsionen möglich. An den Ovarien bilden sich so genannte Schokoladenzysten, die durch wiederholte Einblutungen entstehen und mit schokoladenfarbigem Zysteninhalt gefüllt sind. In der Bauchhöhle entwickeln sich die Läsionen vom Peritoneum aus und wachsen in das umliegende Bindegewebe ein.

1.3 Symptome der Endometriose

Die Symptomatik der Endometriose ist am häufigsten mit zyklischen oder kontinuierlichen Schmerzen sowie Sterilität assoziiert.

Etwa 50 - 60% der betroffenen Frauen klagen über schwere Menstruationsbeschwerden (sekundäre Dysmenorrhoe). Weiterhin leiden 30 - 40 % der Patientinnen unter zyklischen und azyklischen Schmerzen im Bereich des Beckens, 15 – 30 % unter Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie) und 5 - 15% unter Zyklusunregelmäßigkeiten. Die Erkrankung führt darüber hinaus bei 60 - 80 % der Betroffenen zu primärer oder sekundärer Sterilität (Christensen et al 1995, Kistner 1979, Schindler 1995). Weitere Beschwerdebilder sind vom jeweils erkrankten Organ abhängig.

Ein Teil der Frauen ist allerdings symptomfrei, und die Endometriose wird als Zufallsbefund entdeckt, weshalb der prozentuale Anteil der betroffenen Frauen an der weiblichen Gesamtbevölkerung nicht exakt bestimmt, sondern nur geschätzt werden kann.

Da bei vielen Frauen die Symptome nicht unbedingt sofort eindeutig auf eine Endometriose hinweisen bzw. zyklusabhängig sind und daher nicht ständig vorhanden sind, kann die Diagnosestellung Schwierigkeiten bereiten. Fälle, in denen erst nach vier bis neun Jahren die Diagnose Endometriose gestellt wird, sind keine Seltenheit (Manolopoulos et al 2005).

1.4 Genetik und Umwelt

Die genaue epidemiologische Ursache für das Auftreten von Endometriose ist bis heute nicht geklärt. In den letzten Jahren wird dank verschiedener epidemiologischer Studien allerdings verstärkt eine genetische Ursache angenommen. In diesen Studien wurden in den Gruppen von Patientinnen mit Endometriose im Vergleich zu den Kontrollgruppen, die aus Frauen bestanden, die nicht von Endometriose betroffen waren, ein gehäuftes Auftreten der Erkrankung bei Verwandten ersten Grades beobachtet. Diese Beobachtung wurde sowohl beim Menschen (Dos Reis et al 1999, Kennedy 1997, 1995, Moen 1994) als auch beim Primaten gemacht (MacKenzie et al 1975) und konnte anhand von Zwillingsstudien bestätigt werden (Korthelati et al 2003, Moen 1994). Zudem wurden in Endometriosezellen genetische Abnormalitäten festgestellt, bei denen ein Verlust der

Heterozygotie eines oder mehrerer Loci auf verschiedenen Chromosomenarmen vorliegen kann (Jiang et al 1996).

Offensichtlich unterscheiden sich auch die Prävalenzraten unterschiedlicher ethnischer Gruppen: Bei asiatischen Frauen (Arumugam et al 1992) trat Endometriose häufiger auf als z.B. bei ultra-orthodoxen jüdischen Frauen (Bocker et al 1994).

Es muss allerdings bei all diesen Untersuchungen beachtet werden, dass in die epidemiologischen Studien keine randomisierte Auswahl von Personen aus der Bevölkerung einbezogen wird, sondern die Studien zumeist in selektierten Personenkreisen durchgeführt werden.

Ebenfalls werden Umweltfaktoren wie erhöhte Belastungen durch radioaktive Strahlung (Fanton et al 1991) oder Dioxine (Rier et al 1993, Koninckx et al 1994, Mayani et al 1997) für die Entstehung der Endometriose verantwortlich gemacht.

Die Endometriose scheint eine multifaktoriell vererbte Erkrankung zu sein, deren genetische Prädisposition durch Umweltfaktoren ungünstig beeinflusst werden kann.

1.5 Sterilität und Infertilität

Laut Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) spricht man von Sterilität, wenn innerhalb eines Zeitraumes von über zwölf Monaten trotz regelmäßigen ungeschützten Geschlechtsverkehrs keine Schwangerschaft eintritt.

Die natürliche Konzeptionsrate beträgt 20 - 25% pro Ovulation (Steck 2001). Unter normalen Umständen tritt eine Schwangerschaft in 60 - 90% aller Fälle innerhalb eines Jahres ein (Tinneberg 1995).

Bei Frauen, die man zur Sterilitätsabklärung laparoskopisch untersucht, werden in 20 – 71% der Fälle endometriotische Läsionen gefunden (D’Hooge et al 2003, Olive et al 2003).

Es gibt verschiedene endometriose-induzierte Veränderungen im Körper, die zu Unfruchtbarkeit führen können:

1. Immer wiederkehrende Entzündungen führen zu Veränderungen der anatomischen Strukturen im kleinen Becken. Durch die Bildung von Adhäsionen im Bereich der Tuben kann es als Folge eines Verschlusses der Eileiter zu einem gestörten Einzelltransport kommen. Schon die Aufnahme in die Tube ist unter Umständen nicht möglich (Manolopoulos et al 2005). Bei 34% der Frauen mit

Tubenverschluss können laparoskopisch Endometrioseherde nachgewiesen werden, bzw. entwickeln nach einer operativen Korrektur der Tubendurchgängigkeit eine Endometriose in der Bauchhöhle (Schmeißer et al 1996).

2. Im Bereich des Ovars gehen Veränderungen auf verschiedenen Ebenen vorstatten. Endometriome reduzieren das funktionsfähige Ovargewebe erheblich, so dass die Anzahl der Eizellen im Ovar sowie die Hormonproduktion abnimmt und die Funktion des Corpus luteum eingeschränkt ist. Die Qualität der Oozyten nimmt ebenfalls ab. Hinzu kommt eine erhöhte Apoptoserate in den Granulosazellen.

3. Möglicherweise lässt sich die Infertilität auch durch Autoantikörper bzw. anti-endometriale Antikörper erklären. Diese werden gebildet, wenn endometriale Gewebeteile in die Bauchhöhle verschleppt werden und den Implantationsprozess stören. (Badawy et al 1990, Fernandez-Shaw et al 1993, Kennedy et al 1990a+b, Odukoya et al 1995, Wild et al 1991, Wild et al 1987).

4. Vielfältige Veränderungen auf endometrialer Ebene setzen die Implantationsrate ebenfalls herab: Lokal konnte eine erhöhte Konzentration von 17β -Östradiol durch vermehrte Aromataseaktivität nachgewiesen werden. Es gibt zudem Hinweise auf Genveränderungen. Außerdem ist die uterine Kontraktilität erhöht (Manolopoulos et al 2005).

5. Auch im peritonealen Milieu kommt es zu einer Reihe von Veränderungen, die möglicherweise Einfluss auf die Fertilität haben (z.B. erhöhte Anzahl und Aktivität von Makrophagen und T-Lymphozyten sowie inflammatorischen Zytokinen bei herabgesetzter Aktivität der natürlichen Killerzellen) (Manolopoulos et al 2005).

6. Auch Transport und Funktion der Spermatozoen ist scheinbar eingeschränkt: Eine Dysperistaltik in der späten Follikelphase erklärt den erschwerten Spermientransport (Leyendecker et al 1996). Außerdem scheint die Spermatozoenphagozytose erhöht und die Spermatozoenmotilität erniedrigt zu sein (Manolopoulos et al 2005).

1.6 Klassifikation der Endometriose

Bis zum heutigen Tag sind verschiedene Klassifikationen erarbeitet worden um den Schweregrad der Endometriose in Abhängigkeit von Lokalisation und Größe standardisiert beurteilen zu können. Dies ist sinnvoll um statistische Auswertungen durchzuführen, die z.B. Vergleiche zwischen verschiedenen Therapien zum Thema haben. Die American Fertility Society (heute American Society for Reproductive

Medicine) veröffentlichte 1979 einen Vorschlag zur Einteilung, welcher seit 1985 in optimierter Form die zurzeit gültige Klassifikation darstellt: „American Society for Reproductive Medicine Revised classification of endometriosis“ (ASRM) (Schenken et al 1997).

Bei der Einteilung werden vier Gruppen unterschieden (siehe Anhang 8.1). Mit zunehmender Herdgröße, Infiltrationstiefe, Organverdrängung und Größe der Verwachsungen wird eine jeweils höhere Punktzahl zugeordnet. Durch dieses Einteilungsschema können Vergleiche zwischen verschiedenen Therapien angestellt werden und Zusammenhänge in der Sterilitätsthematik hergestellt werden.

Die ASRM-Klassifikation ist allerdings in erster Linie darauf ausgerichtet eine intraperitoneal sichtbare Endometriose zu beschreiben und berücksichtigt die tiefer liegende und infiltrierende Endometriose nicht gesondert. Da diese Herde extraperitoneal gelegen und somit schwer einsehbar sind, werden Patientinnen mit tief sitzender Endometriose nach dem ASRM-Score oftmals falsch eingestuft.

Um aber auch die infiltrierende Endometriose adäquat beschreiben und klassifizieren zu können wurde 2003 der ENZIAN-Score eingeführt (Tuttles et al 2005). Hierbei werden vier Stadien unterschieden, deren Einteilung sich aus der zunehmenden Ausdehnung in Tiefe und Fläche ergibt. Zur Stadieneinteilung kommen Untergruppen von a-c hinzu, die aufgrund der Lokalisation der Endometrioseherde zustande kommen. Sind benachbarte Organe nicht nur von außen komprimiert, sondern selber von der Endometriose befallen, so ist es möglich, dies durch weitere Zusätze zu vermerken (F= extragenitale Organmanifestation, B= Blase, U= Ureter, etc.).

1.7 Diagnostik und Therapie der Endometriose

Bisher ist die Möglichkeit eines Screenings zur Aufdeckung einer Endometriose nicht vorhanden. Eine genaue Anamnese bezüglich der Schmerz- oder Sterilitätssymptomatik kann den Verdacht auf Endometriose lenken. Der nächste Schritt ist die gynäkologische Untersuchung mit Inspektion, Palpation und Sonographie der Scheide und der Ovarien. Bei einer rektovaginalen Untersuchung können Rektum, Ligamenta sacrouterinae und Spatium rectovaginale untersucht werden. Je nach Lokalisation der Endometrioseherde können eventuell auch bildgebende Verfahren wie CT (Computertomographie) und MRT (Magnetresonanztomographie) weitere Informationen liefern. Die Labordiagnostik

liefert keine verwertbaren Hinweise. Der endgültige Beweis für das Vorliegen einer Endometriose kann nur durch eine Laparoskopie mit histologischer Sicherung erbracht werden.

Für die Behandlung der Endometriose kommen drei verschiedene Therapieoptionen in Frage: chirurgisch, medikamentös oder beide Therapien kombiniert (Manopoloulos 2004).

Da die Endometriose fast immer an Hand von Laparoskopie oder Laparotomie gesichert wird, bietet sich die Sanierung der Endometrioseherde durch Koagulation oder ablativer Laserbehandlung in derselben Sitzung an. Auch können auf diese Weise durch Endometriose entstandene Adhäsionen gelöst werden. Die komplette Entfernung aller Endometrioseherde stellt z.Zt. den Goldstandard dar.

Unter Umständen ist ein operativer Eingriff jedoch nicht möglich oder nicht erwünscht. In diesen Fällen sind medikamentöse Therapien mit GnRH-Analoga, Danazol oder Gestagenen möglich. Sie reduzieren endometrioseabhängige Beschwerden, unterscheiden sich aber in ihrer Wirksamkeit und den Nebenwirkungen (Kennedy et al 2005).

Endometrioseherde entwickeln sich östrogenabhängig. GnRH-Analoga bewirken durch die Hemmung der Freisetzung von LH und FSH in der Hypophyse eine reversible ovarielle Suppression. Ziel der Behandlung ist die Regression und Atrophie der Endometrioseherde aufgrund des kompletten Östrogenentzugs. Gleichzeitig kommt es zum Ausbleiben der Menstruation (Amenorrhoe). Dies stellt die effektivste Methode zur konservativen Behandlung dar. Da durch das vollständige Fehlen des Hormons Östrogen über drei bis sechs Monate allerdings die Knochensubstanz abnimmt, wird die Gabe von GnRH-Analoga meistens von einer so genannten Add-back-Therapie begleitet, bei der zusätzlich niedrig dosierte Gestagene verabreicht werden oder eine Kombination aus niedrig dosierten Östrogenen und Gestagenen.

Eine Behandlung mit Danazol, einem Gestagen mit androgener Wirkung, ist ebenso effektiv wie GnRH-Analoga und hat zudem nicht die Nebenwirkung des Knochenabbaus zur Folge. Allerdings sind eine Reihe anderer Nebenwirkungen reversibler und irreversibler Natur bekannt, welche die Bedeutung von Danazol in der Endometriosetherapie in den Hintergrund drängen. In Deutschland ist Danazol mittlerweile nicht mehr im Handel.

Eine weitere Therapieoption ist der Langzeitzyklus mit einer durchgehenden Einnahme von oralen Kontrazeptiva mit monophasischen, gestagenbetonten Kombinationspräparaten, wobei ebenfalls eine Amenorrhoe erreicht wird und gleichzeitig eine empfängnisverhütende Wirkung vorhanden ist. Die Nebenwirkungen sind bei dieser Methode gering.

Es werden auch Behandlungen nur mit Gestagenen durchgeführt, die ebenfalls eine gute Wirksamkeit zeigen, allerdings bei systemischer Einnahme Nebenwirkungen haben. Lokal angewandt, in Form eines hormonbeladenen IUP, ist der Effekt größer.

Möglicherweise können in Zukunft auch Aromatasehemmer in der medikamentösen Therapie der Endometriose eingesetzt werden um, so die Überaktivität der Aromatase, die als Co-Faktor in der Östrogen-Synthese fungieren, in den Endometrioseherden zu senken (Bulun et al 2001).

Die Art der Behandlung wird durch die Beschwerden und Wünsche der Patientinnen und das Stadium der Endometriose festgelegt. Steht die Sterilität im Vordergrund, ist der erste Schritt die Operation, um mögliche Hindernisse durch Adhäsionen zu beseitigen. In fortgeschrittenen Stadien wird postoperativ mit GnRH-Analoga nachbehandelt, um das Rezidivrisiko zu senken. Bei einer Ovarialendometriose oder tiefsitzenden infiltrierenden Endometriose ist eine alleinige medikamentöse Therapie nicht ausreichend und erfordern ein operatives Vorgehen (Schweppe 2005).

Trotz verschiedener medikamentöser und chirurgischer Behandlungsansätze beeinflusst der Schweregrad der Endometriose die Erfolgchancen: Mit zunehmender Schwere der Endometriose nehmen die Therapieerfolge ab und die Rezidivraten zu (Bühler 1995, Busacca et al 1992, Waller et al 1993). Unabhängig vom verwendeten Präparat liegen die Erfolgsraten zwischen 43% und 94%, die Rezidivraten aber auch zwischen 20% und 65% (Johnston 1976, Malinak et al 1992, Schweppe 1987, Zorn 1993).

Zurzeit ist eine Therapie zur dauerhaft rezidivfreien Vernichtung der Endometrioseherde leider noch nicht bekannt. Daher sind Behandlungserfolge nur temporär zu verzeichnen.

1.8 In-vitro-Fertilisation (IVF)

Eine heutzutage gängige Methode, der Infertilität zu begegnen, um auch bei Endometriose eine Schwangerschaft zu erreichen, ist die künstliche Befruchtung oder In-vitro-Fertilisation, kurz IVF.

1.8.1 Geschichte der IVF

Historisch gesehen finden sich die Ursprünge der künstlichen Befruchtung in der Viehzucht. Erste Inseminationsversuche fanden schon im 18./19.Jahrhundert an kleinen Tieren wie z.B. Hunden statt (Hunter 1799, Sims 1873). Erst Mitte des 20. Jahrhunderts wurde die Möglichkeit der so genannten „Superovulation“ entwickelt, mit der es möglich wurde in nur einem Zyklus mehrere Eizellen heranreifen zu lassen (Pincus 1940). Diese Tatsache und die Verbesserung der Techniken zur schnellen und genauen Bestimmung von Hormonen mittels radioimmunologischer Methoden (RIA) (Berson et al 1962), brachte die Entwicklung der In-Vitro-Fertilisation (IVF) beim Menschen erst auf den Weg (Bavister 2001).

Bei diesem Verfahren werden nach vorheriger Stimulation Eizellen aus den Ovarien der Frau entnommen und außerhalb mit dem Sperma des Mannes zusammengeführt. Hierbei unterscheidet man die konventionelle In-Vitro-Fertilisation, bei der sich Eizelle und Spermium ohne Hilfe von außen vereinigen, von der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion, bei der die Spermien mit Hilfe einer Pipette in die Eizellen eingebracht werden. Letzteres Verfahren ist eine Weiterentwicklung der klassischen IVF und kommt besonders dann zum Einsatz, wenn die Qualität des männlichen Spermias nicht für eine konventionelle Befruchtung ausreicht. In beiden Verfahren werden die befruchteten Eizellen dann zunächst einige Stunden in einem Brutschrank aufbewahrt, um danach als herangezogene Embryonen in den Körper der Frau zurück übertragen zu werden; entweder in die Gebärmutter oder in den Eileiter.

Obwohl die ersten Versuche der künstlichen Befruchtung missglückten oder mit Aborten endeten, konnte Ende 1977 die erste vollständig ausgetragene Schwangerschaft erreicht werden, so dass am 25.07.1978 in Cambridge Luise Brown als erstes „Retortenbaby“ das Licht der Welt erblickte (Steptoe et al 1978). Das erste durch IVF gezeugte Kind in Deutschland wurde 1981 geboren (Trotnow et al 1981). In den folgenden Jahren konnten Schwangerschaften und Geburten auch nach Transfer von vormals kryokonservierten Embryonen erreicht werden (Downing et al

1985, Trounson et al 1983). In den Jahren 1996 bis 1998 waren bereits zwischen 2000 und 3000 Schwangerschaften durch IVF in Deutschland zu verzeichnen (Steck 2001).

1.8.2 Indikation

In Europa beträgt die Anzahl der ungewollt kinderlosen Paare im reproduktionsfähigen Alter ca. 10 - 15% (Schirren 2003). Da einerseits die ungewollte Kinderlosigkeit in den Industrienationen zunimmt und die Scheu davor, sich aufgrund dieser Tatsache in Behandlung zu begeben, abnimmt, gewinnt die Reproduktionsmedizin immer mehr an Bedeutung. Paare mit Kinderwunsch suchen bereits nach sieben bis zwölf Monaten ohne Eintreten einer Schwangerschaft den Arzt auf (Küppers-Chinnow et al 1997).

Die Hauptindikation der IVF-Behandlung war zunächst die tubare Sterilität. Inzwischen wird sie aber auch bei vielen anderen Sterilitätsursachen angewandt. Nach tubarer und andrologischer Indikation ist die Endometriose die dritthäufigste Indikation. IVF wird weiterhin bei polyzystischem Ovar-Syndrom (PCO) und idiopathischer Indikation angewendet.

Zunächst werden Patientinnen, die sich einer IVF-Behandlung unterziehen wollen, auf ihre gesundheitliche Eignung untersucht. Als Voraussetzung muss ein intakter Uterus vorhanden sein, sowie mindestens ein funktionsfähiges Ovar. Der Hormonhaushalt sollte ausgeglichen und eine gute körperliche Verfassung vorhanden sein. Grundsätzlich ausgeschlossen werden Patientinnen, die an AIDS oder Hepatitis erkrankt sind. Auch psychosomatische Erkrankungen sollten vor einer IVF-Behandlung nicht bestehen (Tinneberg 1992).

1.9 Risiken und Komplikationen nach IVF- und ICSI-Behandlung

Eine recht häufige Komplikation der ovariellen Stimulationstherapie ist das ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS). Es tritt in 0,3% bis 5% der stimulierten Zyklen auf. Klinisch kann es in drei Schweregrade eingeteilt werden, wobei Grad 3 eine lebensbedrohliche Komplikation darstellt, die stationärer Behandlung bedarf.

Eine weitere Komplikation, die durch das vergrößerte Ovarialvolumen entstehen kann, ist die Adnextorsion (Neulen 1997). Ovarialkarzinome als mögliche Spätfolgen einer Stimulationstherapie sind bis heute nicht eindeutig gesichert und werden

kontrovers diskutiert (Whittemore et al 1992, Kashyap et al 2003, Makrydimas et al 2003).

Wie bei jedem invasiven Eingriff kann es auch durch die Follikelpunktion und den Embryotransfer zu Infektionen, Blutungen und Verletzungen des Uterus bzw. der Nachbarorgane kommen. Hinzu kommt noch das Narkoserisiko.

Nach IVF und ICSI entstehen häufiger Extrauterin graviditäten und Mehrlingsschwangerschaften (Neulen 1997).

Daraus ergeben sich weitere Risiken für Mutter und Kind, die nicht direkt mit dem Vorgang der künstlichen Befruchtung zu tun haben: erhöhte Abortrate, Neigung zu Blutungen und allgemeinen Schwangerschaftskomplikationen, intrauterine Wachstumsverzögerung, Frühgeburt, niedriges Geburtsgewicht sowie perinatale- und frühkindliche Morbidität (Stauber et al 2001).

1.10 Häufige Risiken und Komplikationen während der Schwangerschaft

In der Schwangerschaft wird ab einem Blutdruckwert von 140/90 mmHG von einem Hypertonus gesprochen. Tritt dieser Hypertonus nach der 20. SSW auf und persistiert nicht länger als 40 Tage nach der Geburt, so wird von einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie gesprochen. Kommen noch Ödeme und Proteinurie hinzu, spricht man von einer Gestose. Mit Präeklampsie bezeichnet man eine Gestose, die mit zentralen Symptomen einhergeht (gesteigerte Reflexe, Kloni, Kopfschmerzen, Ohrensausen, Augenflimmern, Erbrechen) und als Vorstufe der Eklampsie gilt, bei der tonisch-klonische Krämpfe auftreten.

Eine Sonderform der HES stellt das HELLP-Syndrom (**H**ämolyse, **e**rhöhte **L**eberwerte, **l**ow **p**latelets = Verringerung der Anzahl an Blutplättchen) dar.

In der Schwangerschaft steigt das Gesamtkörperwasser der Frau an. Dieser Anstieg begünstigt die Entstehung von Ödemen in der Schwangerschaft. Durch das erhöhte Blutvolumen ist ebenfalls eine geringe Proteinurie physiologisch. Bei weniger als 0,3g / 24 h spricht man von einer leichten Proteinurie, bei mehr als 3g / 24 h von einer schweren.

Erhöhte Leberwerte in der Schwangerschaft können ein Anzeichen für das HELLP-Syndrom sein. Dabei sind die Transaminasen, die γ -GT und evtl. AP erhöht. Ein Abfall der Thrombozyten unter $100.000/\text{mm}^3$ ist ein weiteres Alarmsignal für ein eventuelles Auftreten des HELLP-Syndroms. Das Auftreten von Krampfanfällen deutet auf das Vorhandensein einer Gestose hin.

1.11 Geburtsmodus

Gelegentlich kommt es im Vorfeld oder Verlauf der Geburt zu Problemen, die eine Spontangeburt ausschließen. In den meisten Fällen wird dann ein Kaiserschnitt (Sectio) durchgeführt. Ist der Geburtsverlauf schon zu weit fortgeschritten, scheidet diese Möglichkeit aus und die Geburt wird mit Hilfe einer Geburtszange (Forceps) oder Saugglocke (Vakuumextraktion) bzw. mit manueller Hilfe bei Schulterdystokie beendet. Die letzten drei Möglichkeiten sind relativ selten, da meistens drohende Gefahren frühzeitig erkannt und durch eine geplante Sectio verhindert werden.

2 Ziel der Arbeit

In Deutschland sind bis zu 12% aller Frauen im geschlechtsreifen Alter von Endometriose betroffen (Giudice et al. 1998). Pro Jahr werden 40.000 Neuerkrankungen festgestellt. Bei Patientinnen mit Sterilität sind es gar 20 - 71% (Buyalos et al 2002, D'Hooge et al 2003, Olive et al 2003). Bei der Sterilitätsbehandlung von Endometriosepatientinnen spielt in Deutschland die In-Vitro-Fertilisation mittlerweile eine führende Rolle. Allerdings ist noch wenig bekannt über die jeweiligen Verläufe der Schwangerschaften hinsichtlich der Komplikations- und Erfolgsquote im Vergleich zu Kinderwunschpatientinnen anderer Indikationen. Deshalb werden in dieser Studie die Daten über Schwangerschaftsverläufe von Endometriosepatientinnen der IVF-Sprechstunde des Centrums für In-Vitro-Fertilisation der Universitätsfrauenklinik Gießen ausgewertet und mit den Daten der Schwangerschaftsverläufe von Patientinnen mit alleiniger Tubensterilität und andrologischer Indikation verglichen. Die Daten der IVF-Behandlungen wurden in dem Zeitraum 1988 bis 2004 erhoben. Für die Erhebung der Schwangerschafts- und Geburtsverläufe wurde eigens ein Fragebogen entworfen (siehe Anhang). Von besonderem Interesse ist auch der Einfluss des Grades der Endometriose auf Schwangerschaft und Geburtsraten.

Speziell untersucht werden hierbei folgende Aspekte:

- Ist die Chance von Endometriosepatientinnen, durch IVF schwanger zu werden, schlechter als bei Patientinnen, die aus anderen Gründen mit IVF behandelt werden?
- Hat das Stadium der Endometriose Auswirkungen auf den Erfolg von IVF?
- Haben Patientinnen mit Endometriose ein erhöhtes Schwangerschaftsrisiko?
- Ist das Stadium der Endometriose von Bedeutung für den Schwangerschaftsverlauf?

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie sollen Vorhersagewerte auf Schwangerschafts- und Geburtsraten verbessert und das individuelle Risiko für Komplikationen vorhersehbarer gemacht werden.

3 Material und Methoden

3.1 Einschlusskriterien

Zum Patientenkollektiv der vorliegenden Studie gehören Patientinnen, die zwischen Juni 1988 und Oktober 2004 am Centrum für In-Vitro-Fertilisation (CiF) der Universitätsfrauenklinik Gießen eine IVF-Behandlung erhielten. Von besonderem Interesse waren hierbei die Patientinnen, deren Hauptindikation Endometriose war. Als Kontrollgruppen wurden Patientinnen mit Hauptindikation Tubensterilität und andrologischen Gründen bestimmt. Andere Hauptindikationen wurden nicht berücksichtigt.

In Anbetracht dieser Kriterien wurden 5150 Patientinnen in die Studie aufgenommen, von denen 692 wegen Endometriose, 2381 wegen Tubensterilität und 2077 wegen andrologischer Indikation behandelt wurden.

Die Anzahl der Fälle erschließt sich aus der Anzahl der Behandlungszyklen. Einzelne Patientinnen können also mehrfach gewertet werden.

3.2 Klassifizierung

Die 692 Endometriosepatientinnen wurden vor der IVF-Behandlung laparoskopiert und die Diagnose histologisch gesichert. Anhand ihrer jeweiligen Operationsberichte wurde retrospektiv die Zuordnung zu den einzelnen Endometriosestadien vorgenommen und nach der Revised Classification of Endometriosis der American Society for Reproductive Medicine in vier Gruppen eingeteilt (siehe Kap. 1.6).

3.3 Ablauf einer IVF-Behandlung

Es gibt verschiedene Maßnahmen der In-vitro-Fertilisation, die unter dem Oberbegriff „Assistierte Reproduktion“ (ART) zusammengefasst werden: Konventionelle IVF, ICSI, MESA und TESE.

3.3.1 Konventionelle IVF

Die konventionelle IVF-Behandlung beginnt mit einer hormonellen Stimulation der Ovarien, damit gleichzeitig mehrere reife Follikel in einem Zyklus heranwachsen können. Man unterscheidet bei der Stimulation zwischen zwei verschiedenen Arten.

Beim „long protocol“ wird vor der eigentlichen Stimulation eine Behandlung mit GnRH-Analoga durchgeführt, und zwar ab dem 20. Tag des letzten Zyklus. Durch die

GnRH-Analoga wird die Hypophyse downreguliert. Die Medikamente werden entweder täglich mittels subkutaner oder nasaler Applikation oder als einmalige Depotinjektion verabreicht.

Beim „short protocol“ beginnt die GnRH-Analoga-Gabe erst ab dem ersten Zyklustag, die Stimulation erfolgt am zweiten bis dritten Tag. Da die GnRH-Gabe kürzer erfolgt als im „long protocol“, sind die Nebenwirkungen geringer. Allerdings kann bei einer längeren Downregulation die vorzeitige Ovulation besser verhindert werden und so eine größere Anzahl reifer Follikel gewonnen werden.

Nach ca. drei Wochen kann anhand des Serumspiegels von Östradiol (E2) und LH die Downregulation der Hypophyse überprüft werden. Sobald die Werte niedrig genug sind, wird mit der Stimulation durch HMG (Humanes menopausalen Gonadotropin) begonnen, welches sich aus FSH und LH zusammensetzt. Möglich ist auch die Stimulation mit rekombinantem FSH (rekFSH) oder einer Kombination aus Clomifen und hMG (CC + hMG).

Nach einer weiteren Woche werden regelmäßig Follikelwachstum und Östradiol-Wert kontrolliert. Sobald die gewünschten Werte erreicht sind (E2 > 1000 pg/ml, mind. drei Follikel > 18mm Ø) wird mit humanem Choriongonadotropin (hCG) die Ovulation ausgelöst. Als Präparat kommen zumeist Menogon® oder Menogon® HP, ferner Humegon® oder Puregon® für das hMG sowie Gonal® für als rekFSH zum Einsatz.

Nach 36 Stunden werden die Follikel punktiert und die Eizellen entnommen. Dies geschieht in einem kurzen operativen Eingriff, bei dem eine ultraschallgesteuerte Punktionsnadel durch die Vaginalwand gestochen und die Follikelflüssigkeit abgesaugt wird. Die dadurch gewonnenen Eizellen werden daraufhin in einem Kulturmedium aufbewahrt und sofort auf Anzahl und Reifegrad untersucht.

Im nächsten Schritt ist es nötig, Spermien zu gewinnen. Das durch Masturbation gewonnene Sperma wird zunächst hinsichtlich pH-Wert, Spermatozoenzahl, Motilität und Morphologie untersucht, um dann die unbeweglichen von den beweglichen Samenzellen zu trennen, sie vom Prostatasekret frei zu waschen und zu konzentrieren (Swim-up-Methode).

Nach zwei bis sechs Stunden werden Eizelle und Spermien in einer Kulturflüssigkeit vereint. Die nächsten 24 Stunden verbringen die Kulturen in einem Wärmeschrank bei 37°C. Danach werden die Oozyten auf Zeichen einer Befruchtung überprüft, was an Ausbildung und Anzahl der Vorkerne sowie an deren strukturellen

Beschaffenheit zu sehen ist. Dieses bezeichnet man als PN-Scoring (Pronucleus-Scoring). Sind dabei zwei Vorkerne, ein männlicher und ein weiblicher zu sehen, so kann von einer normalen Fertilisation ausgegangen werden. Maximal drei befruchtete Eizellen werden weiter kultiviert.

Ist nach weiteren 24 Stunden im Wärmeschrank mindestens ein vitaler Embryo herangewachsen kann der so genannte Embryotransfer erfolgen. Dabei wird der Embryo ins Cavum uteri oder die Tube übertragen.

Sind mehr als eine befruchtete Eizelle vorhanden, könnten noch weitere Zygoten kultiviert werden. Allerdings ist in Deutschland die Implantation von mehr als drei Embryonen nicht gestattet, da das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft dadurch erheblich erhöht wird. Werden mehr als ein Embryo eingesetzt, so erhöht sich auch die Schwangerschaftsrate von 7 – 13% bei nur einem Embryo auf 23 – 31% bei drei Embryonen (Steck 2001).

Gelegentlich kommt es vor, dass mehr als drei Eizellen befruchtet werden, oder sich das Paar dazu entschließt, nur ein oder zwei Embryonen implantieren zu lassen. In diesem Fall ist es möglich, überzählige Zygoten im Pronucleusstadium zu kryokonservieren, d.h. einfrieren zu lassen, um sie zu einem späteren Zeitpunkt zu implantieren. Ein erneuter Stimulationszyklus ist dann nicht nötig. Das Einfrieren von Embryonen ist allerdings in Deutschland verboten.

3.3.2 ICSI

Eine andere Methode der assistierten Reproduktion ist die intrazytoplasmatische Spermieninjektion, kurz ICSI (intracytoplasmatic sperm injection). Der Unterschied zur konventionellen IVF liegt in der Art der Befruchtung. Bei der ICSI werden Spermien und Eizellen nicht einfach in einer Kulturlösung vereint, sondern ein vitales Spermatozoon wird mittels einer Mikropipette direkt in die reife Eizelle injiziert.

Können beim Mann keine Spermien im Ejakulat gefunden werden (Azoospermie), so können anhand von zwei weiteren Verfahren Spermatozoen gewonnen werden, allerdings nur, wenn nachweislich Spermatozoen im Hoden produziert werden und die Azoospermie auf einem Verschluss der Samenwege beruht. In diesem Fall können durch MESA (microsurgical epididymal sperm aspiration) Spermatozoen aus dem Nebenhoden oder durch TESE (testicular sperm extraction) aus einer Hodenbiopsie gewonnen werden. So kann auch bei schwerer männlicher Subfertilität eine Schwangerschaft erreicht werden.

3.3.3 Schwangerschaftstest

Nach 14 Tagen wird das hCG im Urin bestimmt. Eine Schwangerschaft ist definiert für einen hCG-Wert über 30 IE/l. Allerdings kommt es bei einem Teil der Patientinnen auch zu einer so genannten biochemischen Schwangerschaft, bei der zunächst der hCG-Spiegel ansteigt, aber klinisch keine Schwangerschaft nachgewiesen werden kann.

3.4 Fragebogen zum Vergleich von Schwangerschafts- und Geburtsverläufen

Da die Schwangerschaftsvorsorge und Geburt sehr oft nicht an der Universitätsklinik Gießen stattfand wurde den Patientinnen, die durch IVF schwanger wurden und mindestens ein Kind entbunden hatten, ein Fragebogen (siehe Anhang) zugeschickt, mit der Bitte, Fragen zum jeweiligen Schwangerschafts- und Geburtsverlauf zu beantworten. Dieser Fragebogen war zuvor im Rahmen einer anderen Promotionsarbeit entwickelt worden (Schwangerschaft und Geburt nach In-vitro Fertilisation von Angela Maria Beck 2004) und konnte mit leichten Veränderungen übernommen werden. Abgesehen von persönlichen Daten waren besonders etwaige Komplikationen während Schwangerschaft und Geburt von Interesse, wie auch die Geburtsdaten des/der Kindes/r.

3.5 Datenerfassung und statistische Analyse

Die Erfassung der Daten und die statistische Auswertung erfolgte durch SPSS 12.0. Zur Gewährleistung des Datenschutzes wurden die Patientinnen jeweils mit einer Codenummer versehen.

Bei der Datenanalyse wurden die Ergebnisse durch statistische Tests überprüft. Bei parametrischen Daten wurden Kreuztabellen erstellt und mit den Chi-Quadrat-Tests auf signifikante Unterschiede untersucht. Bei einer erwarteten Häufigkeit unter 5 wurde die Signifikanz zusätzlich mit dem Exakten Test nach Fisher überprüft. Nichtparametrische Tests zum Vergleich von Mittelwerten wurden mit dem Mann-Whitney-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde für $p \leq 0,05$ definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Einführung

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertung der Datenbank und des Fragebogens vorgestellt. Der Fragebogen wurde an 836 Patientinnen geschickt, die nach IVF- oder ICSI-Schwangerschaft entbunden wurden. In 441 Fällen erhielten wir eine Antwort, was eine Rücklaufquote von 52,8% ergab.

4.2 Aufteilung nach Endometriosestadium

Die Endometriosepatientinnen verteilen sich wie folgt auf die vier Stadien:

Stadium I = 232 Patientinnen

Stadium II = 220 Patientinnen

Stadium III = 161 Patientinnen

Stadium IV = 79 Patientinnen

4.3 Stimulationsdaten

4.3.1 Downregulation

Die meisten Endometriosepatientinnen wurden vor der Punktion down-reguliert. Dies erfolgte bei 333 Fällen (48,1%) nach dem „short protocol“ und in 204 Fällen (29,5%) nach dem „long protocol“. Bei den restlichen 155 Patientinnen wurde auf die Downregulation verzichtet. In Tabelle 1 sind diese Daten im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen dargestellt.

Tab. 1: Downregulationsdaten der drei Hauptindikationsgruppen

Downregulation	Hauptindikation		
	Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor
Short protocol	333	1407	1201
	48,1%	67,7%	50,4%
Long protocol	204	266	480
	29,5%	12,8%	20,2%
Keine Downregulation	155	404	700
	22,4%	19,5%	29,4%
Gesamt	692	2077	2381
	100%	100%	100%

4.3.2 Dauer und Art der Stimulation

Die Endometriosepatientinnen wurden im Mittel $10,00 \pm 2,7$ Tage stimuliert. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe der Patientinnen mit andrologischer Indikation müssen Endometriosepatientinnen länger stimuliert werden. Im Mann-Whitney-Test wurde ein signifikanter Unterschied gefunden ($p < 0,001$). Zwischen der Gruppe der Patientinnen mit Tubenfaktor und der Endometriosegruppe konnte keine signifikante Differenz zur Dauer der Stimulation festgestellt werden. Eine Übersicht liefert Tab. 2.

Tab. 2: Stimulationsdauer

Stimulationsdauer	Hauptindikation		
	Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor*
Tage	$10,0 \pm 2,7$	$9,5 \pm 2,3$	$10,1 \pm 2,6$
Minimum	5	1	1
Maximum	35	20	26

485 (70,1%) der 692 Endometriosepatientinnen wurden mit hMG stimuliert, 91 (13,2%) mit rekombinantem FSH und 116 (16,8 %) mit Clomifen + hMG.

In der Gruppe der Endometriosepatientinnen wurden im Mittel $26,4 (\pm 10,8)$ Ampullen zur Stimulation verwendet.

Zur Kontrollgruppe der Patientinnen mit andrologischer Indikation fand sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$). Diese Patientinnen wurden mit $25,0 (\pm 9,9)$ Ampullen im Mittel stimuliert. In der zweiten Kontrollgruppe der Tubenfaktorpatientinnen wurden im Durchschnitt $28,5 (\pm 12,0)$ Ampullen zur Stimulation verwendet. Dies ergab auch eine signifikante Differenz zur Endometriosegruppe ($p < 0,001$) (Tab. 3).

Tab. 3: Anzahl der Stimulationsampullen in den drei Hauptindikationsgruppen

Stimulationsampullen	Hauptindikation		
	Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor
Anzahl	$26,4 \pm 10,8$	$25,0 \pm 9,9$	$28,5 \pm 12,0^*$
Minimum	8	0	0
Maximum	77	80	90

* weitere Daten zu Stimulationsdauer und – stärke finden sich im Anhang

4.3.3 Punktion und Insemination der Eizellen

In den Reihen der Endometriosepatientinnen konnte 692 Mal, also in 100 Prozent der Fälle, eine Punktion stattfinden. Dabei wurden im Mittel 7,1 ($\pm 4,2$) Eizellen punktiert.

Ebenfalls konnte auch die Insemination zu 100% erfolgen. Inseminiert wurden im Mittel 6,7 ($\pm 4,0$) Eizellen.

In der Gruppe der Patientinnen mit andrologischer Indikation wurde ebenfalls in 100 Prozent der Fälle eine Punktion und Insemination durchgeführt, in der Tubenfaktorgruppe erfolgte jedoch nur in 98,4 % der Fälle eine Punktion, bzw. in 99,8 Prozent eine Befruchtung.

Für die Punktion wurden signifikante Unterschiede zu beiden Kontrollgruppen gefunden ($p < 0,001$). Auch untereinander sind die Ergebnisse der Kontrollgruppen signifikant verschieden ($p < 0,001$). Diese Ergebnisse sind in Tab. 4 dargestellt.

Tab. 4: Anzahl der punktierten Eizellen pro Hauptindikationsgruppe

Eizellen punktiert	Hauptindikation		
	Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor
Anzahl	7,1 \pm 4,2	7,7 \pm 4,4	6,7 \pm 4,7
Minimum	1	1	0
Maximum	26	43	43

Bezüglich der Insemination zeigte sich keine signifikante Differenz zwischen den drei Hauptindikationsgruppen ($p < 0,001$). In Tab. 5 sind diese Daten zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 5: Anzahl der inseminierten Eizellen pro Hauptindikationsgruppe

Eizellen inseminiert	Hauptindikation		
	Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor
Anzahl	6,7 \pm 4,0	6,4 \pm 3,7	6,6 \pm 4,6
Minimum	1	1	0
Maximum	26	35	43

In der Endometriosegruppe, wie auch in den Gruppen „Andrologische Indikation“ und „Tubenfaktor“, wurde sowohl IVF als auch ICSI durchgeführt. Im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen wurde ICSI besonders häufig bei Paaren mit andrologischer Hauptindikation angewendet. Bei Patientinnen mit Endometriose oder Tubenfaktor wurde zumeist IVF angewandt (Tab. 6).

Tab. 6: Inseminationsart der Hauptindikationsgruppen

Inseminationsart	Hauptindikation		
	Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor
ICSI	32,1%	85,8%	16,4%
IVF	67,9%	14,2%	83,6%

In der Endometriosegruppe wurde noch differenziert zwischen den einzelnen Klassen der Endometriose. In allen Klassen wurde in ca. 2/3 der Fälle IVF angewandt, in 1/3 der Fälle ICSI (Tab. 7).

Tab. 7: Inseminationsart je Endometriosestadium

Inseminationsart	Endometriosestadium			
	I	II	III	IV
ICSI	37,1%	33,6%	28,0%	21,5%
IVF	62,9%	66,4%	72,0%	78,5%

4.3.4 Embryotransfer

Allen Endometriosepatientinnen konnten Embryonen eingesetzt werden.

In der Kontrollgruppe „Andrologische Indikation“ konnten ebenfalls allen Patientinnen Embryonen übertragen werden. Lediglich in der Kontrollgruppe „Tubenfaktor“ konnte ein Embryotransfer nur in 66% der Fälle erfolgen. Hier wurde ein signifikanter Unterschied zur Endometriosegruppe gefunden ($p < 0,001$), nicht jedoch zur Andrologiegruppe. Tab. 8 zeigt eine Übersicht der Daten.

Tab. 8: Embryonen implantiert in den drei Hauptindikationsgruppen

Embryone implantiert	Hauptindikation		
	Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor
Anzahl Embryonen	2,6 ± 0,7	2,6 ± 0,7	2,1 ± 1,2
1 Embryo	11,1%	10,7%	11,3%
2 Embryonen	21,2%	19,6%	16,2%
3 Embryonen	67,6%	69,7%	72,5%

4.3.5 Stimulations- und IVF-Daten der verschiedenen ASRM-Klassen

Die verschiedenen Stimulationsdaten wurden ebenfalls auf signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Endometriosestadien überprüft. Auch wenn zwischen den Endometriosestadien keine signifikanten Unterschiede festgestellt wurden, so zeichnet sich doch eine Tendenz ab: Patientinnen mit schwerer Endometriose mussten etwas länger und mit höheren Stimulationsdosen stimuliert werden. Außerdem konnten weniger Eizellen punktiert und inseminiert werden. Eine Zusammenfassung der Daten zeigt Tab. 9.

Tab. 9: Signifikanzen der verschiedenen Stimulationsdaten bzgl. ASRM-Klassen

Stimulationsdaten	Endometriosestadium			
	I	II	III	IV
Stimulationsdauer (Tage)	10,0 ± 2,6	9,8 ± 3,0	10,3 ± 2,6	9,9 ± 2,6
Stimulationsampullen (Anzahl)	26,3 ± 11,3	25,5 ± 9,6	27,3 ± 11,8	27,5 ± 10,4
Eizellen punktiert (Anzahl)	7,2 ± 4,4	7,3 ± 4,1	6,9 ± 4,0	6,4 ± 3,8
Eizellen inseminiert (Anzahl)	6,7 ± 4,3	6,8 ± 4,0	6,6 ± 3,8	6,2 ± 3,8

4.4 Schwangerschaftsrate

4.4.1 Schwangerschaftsrate allgemein

In 211 Fällen der 692 Endometriosepatientinnen wurde nach dem Embryotransfer ein positiver Schwangerschaftstest gefunden. Dies ergibt eine Schwangerschaftsrate von 30,5% für Patientinnen mit Endometriose.

Diese Schwangerschaftsrate ist vergleichbar mit der Rate der Patientinnen mit andrologischer Indikation, die bei 32,1% liegt. Der leichte Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,4$). Der Unterschied zur zweiten Kontrollgruppe stellte sich in der statistischen Auswertung ebenfalls als nicht signifikant heraus: Die Schwangerschaftsrate der Tubenpatientinnen betrug 28,2% ($p = 0,3$). Einen zusammenfassenden Überblick gibt Abb. 2.

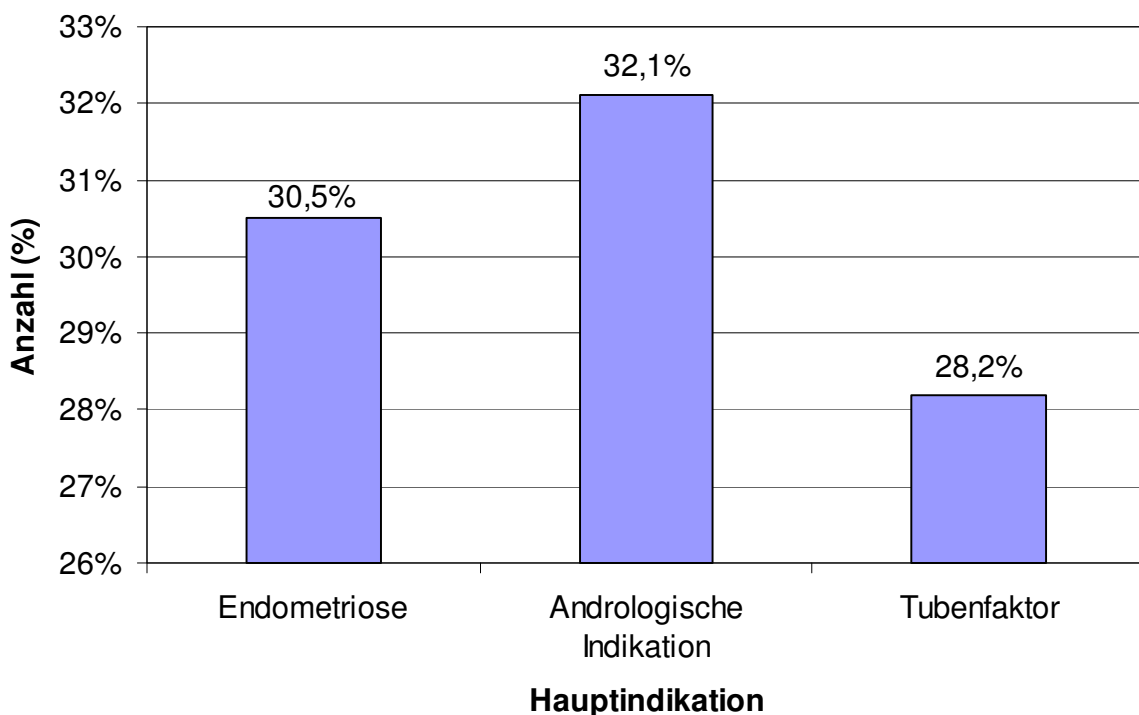


Abb. 2: Schwangerschaftsrate

Untersucht man die einzelnen Stadien der Endometriose auf die Schwangerschaftsrate, so scheint es statistisch gesehen zunächst, als habe der Grad der Endometriose keinerlei Einfluss auf die Schwangerschaftsrate ($p = 0,059$). Abb. 3 gibt einen Überblick über die einzelnen Schwangerschaftsraten.

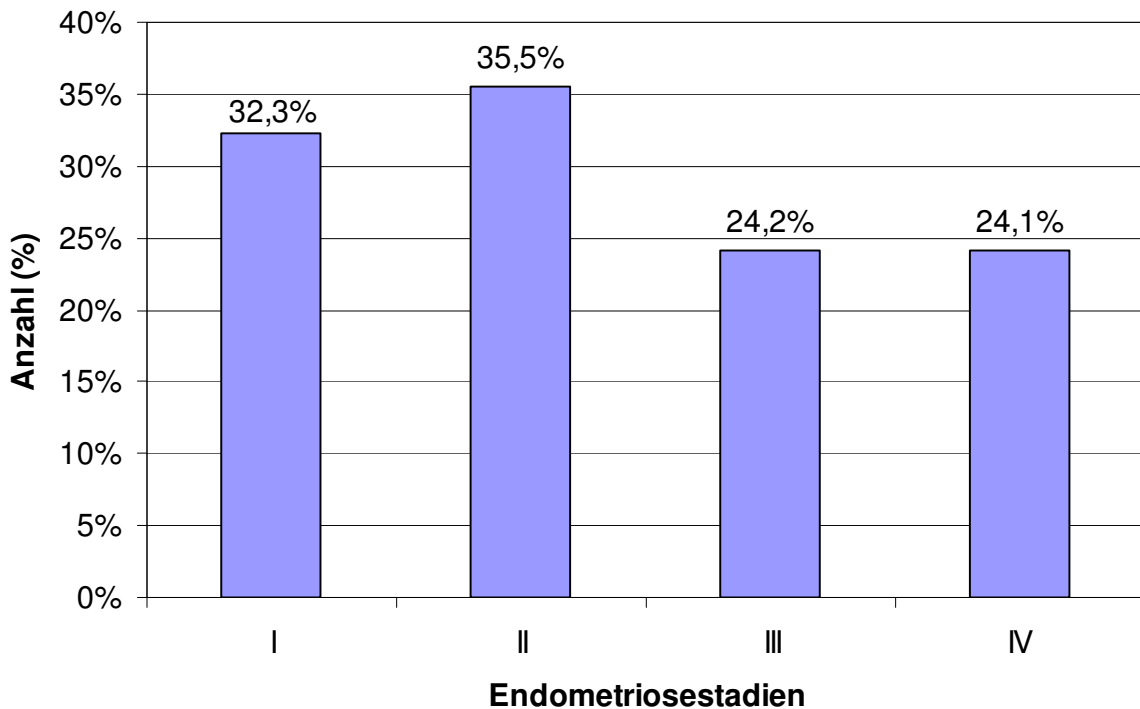


Abb. 3: Schwangerschaftsrate bei den einzelnen Endometriosestadien

Wird allerdings leichte Endometriose mit schwerer Endometriose verglichen und werden zu diesem Zweck Gruppe I und II für die leichte Endometriose sowie die Gruppen III und IV für schwere Endometriose zusammengefasst, so ist eine signifikante Differenz zu beobachten ($p < 0,05$), wie in Abb. 4 zu sehen ist.

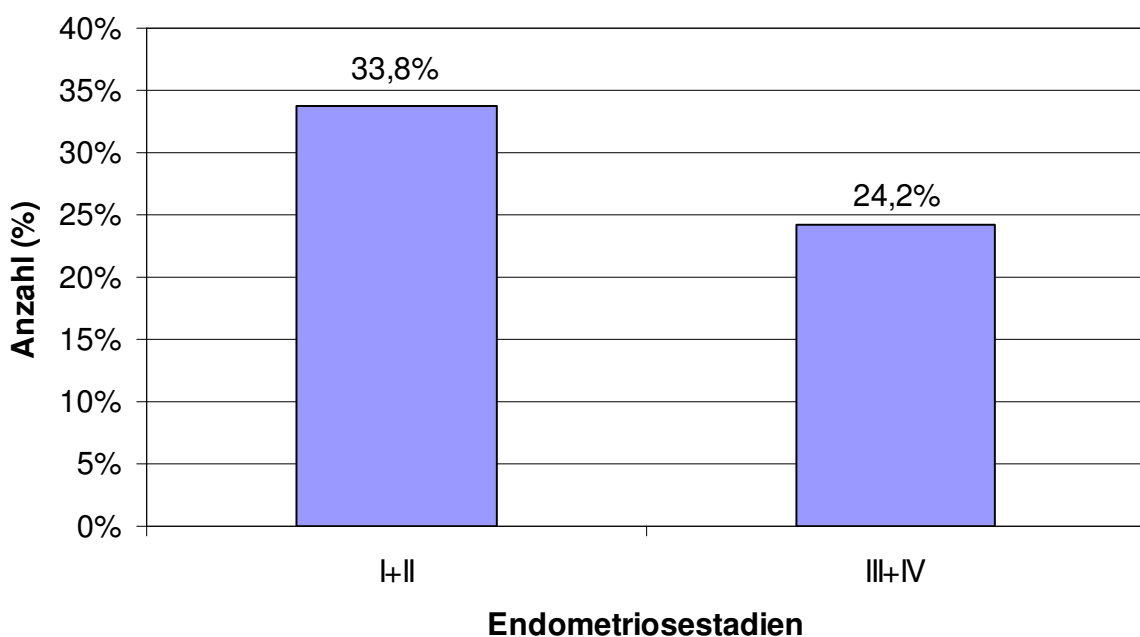


Abb. 4: Schwangerschaftsrate bei leichter und schwerer Endometriose

4.4.2 Einfluss der Downregulation auf die Schwangerschaftsrate

Es zeigte sich, dass es bei den nach „long protocol“ downregulierten Patientinnen in 73 Fällen, also bei 36,0% zu einer Schwangerschaft kam, wohingegen nur 85 Patientinnen (25,5%), die eine Downregulation nach dem „short protocol“ erhielten, schwanger wurden. Statistisch ist der Unterschied signifikant: $p < 0,001$. Demnach wirkt sich eine Downregulation nach dem „long protocol“ bei Endometriosepatientinnen offenbar positiv auf die Schwangerschaftsrate aus.

In den Kontrollgruppen wurde bei Patientinnen mit tubarer Indikation insgesamt eine niedrigere Schwangerschaftsrate festgestellt, sowohl im „short protocol“ als auch im „long protocol“. Der Unterschied ist hier ebenfalls signifikant ($p < 0,001$). Auch in der Gruppe der Patientinnen mit andrologischer Indikation konnte eine höhere Schwangerschaftsrate im „long protocol“ festgestellt werden, bei statistisch signifikantem Unterschied ($p < 0,001$), vgl. Abb. 5.

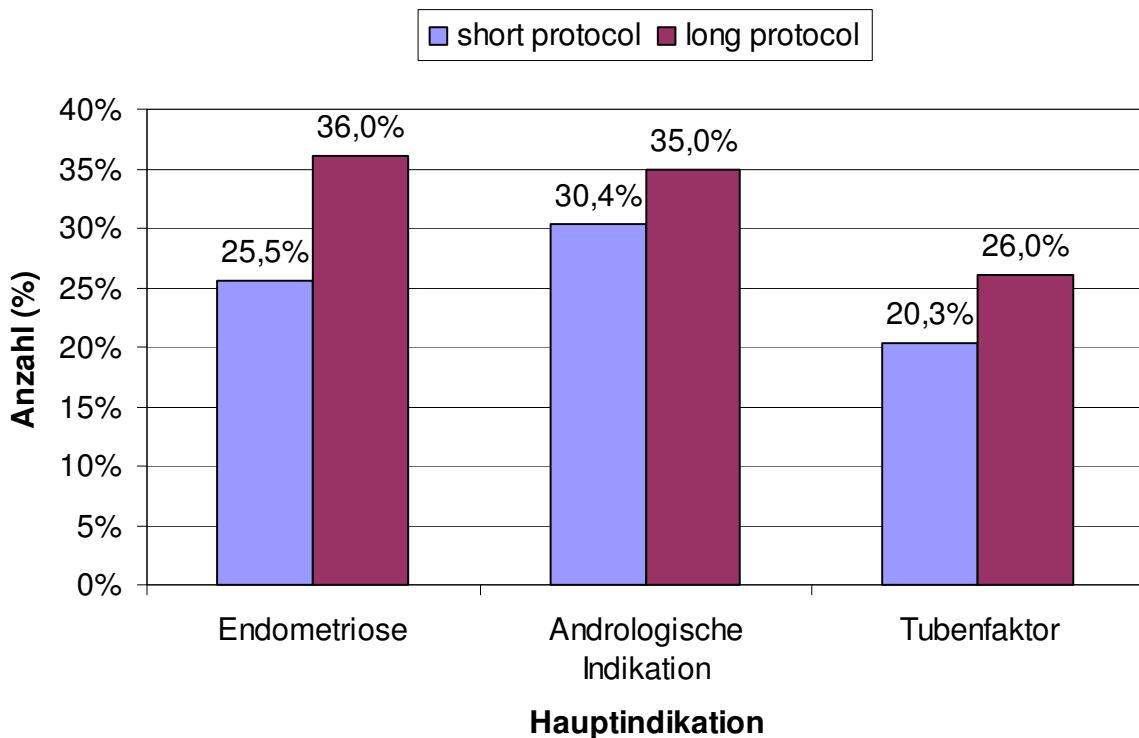


Abb. 5: Einfluss der Art der Downregulation auf die Schwangerschaftsrate

4.4.3 Einfluss der Stimulationsart auf die Schwangerschaftsrate

Die Stimulationsart scheint keinen Einfluss auf die Schwangerschaftsrate zu haben. Es kam in 143 Fällen (29,5%) nach hMG-Stimulation zu einer Schwangerschaft, nach Stimulation mit rekFSH in 30 Fällen (33%) und nach Clomifen+hMG in 38 Fällen (32,8%). Auch wenn die Schwangerschaftsrate nach alleiniger hMG-Stimulation etwas niedriger war, so war der Unterschied nicht signifikant ($p > 0,05$).

Ebenfalls kein signifikanter Unterschied fand sich in der Kontrollgruppe „tubare Indikation“. Allerdings wurde in der Kontrollgruppe „andrologische Indikation“ eine signifikante Differenz zwischen den drei Simulationsarten gefunden ($p < 0,05$). In Abb. 6 ist eine Übersicht der Daten zu sehen.

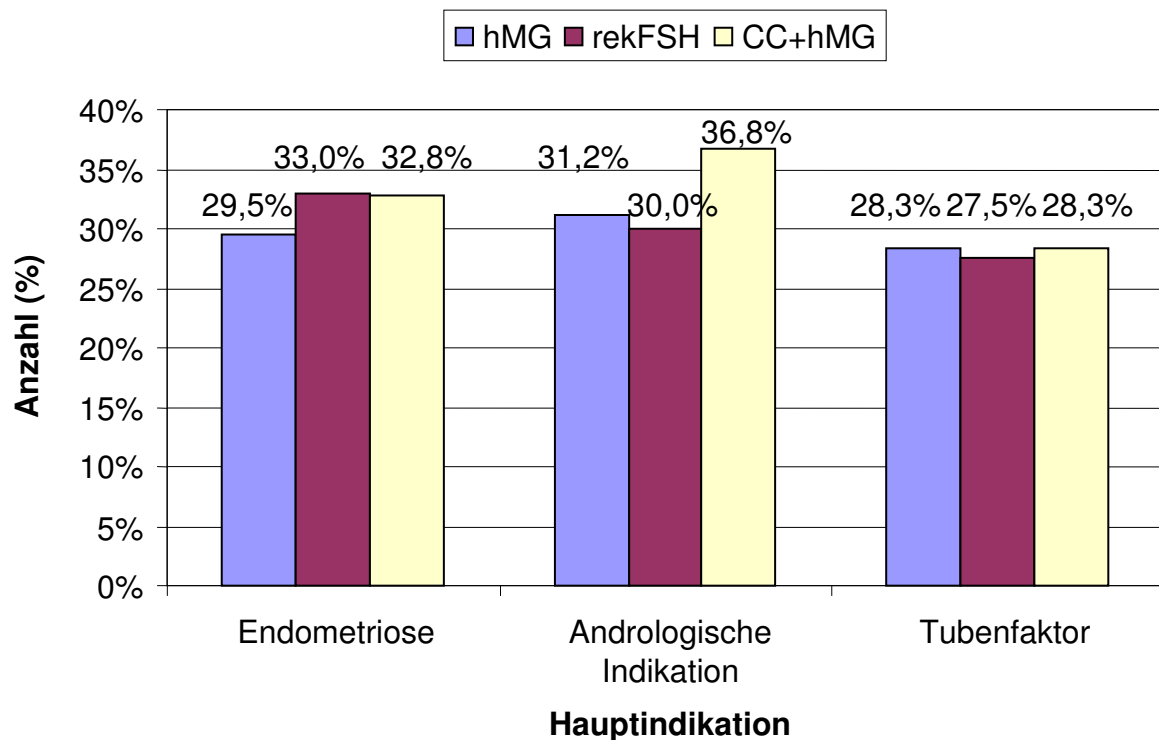


Abb. 6: Einfluss der Stimulationsart auf die Schwangerschaftsrate

4.5 Abortrate

Von den 211 Schwangerschaften der Endometriosepatientinnen konnten leider nicht alle zu einer Geburt führen. In 57 Fällen (27,0%) kam es zu einem Abort.

In den Kontrollgruppen wurden ähnliche Abortraten gefunden. Einen Überblick gibt Tab. 10. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Endometriosepatientinnen und den Patientinnen mit andrologischer Indikation in Bezug auf die Abbruchrate ($p > 0,05$). Es wurde allerdings ein signifikanter Unterschied zwischen den Endometriosepatientinnen und der Tubenfaktorgruppe gefunden ($p < 0,01$).

Tab. 10: Abortraten der drei Hauptindikationen

Hauptindikation	Abortrate
Endometriose	27,0 % (57 / 211)
Andrologische Indikation	30,0 % (200 / 667)
Tubenfaktor	38,7 % (204 / 527)
Gesamt	32,8 %

In den verschiedenen Stadien der Endometriose konnte ebenfalls kein Hinweis auf eine erhöhte Abortrate für ein bestimmtes Endometriosestadium gefunden werden (Tab. 11). Jeweils untereinander konnten auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Stadien festgestellt werden ($p \geq 0,05$).

Tab. 11: Einfluss des Endometriosestadiums auf die Abortrate

	Endometriosestadium			
	I (n = 75)	II (n = 78)	III (n = 39)	IV (n = 19)
Anzahl	19	22	8	8
Abortrate	25,3 %	28,2 %	20,5 %	42,1 %

Bei der Bestimmung der Abortrate von leichter, bzw. schwerer Endometriose zeigte sich für leichte Endometriose eine Abortrate von 27,3%, für schwere Endometriose eine Abortrate von 27,6%, bei nicht signifikantem Unterschied ($p \geq 0,05$).

4.6 Mehrlinge

Bei 127 Geburten erblickten 164 Kinder das Licht der Welt. In 73,2% der Fälle, also 93 Geburten von Endometriosepatientinnen, bekamen die Mütter nur ein Kind. Bei 24,4% (31 Mal) kam es zu einer Zwillingsgeburt und 2,4% brachten Drillinge zur Welt.

Diese Verteilung der Anzahl der geborenen Kinder ist vergleichbar mit der der Kontrollgruppen. Abb. 7 gibt einen zusammenfassenden Überblick.

Der Bezug zwischen Anzahl der Kinder pro Geburt bei Endometriosepatientinnen und Patientinnen mit andrologischer Indikation sowie zwischen Endometriosepatientinnen und Tubenfaktorpatientinnen wurde überprüft. Hier wurden aber auch keine signifikanten Differenzen gefunden.

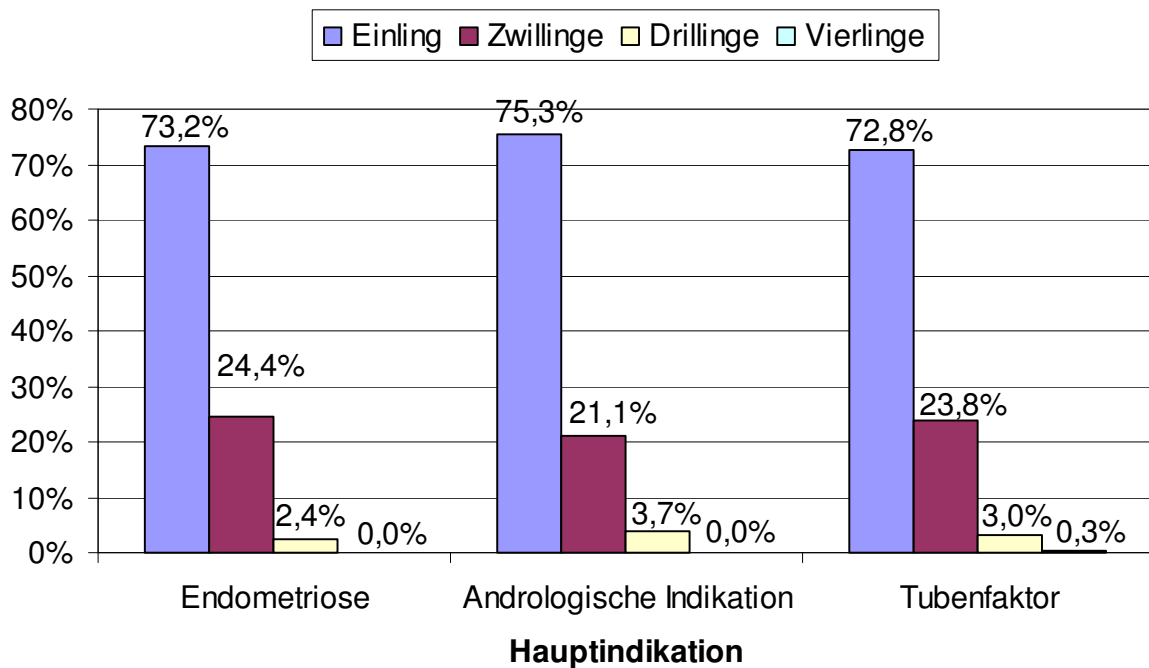


Abb. 7: Verteilung von Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften in den drei Hauptgruppen

Abb. 8 und 9 zeigen die Verteilungen der einzelnen Kinderzahlen auf die jeweiligen ASRM-Stadien bzw. zwischen leichter und schwerer Endometriose. Dort gibt es auch keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Schweregrad der Endometriose und der Anzahl der geborenen Kinder ($p > 0,05$).

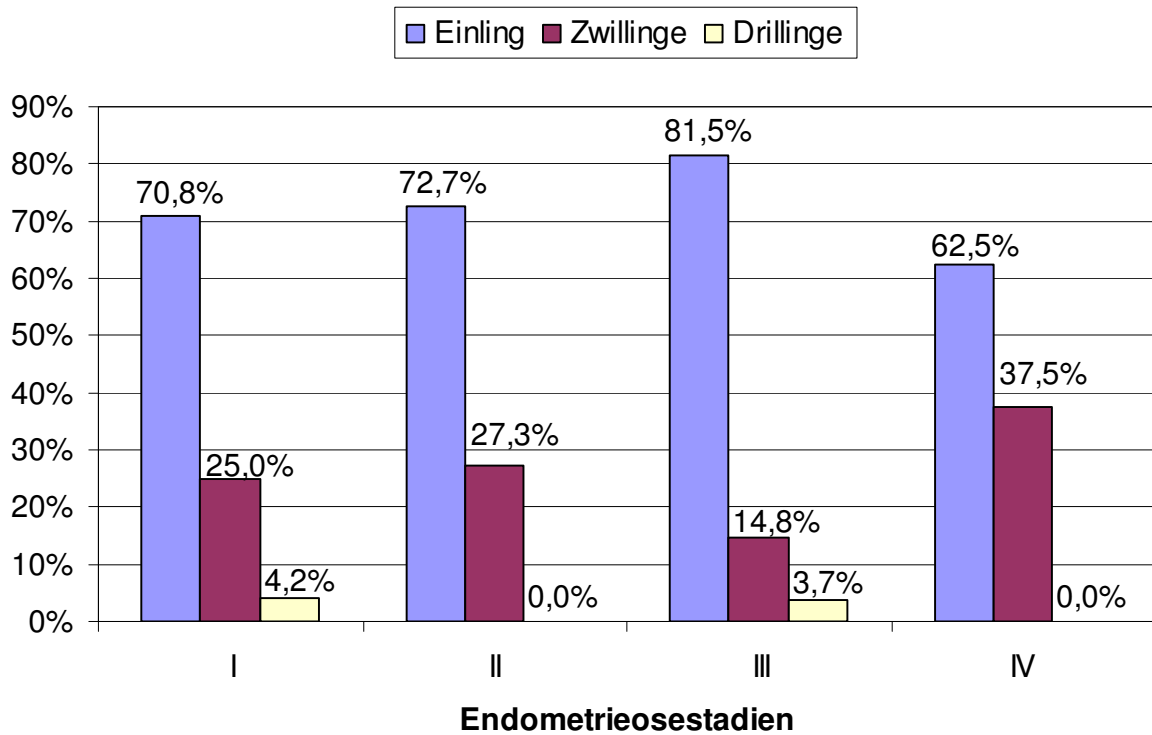


Abb. 8: Verteilung der Kinderzahlen auf die einzelnen ASRM-Klassen

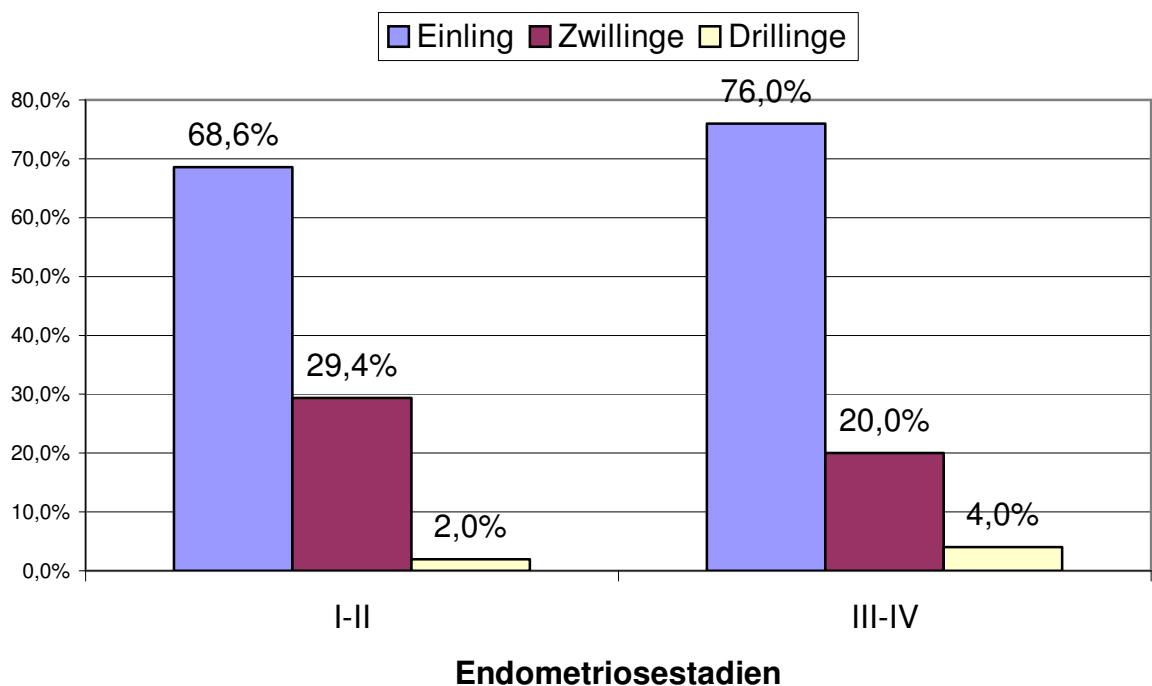


Abb. 9: Verteilung der Kinderzahlen bei leichter und schwerer Endometriose

4.7 Komplikationen während der Schwangerschaft

Die häufigsten Schwangerschaftskomplikationen wie Überstimulation, Polyhydramnion, Gestationsdiabetes, Hypertonie, Gestose, vorzeitige Wehentätigkeit und vanishing Twin wurden auf Häufigkeit ihres Auftretens in den einzelnen Hauptindikationsgruppen untersucht. Eine signifikante Differenz zwischen Hauptindikation und Auftreten einer dieser Komplikationen ist jedoch nicht zu erkennen. Eine Übersicht darüber gibt Tab. 12. Genaueres zu den einzelnen Komplikationen findet sich im Anhang 8.3.

Tab. 12: Häufige Komplikationen in der Schwangerschaft

	Hauptindikation			Gesamt	Signifikanz
	Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor		
Überstimulation	13	31	13	57	p > 0,05
	17,1%	12,8%	10,6%	12,9%	
Polyhydramnion	2	6	4	12	p > 0,05
	2,6%	2,5%	3,3%	2,7%	
Gestationsdiabetes¹	8	20	11	39	p > 0,05
	10,5%	8,3%	8,9%	8,8%	
Hypertonie²	15	39	21	74	p > 0,05
	19,7%	16,1	17,1%	17,0%	
Gestose	2	4	3	9	p > 0,05
	2,6%	1,7%	2,4%	2,0%	
Vorzeitige³ Wehen	24	77	41	142	p > 0,05
	31,6%	31,8%	33,3%	32,3%	
Vanishing twin	9	25	17	51	p > 0,05
	11,8%	10,3%	13,8%	11,6%	

¹ Therapie mit Insulin, Diät oder ohne Therapie.

² Therapie in 46,7% nötig, mit Betablockern, Aspirin oder Ruhe.

³ Therapie mit Partusisten oder Magnesium oral und iv (siehe Anhang).

Es konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Überstimulation und den verschiedenen Endometriosestadien gefunden werden.

Ebenfalls konnte kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Polyhydramnions, eines Gestationsdiabetes, eines Schwangerschaftshypertonus, einer Gestose und den Endometriosestadien hergestellt werden, da die jeweils zu geringe Stichprobe beim Auftreten dieser Komplikationen keine verlässliche Aussage zulässt.

Symptome eines HELLP-Syndroms bzw. einer Gestose wurden im Einzelnen noch genauer bezüglich Häufigkeit zwischen den einzelnen Hauptindikationsgruppen untersucht. Das Auftreten dieser Symptome wurde ausgewertet und in Tab. 13 dargestellt. Mehrfachnennungen waren möglich. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht gefunden werden.

Tab. 13: Auftreten der Symptome eines HELLP-Syndroms bzw. einer Gestose

	Hauptindikation			Gesamt	Signifikanz
	Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor		
Ödeme	36	136	53	225	p > 0,05
	47,4%	56,2%	43,1%	51,0%	
Proteinurie	10	15	15	40	p > 0,05
	13,2%	6,2%	12,2%	9,1%	
Erhöhte Leberwerte	4	12	7	23	p > 0,05
	6,6%	1,7%	5,7%	3,6%	
Verminderte Anzahl an Blutplättchen	5	4	7	16	p > 0,05
	6,8%	1,8%	4,3%	3,4%	
Krampfanfälle	3	13	9	25	p > 0,05
	3,9%	5,4%	7,3%	5,7%	
HELLP	4	7	5	16	p > 0,05
	5,3%	2,9%	4,1%	3,6%	

Die einzelnen Endometriosestadien untereinander wurden nicht verglichen, da die Anzahl der aufgetretenen Symptome in den einzelnen Gruppen zu gering für eine aussagekräftige Beurteilung der signifikanten Differenz war.

Weitere Schwangerschaftskomplikationen (Blutungen, Zervixinsuffizienz, Placenta praevia, vorzeitige Plazentalösung, Thrombose, vorzeitiger Blasensprung, etc.) machten bei manchen Patientinnen eine Hospitalisierung erforderlich, traten aber ebenfalls nicht gehäuft in einer speziellen Hauptindikationsgruppe bzw. Endometrioseuntergruppe auf (siehe Anhang 8.3).

4.8 Geburtsverlauf

4.8.1 Geburtsmodus

Eine signifikante Differenz zwischen der Endometriosegruppe und den Kontrollgruppen zu den einzelnen Geburtsmodi besteht nicht ($p > 0,05$). Abb. 10 gibt eine Übersicht der einzelnen Geburtsmodi zu den Hauptindikationen. Es zeigt sich allerdings, dass der Entbindungsmodus bei Mehrlingsschwangerschaften bedeutend häufiger die Sectio ist als die Spontangeburt. Ebenfalls ist der Anteil der Mehrlingsgeburten an den durchgeführten Kaiserschnitten höher (Abb. 11).

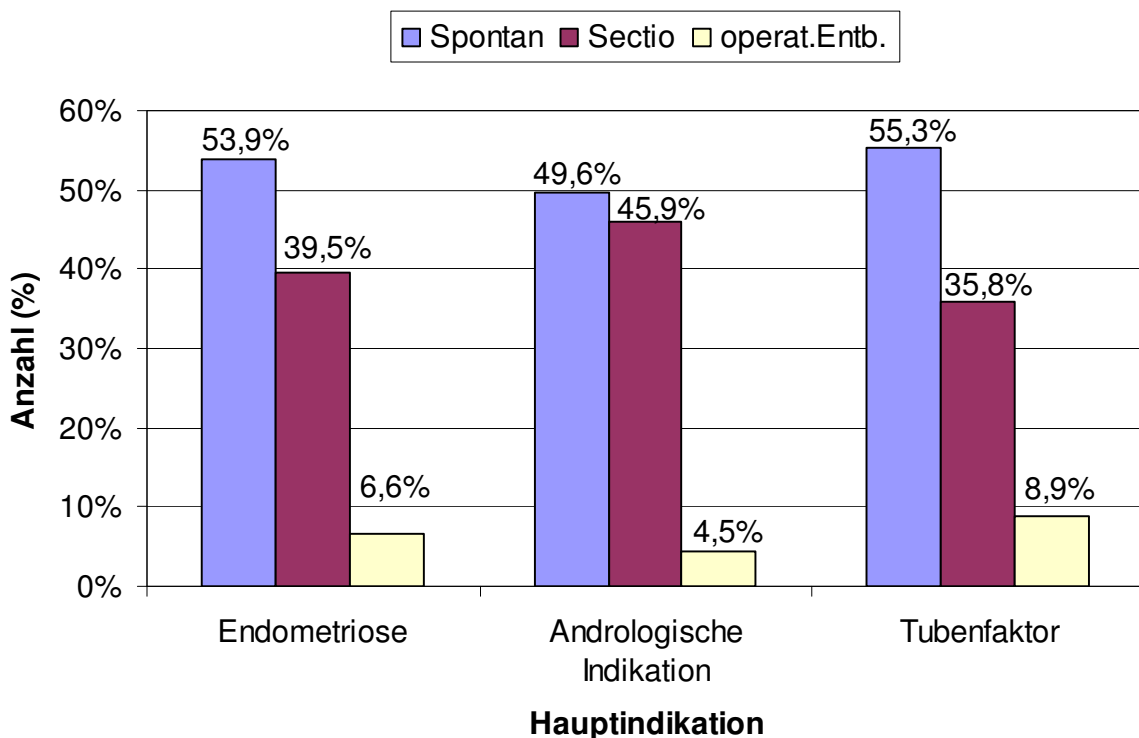


Abb. 10: Übersicht über die Geburtsmodi in den drei Hauptindikationsgruppen

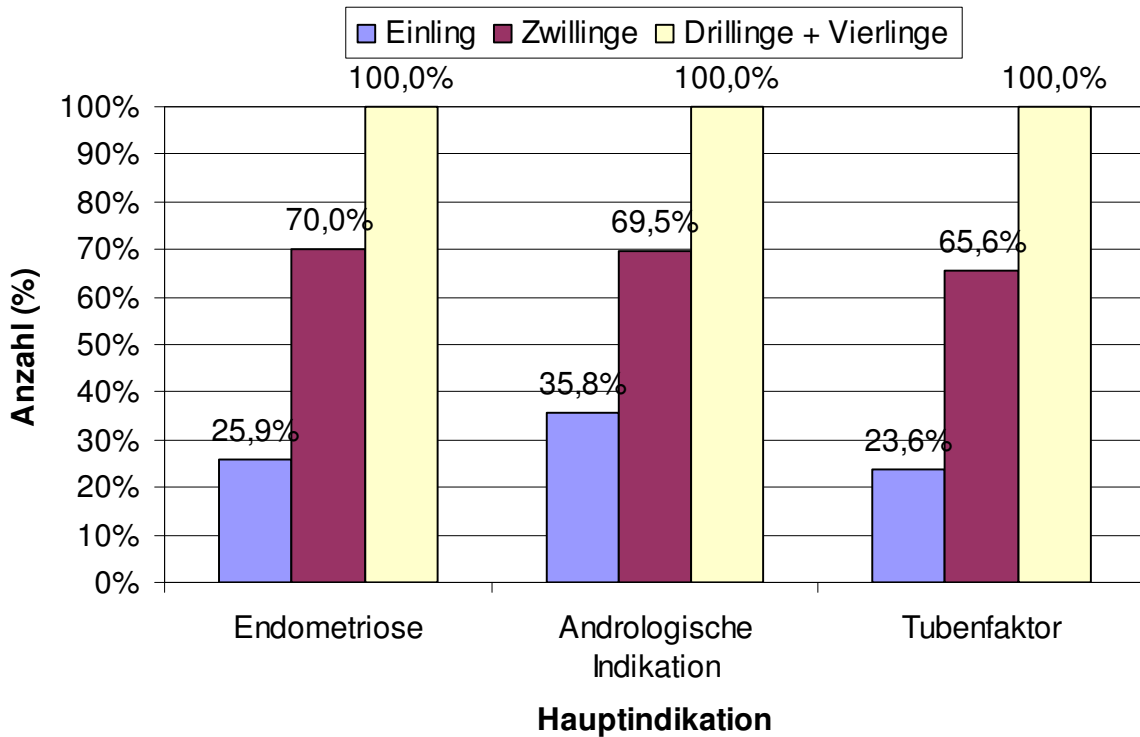


Abb. 11: Anteil des Geburtsmodus Sectio bei Ein- und Mehrlingen

4.8.2 Dauer der Schwangerschaft

Eine normale Schwangerschaft dauert 40 Wochen. Vor der 37. Woche geborene Kinder bezeichnet man als Frühgeborene, bei Schwangerschaften über die 41 Woche hinaus spricht man von Übertragung (Tab. 14). Eine signifikante Differenz zwischen Hauptindikation und Dauer der Schwangerschaft gibt es nicht ($p > 0,05$).

Tab. 14: Schwangerschaftsdauer in den drei Hauptindikationsgruppen

Schwangerschaftsdauer		Hauptindikation			Gesamt
		Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor	
Frühgeburt	Anzahl	23	74	40	137
	%	30,3%	30,6%	32,5%	31,1%
37. - 41. SSW	Anzahl	51	156	79	286
	%	67,1%	64,5%	64,2%	64,9%
Übertragung	Anzahl	2	12	4	18
	%	2,6%	5,0%	3,3%	4,1%
Gesamt	Anzahl	76	242	123	441
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Die Geburten in der Gruppe der Endometriosepatientinnen fanden im Mittel in der 37,4. ($\pm 3,6$) SSW statt. Dies ist vergleichbar mit den Patientinnen der Kontrollgruppen: Ein signifikanter Unterschied bzgl. der Dauer der Schwangerschaft wurde nicht gefunden ($p > 0,05$). Eine Übersicht über die Geburten pro Schwangerschaftswoche zeigt Tab. 15.

Tab. 15: Schwangerschaftswoche der Geburt

Dauer der Schwangerschaft	Hauptindikation		
	Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor
Anzahl SSW	37,42 \pm 3,6	37,4 \pm 3,4	37,0 \pm 3,9
Minimum	22	23	23
Maximum	42	43	42

In der Endometriosegruppe waren 69,6% der Frühgeborenen Zwillinge, 8,7% Drillinge. Nur 21,7% der Frühgeburten waren Einlinge. Damit waren 80% der Zwillinge und 100% der Drillinge Frühgeburten. Nur 9,3% der Einlinge kamen zu früh zur Welt. Abb. 12 zeigt die Verteilung der Mehrlingsschwangerschaften auf drei Hauptindikationsgruppen.

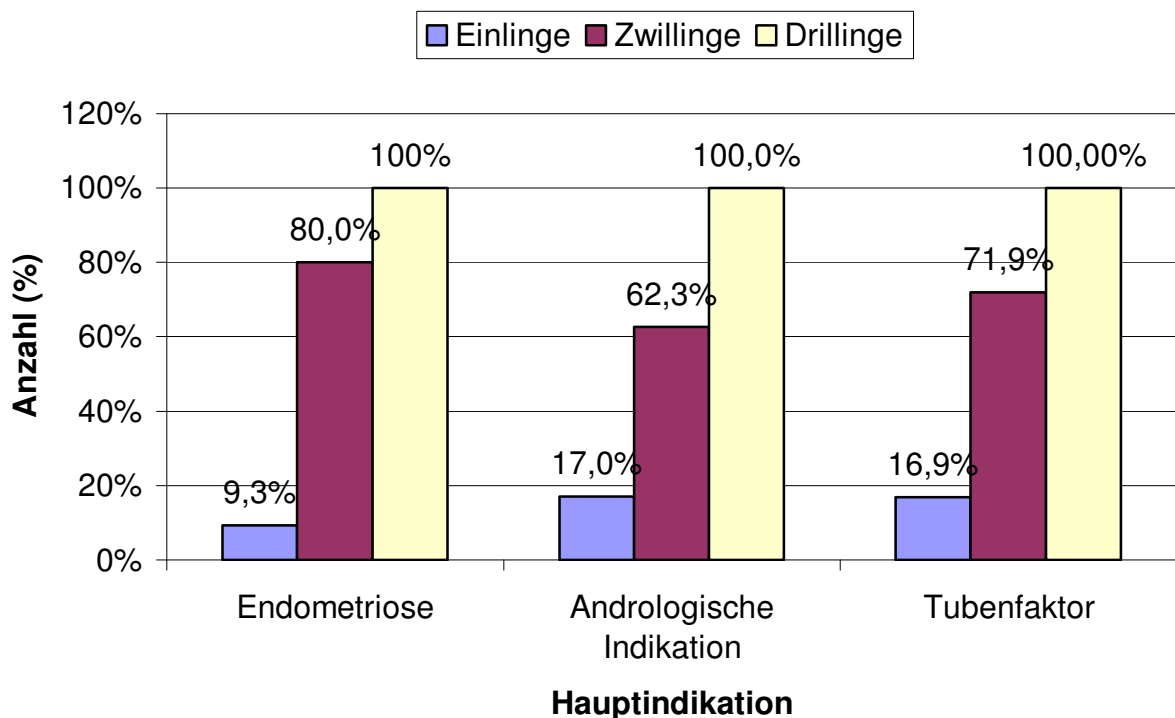


Abb. 12: Verteilung der Frühgeburten in den drei Hauptindikationsgruppen

4.8.3 Verlegung nach der Geburt

In 23 Fällen wurden Kinder aus der Endometriosegruppe nach der Entbindung in die Kinderklinik verlegt, um dort behandelt zu werden. Tab. 16 zeigt eine Übersicht über die Gründe, die diese Verlegungen veranlassten (Mehrfachnennungen waren möglich). Es kristallisierte sich keine signifikante Häufigkeit eines Verleggrundes bezüglich der Hauptindikation heraus.

Tab. 16: Gründe für die Verlegung in die Kinderklinik

Gründe für Verlegung	Hauptindikation			Gesamt
	Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor	
Frühgeburt, Unreife	11	45	23	79
	13,9%	51,2%	18,1%	17,3%
Atemprobleme	4	11	4	19
	5,1%	4,4%	3,1%	4,2%
Anpassungsstörungen	1	2	2	5
	1,3%	0,8%	1,6%	1,1%
Neugeboreneninfektion	1	6	3	10
	1,3%	2,4%	2,3%	2,2%
Neugeborenenikterus	3	6	4	13
	3,8%	2,4%	3,1%	2,8%
Herzfehler	1	6	2	9
	1,3%	2,4%	1,6%	2,0%
Darmfehlbildung	0	1	2	3
	0%	0,4%	1,6%	0,7%
Beobachtung	1	3	0	4
	1,3%	1,2%	0%	0,9%
sonstige Gründe	1	6	1	8
	1,3%	2,4%	0,8%	1,8%

4.8.4 Fehlbildungen

In sieben Fällen (9,2%) wurden bei Neugeborenen der Endometriosegruppe Fehlbildungen entdeckt. Hierbei handelte es sich um Fehlbildungen des Herzens und der Gefäße, des Bewegungsapparates, sowie des Neuralrohrs. Tab. 17 zeigt die Häufigkeiten im Vergleich der Hauptindikationsgruppen untereinander.

Ein Unterschied zwischen den drei Hauptindikationen bezüglich des Auftretens von Fehlbildungen konnte weder allgemein für das Auftreten von Fehlbildungen ($p = 0,615$) noch für das Auftreten einer bestimmten Fehlbildung festgestellt werden.

Weitere Informationen über die einzelnen Fehlbildungen finden sich im Anhang 8.3.

Tab. 17: Auftreten von Fehlbildungen

Fehlbildungen	Hauptindikation			Gesamt
	Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor	
ja	7	23	8	38
	9,2%	9,5%	6,5%	8,6%
nein	69	219	115	403
	90,8%	90,5%	93,5%	91,4%
Gesamt	76	242	123	441
	100%	100%	100%	100%

4.8.5 Kind verstorben

In 2,6% der Fälle kam es zu einem Versterben eines oder zweier Kinder der Endometriosegruppe. Tab. 18 zeigt, bei wie vielen Geburten es Todesfälle gab. Tabelle 19 setzt diese Todesfälle in Bezug auf die Anzahl der jeweils geborenen Kinder (Zahl in Klammern: Anzahl der Kinder von Endometriosepatientinnen).

Eine signifikante Differenz zwischen den Hauptindikationen bezüglich des Versterbens von Säuglingen konnte ausgeschlossen werden (Tab. 20) ($p \geq 0,05$).

Die Säuglinge verstarben aufgrund von Unreife, bedingt durch Frühgeburtlichkeit. Ein Kind verstarb noch intrauterin als Teil eines Zwillingspaars. Der andere Zwilling überlebte. Von verstorbenen reif geborenen Kindern wurde nicht berichtet (siehe auch Anhang).

Tab. 18: Sterberate pro Geburt

Sterberate	Hauptindikation		
	Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor
	2	8	3
	2,6%	3,3%	2,4%

Tab. 19: Nach Geburt verstorbene Kinder bzgl. Anzahl geborener Kinder

Anzahl geborener Kinder	Anzahl gestorbene Kinder	Häufigkeit
3	2	1 Fall (0x)
2	2	3 Fälle (1x)
2	1	8 Fälle (1x)
1	1	1 Fall (0x)

Tab. 20: Todeszeitpunkt der verstorbenen Kinder nach der Geburt

	Anzahl	In Prozent
intrauterin	4 (0)	30,8%
in den ersten 7 Tagen	7 (2)	51,8 %
im ersten Monat	1 (0)	7,7 %
nach dem ersten Monat	1 (0)	7,7 %

4.9 Daten der Kinder

Im folgenden Kapitel werden die Daten der geborenen Kinder der Endometriosepatientinnen präsentiert. Berücksichtigt wurden hierbei Geschlecht, Gewicht und Größe im Hinblick auf Einlings-, Zwillings- oder Drillingschwangerschaften.

Abb. 13 zeigt die Verteilung der Geschlechter im Bezug auf Einlings-, Zwillings- oder Drillingschwangerschaften. Insgesamt wurden 84 männliche und 80 weibliche Kinder geboren. Dies ergibt einen Quotienten von 1,05. In der Andrologiegruppe fand sich ebenfalls ein Quotient von 1,05, allerdings kamen dort mehr Mädchen zur Welt. Bei den Tubenfaktorpatientinnen war der Quotient 1,06.

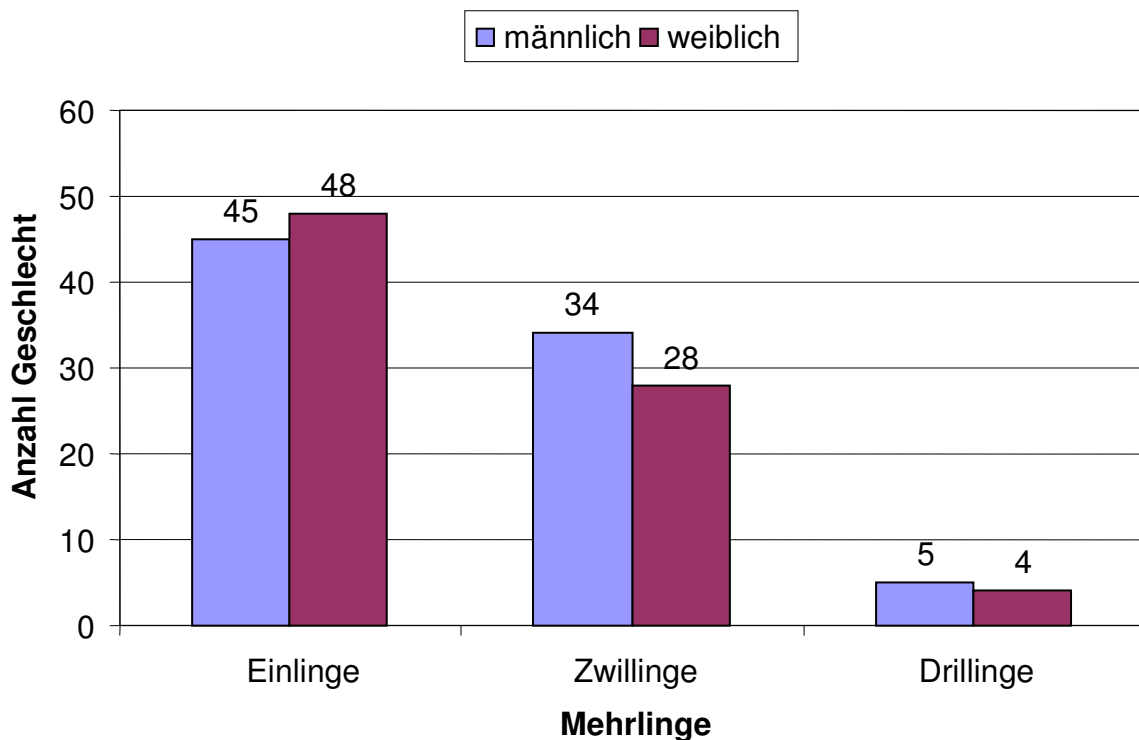


Abb. 13: Geschlechterverteilung

Abb. 14 zeigt die Verteilung des Gewichts der Kinder von Endometriosepatientinnen bei Geburt unter Berücksichtigung der Anzahl der geborenen Kinder.

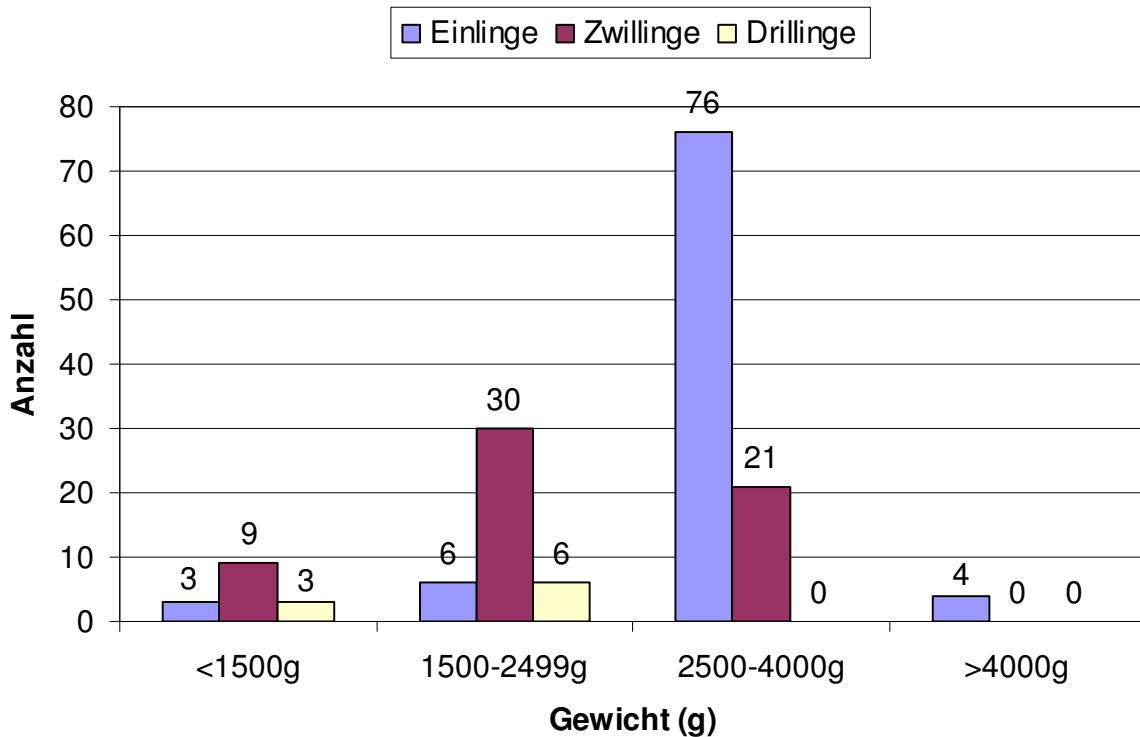


Abb. 14: Geburtsgewicht

Tab. 21 gibt einen Überblick über die mittleren Geburtsgewichte in den drei Hauptindikationsgruppen nach der Anzahl der Kinder unterteilt. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Indikationen bezüglich des mittleren Gewichts waren gering und nicht signifikant.

Tabelle 21: mittleres Geburtsgewicht in den drei Hauptindikationsgruppen

Kinderzahl	Hauptindikation		
	Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor
Einlinge	3109 g ± 589 g	3121 g ± 689 g	3061 g ± 665 g
Zwillinge	2085 g ± 570 g	2174 g ± 662 g	2019 g ± 718 g
Drillinge	1636 g ± 400 g	1405g ± 426 g	1448 g*

* In der Tubenfaktorgruppe kam nur eine Drillingsgeburt vor. Die Vierlinge aus der Tubenfaktorgruppe hatten ein mittleres Gewicht von 958,75 g.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden zwischen den drei Hauptindikationsgruppen bezüglich des Geburtsgewichts. 36,1% der Kinder von Endometriosepatientinnen besaßen ein geringes oder sehr geringes Geburtsgewicht (9,5%). Davon waren nur 15,8% Einlinge. Die restlichen 84,2% waren Zwillings- oder Drillingskinder.

Nur 10% der Einlinge waren untergewichtig, allerdings 65% der Zwillinge und 100% der Drillinge.

Abb. 15 gibt einen Überblick über die Anzahl der Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht in den drei Hauptindikationsgruppen.

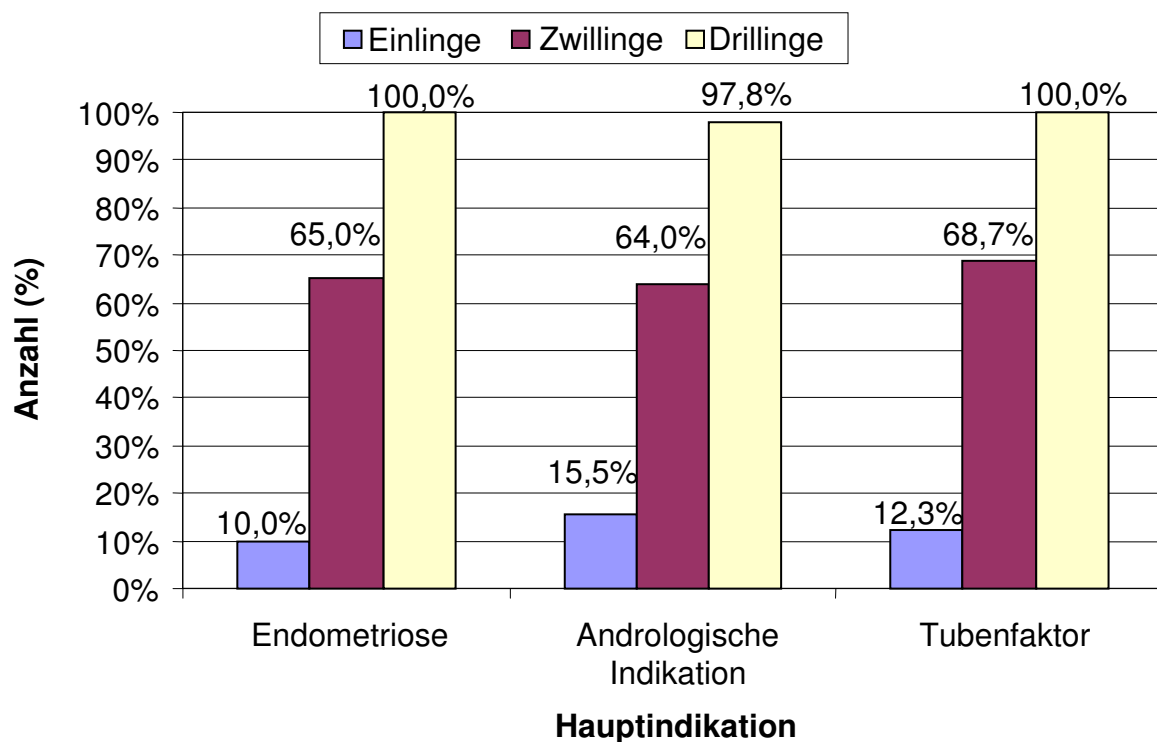


Abb. 15: Niedriges Geburtsgewicht in den drei Hauptindikationsgruppen

Abb. 16 zeigt die Verteilung der Größe der Kinder von Endometriosepatientinnen bei Geburt unter Berücksichtigung der Anzahl der geborenen Kinder.

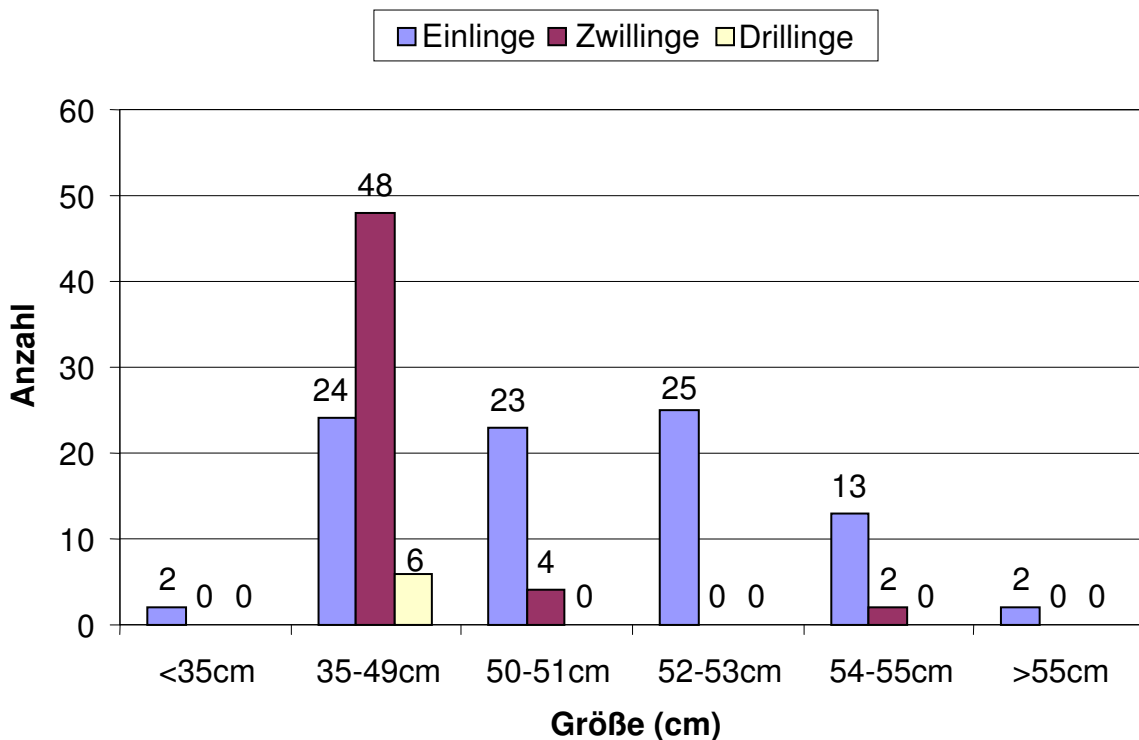


Abb. 16: Geburtsgröße

In Tabelle 22 sind die mittleren Geburtsgrößen im Vergleich zu den Kontrollgruppen im Überblick dargestellt. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Endometriosegruppe und den Kontrollgruppen bezüglich der Geburtsgröße besteht nicht.

Tab. 22: mittlere Geburtsgröße in den drei Hauptindikationsgruppen

Kinderzahl	Hauptindikation		
	Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor
Einling	50,6cm ± 4,3cm	50,1cm ± 5,5cm	49,9cm ± 4,2cm
Zwillinge	43,2cm ± 10, 9cm	43,3cm ± 9,7cm	44,8cm ± 4,7cm
Drillinge	42,0cm ± 4,2cm	38,3cm ± 4,3cm	39,3cm ± 4,3cm*

* Die Vierlinge aus der Tubenfaktorgruppe waren im Mittel 35 cm lang.

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit betrachtet den Verlauf und Ausgang von 692 IVF- und ICSI-Zyklen von Endometriosepatientinnen des Centrums für In-Vitro-Fertilisation (CIF) der Universitätsklinik Gießen aus den Jahren 1988 bis 2004. Zum Vergleich dienten zwei Kontrollgruppen von Patientinnen des CIF aus demselben Zeitraum von einerseits Patientinnen, die wegen andrologischer Indikation des Partners zur Kinderwunschtherapie kamen, und andererseits Patientinnen mit tubarer Sterilität. Ebenfalls untersucht wurden die nach der ASRM-Klassifikation eingeteilten verschiedenen Stadien des Endometriosegrades untereinander. Hierbei wurden die Stimulationsdaten, der Schwangerschaftsverlauf, die Geburt und die Daten der Kinder untersucht.

Endometriose ist eine Krankheit, die in vielerlei Hinsicht noch nicht mit Sicherheit verstanden wird. Nicht nur die Frage der Pathogenese ist ungeklärt, sondern besonders der Zusammenhang mit Infertilität wird noch nicht genügend verstanden.

In den Stadien III und IV werden für die Unfruchtbarkeit die dabei vorkommenden Adhäsionen und Anomalien im kleinen Becken verantwortlich gemacht. Aber inwiefern und inwieweit beeinflusst minimale und milde Endometriose die Fruchtbarkeit negativ?

Zu den schon erwähnten anatomischen Veränderungen kommen Theorien hinzu, die vermuten, dass der Zusammenhang zwischen Endometriose und Infertilität in einer Störung der Ovulation, einschließlich dysfunktioneller Follikulogenese, gestörtem Eisprung und Gametentransport sowie verschlechterte Implantation und Dysfunktion der Lutealphase zu sehen ist (Buyalos et al 2000).

Außerdem wird vermutet, dass eine Veränderung der peritonealen Flüssigkeit eine entscheidende Rolle in der Pathogenese spielen könnte, die zu einer steigenden Anzahl von Makrophagen und entzündungsassoziierten Cytokinen wie Interleukin-6, Interleukin-1 und Tumornekrosefaktor α führt (Agarwal et al 2003, Harada et al 1999, Koninckx et al 1999).

Yanushpolsky et al sahen als Grund für eine niedrigere Schwangerschaftsrate bei Patientinnen mit fortgeschrittener Endometriose und Endometriomen eine schlechtere Embryoqualität, aufgrund derer die Embryonen eine niedrigere Fähigkeit zu implantieren besitzen, und vermuteten weiter, dass Endometriome evtl. eine

Substanz produzieren, die sich toxisch auf die entwickelnden Oozyten auswirkt, was die Teilung nach der Befruchtung beeinflusst (Yanushpolsky et al 1998).

In der Studie von Simón et al konnte festgestellt werden, dass Endometriosepatientinnen, die Oozyten von Patientinnen ohne Endometriose erhielten, die gleichen Chancen auf Implantation und Schwangerschaft hatten, wie Nicht-Endometriosepatientinnen. Umgekehrt hatten Patientinnen ohne Endometriose eine signifikant niedrigere Implantations- und Schwangerschaftsrate, wenn sie Embryonen von Endometriosepatientinnen erhielten (Eizellspende). Dies lässt zu dem Schluss kommen, dass Endometriose wohl mit einer Veränderung der Oozyten verbunden sein muss, woraus eine verminderte Fähigkeit der Embryonen zur Implantation resultiert (Simón et al 1994). Obwohl ebenfalls von Barnhart et al besonders für höhere Schweregrade beobachtet, so konnte dies von anderen Studien und auch in der vorliegenden nicht bestätigt werden (Barnhart et al 2002, Diaz et al 2000, Geber et al 1995, Norenstedt et al 2001, Olivennes et al 1995, Pal et al 1998, Yanushpolsky et al 1998): Die Implantationsfähigkeit scheint nicht eingeschränkt zu sein, auch nicht in den höheren Schweregraden der Endometriose.

Wie kommt nun aber die schlechte Schwangerschaftsrate unter Normalbedingungen zustande? Endometriose hat in mehreren Studien eine schlechtere Schwangerschaftsrate als die Kontrollgruppen erreicht (Azem et al 1999, Oehninger et al 1989, Simón et al 1994) insbesondere in Stufe III und IV (Barnhart et al 2002).

Eine Zunahme der Schwangerschaftsrate nach chirurgischer Intervention konnte häufig beobachtet werden (Adamson 1997, Elsheikh et al 2003, Malinak et al 1992), da oftmals schon durch die Entfernung von Verwachsungen der Weg zur erfolgreichen Empfängnis „freigemacht“ wurde. Es ist allerdings umstritten, ob diese Therapiemethode auch für die minimale und milde Endometriose die richtige ist (Parazzini et al 1999). Besonders in Verbindung mit intrauteriner Insemination oder IVF scheint die Schwangerschaftsrate zu steigen (Tummon et al 1997). Da in der vorliegenden Arbeit nicht nach der möglicherweise vorangegangenen Behandlungsmethode selektiert wurde, kann dazu keine Aussage gemacht werden. Es hat sich aber heraus gestellt, dass insgesamt Endometriosepatientinnen prozentual gesehen mit künstlicher Befruchtung die gleiche Chance hatten, schwanger zu werden, wie Patientinnen, die wegen anderer Indikationen behandelt wurden. Dies entspricht den Ergebnissen der Studie von Tavmergen et al, bei der

ebenfalls herausgefunden wurde, dass Endometriosepatientinnen gleiche Chancen hatten wie Patientinnen mit andrologischer oder tubarer Indikation. Auch die Chancen, eine Schwangerschaft zu erreichen, waren nicht signifikant verschieden zwischen Patientinnen mit leichter oder schwerer Endometriose (Schweppe 1984). Möglicherweise wird also durch die IVF oder ICSI „der Fehler im System“ überbrückt.

In verschiedenen Studien wurden besonders in den fortgeschrittenen Stadien der Endometriose geringere Mengen von Eizellen nach ovarieller Hyperstimulation gefunden als in den Kontrollgruppen (Barnhart et al 2002, Yanushpolsky et al 1998), verbunden mit einer niedrigeren Fertilisationsrate (Azem et al 1999, Barnhart et al 2002, Bergendal et al 1998, Hull et al 1998, Pal et al 1998, Yanushpolsky et al 1998). Mahutte et al fanden in ihrer Studie von 2001 eine schlechtere Ansprechbarkeit der Ovarien auf Gonadotropine, weshalb höhere Mengen an Ampullen FSH benötigt wurden. Außerdem fand man im Anschluss an die Stimulation eine höhere Apoptoserate in den Granulosazellen (Mahutte et al 2001).

Auch in der vorliegenden Studie wurde eine geringere Anzahl an Oozyten punktiert als in der Andrologiegruppe, und ebenso musste die Endometriosegruppe länger und mit mehr Ampullen stimuliert werden, allerdings nicht länger und höher als die Tubenfaktorgruppe. Obwohl es zunächst verwunderlich erschien, dass die Stimulationsdaten der Tubenfaktorpatientinnen bei gleicher Stimulation signifikant schlechtere Werte erzielten als die der Endometriosepatientinnen, konnte gezeigt werden, dass erstgenannte auch signifikant älter waren: 40% der Tubenfaktorpatientinnen waren älter als 35 Jahre, während in der Endometriosegruppe nur 27,9% bzw. in der Gruppe der Patientinnen mit andrologischer Indikation 28,8% älter waren als 35 Jahre. Bei einer Staffelung des Alters in Fünf-Jahres-Abschnitte zeigte sich sogar, dass innerhalb einer Altersgruppe die Tubenfaktorpatientinnen signifikant älter waren, so dass das Auftreten dieser Daten mit dem Einfluss des Alters auf die Stärke und Dauer der Stimulation erklärt werden kann (Goverde et al 2005).

Liegt also wirklich eine schlechtere ovarielle Antwort vor?

Diese Frage wird in der Literatur kontrovers diskutiert: Während in einigen Studien über verlängerte Stimulationsdauer (Norenstedt et al 2001) und höhere Anzahl an Stimulationsampullen (Al-Azemi et al 2000, Norenstedt et al 2001), zumindest für die fortgeschrittenen Stufen der Endometriose (Azem et al 1999, Pal et al 1998), berichtet wird, so beschreiben auch einige Autoren eine gleiche Anzahl an

Ampullen (Bergendal et al 1998, Diaz et al 2000, Yanushpolsy et al 1998) und Tagen (Pal et al 1998, Yanushpolsy et al 1998).

Da die Anzahl der transferierten Embryonen ähnlich ist wie die der Kontrollgruppen sowie die der Implantations- und Schwangerschaftsrate, so lassen diese Erkenntnisse den Schluss zu, dass das Problem der Infertilität bei Endometriose in der schlechten ovariellen Antwort und/oder in der Oogenese zu suchen ist. Dass die Schwangerschaftsrate für Patientinnen mit höhergradiger Endometriose schlechter ist, kann evtl. darauf zurückgeführt werden, dass bei diesem Patientinnenanteil noch Verwachsungen im kleinen Becken hinzukommen können.

Eine Zunahme der Schwangerschaftsrate kann auch durch Gabe von GnRH-Analoga erreicht werden: Es konnte gezeigt werden, dass nach GnRH-Gabe über einen Zeitraum von sechs Monaten, die Chance eine Schwangerschaft zu erreichen, signifikant erhöht war, nicht nur im Vergleich zu den Kontrollgruppen, sondern auch innerhalb der Gruppe von Endometriosepatientinnen (Rickes et al 2002).

In der vorliegenden Arbeit stellte sich heraus, dass bei Patientinnen, die nach dem „long protocol“ down-reguliert worden waren, eine signifikant höhere Schwangerschaftsrate entstand, was in der Literatur von verschiedenen Autoren ebenfalls beschrieben wurde (Oehninger et al 1989, Olivennes et al 1995, Tan et al 1994, Zikopoulos et al 2004). Folglich kommt man zu der Annahme, dass Endometriosepatientinnen einen Nutzen aus einer GnRH-Analoga-Gabe im „long protocol“ vor Stimulationsbeginn bezüglich der Schwangerschaftsrate ziehen können. Welcher Ovulationsinduktor benutzt wurde (hMG oder rekFSH), war übrigens weder in der Endometriosegruppe noch in den Kontrollgruppen von Bedeutung.

Da Endometriosepatientinnen offensichtlich die gleichen Chancen wie Patientinnen anderer Indikationen haben, eine Schwangerschaft durch ART zu erreichen, stellt sich als nächste Frage, ob die Schwangerschaften auch ebenso erfolgreich verlaufen.

In einer Studie von Yanushpolsky et al wurde eine signifikant erhöhte Abortrate bei Patientinnen mit Endometriomen gefunden, allerdings eine nicht signifikant niedrigere Geburtsrate (Yanushpolsky et al 1998). Auch von Wardle et al wurde eine erhöhte Abortrate beschrieben (Wardle et al 1985).

In der vorliegenden Studie konnte allerdings gezeigt werden, dass allein durch die Diagnose „Endometriose“ kein besonderer Unterschied des

Schwangerschaftsverlaufs zu erwarten ist: Sowohl die Abortraten als auch die Geburtsraten sind minimal verschieden zwischen den drei Hauptindikationsgruppen. Auch die Ergebnisse bezüglich des Einflusses des Schweregrades der Endometriose auf Abort- und Geburtsrate geben keinen Grund zu der Annahme, dass mit zunehmender Schwere der Endometriose eine erhöhte Gefahr für Aborte besteht. Olivennes et al vermuteten, dass die Differenzen zwischen den Studien eventuell durch das Handling der Follikel und Oozyten entstehen können: Da in den Cumulus-Corona-Zellen möglicherweise endometriotische Flüssigkeit eingeschlossen ist, sollten diese Zellen entfernt und die Oozyten gut gewaschen werden. Möglicherweise ist diese Handhabung verantwortlich für das Fehlen eines negativen Effekts von schwerer Endometriose auf die Erfolgsquote dieser Studie (Olivennes et al 1995). Doch auch in anderen Studien wurde von durchaus ähnlichen Abortraten zwischen Endometriose- und Kontrollgruppen bzw. zwischen den einzelnen Stufen berichtet (Diaz et al 2000, Pal et al 1998,), ebenso für die Geburtsrate (Al-Azemi et al 2000, Diaz et al 2000, Norenstedt et al 2001).

Wenn eine Schwangerschaft statt durch spontane Konzeption durch assistierte Reproduktionstechniken erreicht wird, stellt sich die Frage nach möglichen Unterschieden im Verlauf der Schwangerschaft. In erster Linie entsteht durch die Stimulation der Ovarien die Gefahr eines Überstimulationssyndroms, die natürlich bei einer Empfängnis auf normalem Weg nicht besteht. Es tritt in 0,3% bis 5% der stimulierten Zyklen auf (Neulen 1997). In der Gruppe der Endometriosepatientinnen trat dies in 17,1% der Fälle auf. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass trotz der insgesamt sehr hohen Inzidenz im direkten Vergleich zu den Kontrollgruppen keine höhere Häufigkeit festgestellt wurde, auch nicht in den Endometriosegruppen untereinander.

Wie kommt nun diese sehr hohe Inzidenz zustande? Möglicherweise wurde bei IVF-Patientinnen die Diagnose „Überstimulations-Syndrom“ sehr großzügig gestellt, so dass viele Patientinnen mit überstimulationsähnlichen Symptomen schon unter dieser Diagnose behandelt wurden. Eventuell wurden auch in anderen Studien hauptsächlich schwere Formen des OHSS mit Aborten berücksichtigt. Da in der vorliegenden Arbeit der Fragebogen nur an Patientinnen geschickt wurde, die auch entbunden hatten, also nicht zwischen leichten Formen und schweren Verläufen des Überstimulationssyndroms unterschieden wurde, und somit sämtliche Formen des

OHSS in die Studie eingingen, könnte dies ebenfalls die Fallzahlen verfälschen und so das Zustandekommen der relativ hohen Zahlen erklären.

Verschiedene Autoren haben die Verläufe von IVF/ICSI-Schwangerschaften beobachtet und auf das Auftreten der häufigsten Schwangerschaftskomplikationen hin untersucht.

Pinborg et al beschrieben ein gehäuftes Auftreten von Präeklampsie bei Zwillingsschwangerschaften (Pinborg et al 2004). Tallo et al fanden in einer Studie von 1995, in der Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften von IVF/ICSI-Patientinnen mit denen von Nicht-IVF/ICSI-Patientinnen verglichen wurden, eine erhöhte Inzidenz einerseits für das vorzeitige Einsetzen der Wehen und andererseits von schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, sowohl für Einlings- als auch für Mehrlingsschwangerschaften (Tallo et al 1995). Ebenfalls ein gehäuftes Vorkommen von SIH wurde in einer Studie von Ochsenkühn et al entdeckt, wobei allerdings nur die Inzidenzen in der Gruppe der Einlingsschwangerschaften eine Signifikanz aufwiesen, bei den Zwillingsschwangerschaften lediglich eine Tendenz (Ochsenkühn et al 2003).

Eine erhöhte Häufigkeit für vaginale Blutungen wurde in einer Studie von Koustaal et al entdeckt, in der Zwillingsschwangerschaften nach IVF mit spontan entstandenen verglichen wurden (Koudstaal et al 2000). Dies wurde auch in der Studie von Ochsenkühn et al herausgefunden, bei der die Häufigkeit für vaginale Blutungen allerdings nur für Einlinge signifikant war (Ochsenkühn et al 2003). Eine höhere Inzidenz von vaginalen Blutungen für das erste Trimester wurde in der Literatur auf luteale Insuffizienz, vanishing twins und den Folgen der ovariellen Stimulation zurückgeführt (Goldman et al 1988). Reubinhoff et al fanden zwar keinen Hinweis für ein gehäuftes Auftreten der Blutungen auf ein bestimmtes Trimester, aber auch unabhängig davon kein größeres Risiko für vaginale Blutungen in der IVF-Gruppe. Er berichtete allerdings von einem signifikant gehäuften Vorkommen von Harnwegsinfekten in der IVF-Gruppe, was er damit erklärt, dass durch die bessere Überwachung und das sorgfältige Monitoring bei IVF-Patientinnen diese Diagnose häufiger ans Licht gebracht wird und in der Kontrollgruppe unentdeckt bleibt (Reubinhoff et al 1997).

Literatur über Schwangerschaftsverläufe von Endometriosepatientinnen nach IVF/ICSI als spezielle Gruppe ist wenig vorhanden. In einer 2003 publizierten Studie von Kortelahti et al wurden die Schwangerschaftsverläufe zweier Gruppen von

Frauen verglichen, die alle nach IVF Kinder zur Welt gebracht hatten. Die erste Gruppe bestand aus Endometriosepatientinnen, die zweite Gruppe aus Patientinnen, die aus anderen Gründen IVF in Anspruch nahmen, aber sicher nicht an Endometriose litten. Das Ergebnis dieser Studie war, dass sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Schwangerschaftsverläufen der beiden Gruppen zeigten. Normales fetales Wachstum legt die Vermutung nahe, dass keine chronische uteroplazentare Insuffizienz vorliegt. Allerdings zeigte sich ein leicht erhöhtes Risiko für SGA, allerdings nicht signifikant erhöht (Kortelahti et al 2003).

Ebenso wie in der Studie von Kortelahti et al wurde in der vorliegenden Arbeit kein Hinweis darauf gefunden, dass der Schwangerschaftsverlauf durch Endometriose ungünstig beeinflusst wird: Das Auftreten der häufigsten Schwangerschaftskomplikationen in der Gruppe der Endometriosepatientinnen wurde mit dem Auftreten in den Kontrollgruppen verglichen, wie auch innerhalb der Endometriosegruppe. Signifikante Unterschiede wurden aber nicht entdeckt. Weder eine leichte Tendenz zur SIH noch zum Gestationsdiabetes war signifikant. Eine beobachtete niedrigere Inzidenz des Überstimulationssyndroms, wie auch Polyhydramnion, Gestose bzw. HELLP und deren Symptome, vanishing twins und vorzeitige Wehen traten in allen Gruppen mit gleicher Häufigkeit auf. Allerdings konnten diese Werte nicht für die einzelnen Gruppen der Endometriose überprüft werden, da der Stichprobenumfang zu gering war.

53,9% der Geburten in der vorliegenden Studie wurden als Spontanentbindungen durchgeführt, nur 39,5% waren Kaiserschnitte. Diese fanden allerdings signifikant häufiger in Fällen von Zwillingschwangerschaften statt als bei Einlingen. Drillinge wurden immer per Sectio entbunden, ebenso in den Kontrollgruppen. In der Literatur finden sich widersprüchliche Fakten zu diesem Thema: Reubinhoff et al verglichen in einer Studie von 1997 eine Gruppe von Einlingen, die nach IVF zur Welt kamen, mit einer Gruppe spontan geborener Einlinge und fand eine signifikant höhere Rate an Kaiserschnitten in der IVF-Gruppe. Der Autor begründet dies damit, dass die höhere Besorgnis in der Behandlung solcher Schwangerschaften zumindest teilweise eine Rolle bei der Entscheidung zum Kaiserschnitt spielt. Diese Annahme wird unterstützt von der Beobachtung, dass bei diesen Geburten IVF oft der Hauptgrund für die Indikation Kaiserschnitt war (Reubinhoff et al 1997). Auch in anderen Studien wurden vermehrt Kaiserschnitte bei IVF-Schwangerschaften beobachtet, allerdings konnte keine signifikante Differenz zu

den Kontrollgruppen gezeigt werden. Die Sectiones wurden meist wegen Mehrlingen durchgeführt (Ochsenkühn et al 2003, Tallo et al 1995).

Bekannt ist natürlich, dass durch das Einsetzen von mehr als einem Embryo die Möglichkeit einer Mehrlingsschwangerschaft auf das 10 – 20-fache ansteigt (Neulen 1997), woraus erneut Risikofaktoren entstehen. Zwillinge und besonders Drillinge werden oft zu früh geboren und leiden unter den Folgen der Frühgeburtlichkeit.

Das durchschnittliche Gestationsalter der Endometriosegruppe in der vorliegenden Studie beträgt im Mittel 37,4. Wochen. 30,3% der Geburten waren Frühgeburten, also vor der 37. Woche. Knapp 80% der Frühgeburten entfielen auf Zwillings- oder Drillingsgeburten; es waren also nur gut 20% der Einlinge Frühgeburten. In den Kontrollgruppen fand sich eine erhöhte Zahl Frühgeburten unter den Einlingen. Dort entfielen nur rund 60% der Frühgeburten auf Mehrlingsgeburten. Insgesamt wurden allerdings ähnliche Zahlen an Frühgeburten beobachtet. Endometriose scheint also zumindest bei Einlingen keinen Einfluss auf das Gestationsalter zu haben.

Es finden sich mehrere Studien, in denen das Gestationsalter von IVF-Kindern generell jünger ist als das von spontan empfangenen (Koudstaal et al 2000, Pinborg et al 2004). Koudstaal et al erklärten dies mit dem vermehrten Auftreten von Mehrlingsgeburten in seiner Studie. Tallo et al entdeckten, dass vermehrt Frühgeburten nach IVF nicht nur bei Zwillingen entstehen, sondern auch bei Einlingen (Tallo et al 1995). Einlingsfrühgeburten traten auch in Studien von Doyle et al und Dhont et al auf. Allerdings fanden Dhont et al heraus, dass das Risiko für IVF-Zwillinge nicht signifikant höher ist als das von spontan empfangenen (Dhont et al 1999, Doyle et al 1992).

Viele Autoren beschreiben ein zu niedriges Geburtsgewicht bei Kindern, die nach IVF geboren wurden. In der Studie von Doyle et al wurden nach IVF geborene Einlinge untersucht und ein insgesamt niedrigeres Geburtsgewicht für diese Gruppe gefunden (Doyle et al 1992). Ähnliche Befunde präsentierten Tallo et al in ihrer Studie, allerdings waren dort sowohl Einlinge als auch Zwillinge wie Drillinge von niedrigem Geburtsgewicht betroffen (Tallo et al 1995). Auch Koudstaal et al und Pinborg et al fanden in ihren jeweiligen Studien niedrigere Geburtsgewichte bei Zwillingen, die nach IVF geboren wurden, als nach spontan empfangenen (Koudstaal et al 2000, Pinborg et al 2004). Ochsenkühn et al beschrieben in ihrer Studie ebenfalls niedrigere Geburtsgewichte bei IVF-Zwillingen, konnten dies aber für die

Gruppe der Einlinge nicht bestätigen (Ochsenkühn et al 2003), wie auch Reubinhoff et al (Reubinhoff et al 1997). Isaksson et al fanden weder ein zu niedriges Geburtsgewicht bei Einlingen noch bei Zwillingen (Isaksson et al 2002).

Die Kinder in der Endometriosegruppe kamen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 3109 Gramm für Einlinge, 2085 Gramm für Zwillinge und 1636 Gramm für Drillinge zur Welt. Diese Werte sind vergleichbar mit den in der Literatur angegebenen Werte des DIR (DIR '99) von 3320 Gramm für Einlinge, 2400 Gramm für Zwillinge und 1600 Gramm für Drillinge und ähneln den mittleren Geburtsgewichten der Kinder in den Kontrollgruppen der vorliegenden Arbeit.

36,1% der Kinder in der Endometriosegruppe hatten bei der Geburt ein zu geringes Geburtsgewicht, 9,5% sogar ein sehr geringes. 65% der Zwillinge wurden zu leicht geboren und 100% der Drillinge. Ähnliche Werte finden sich in der Kontrollgruppe der Patientinnen mit andrologischer Indikation (38% untergewichtig / 10% stark untergewichtig) und der Patientinnen mit tubarer Indikation (39,1% untergewichtig / 9,8% stark untergewichtig). In der Studie von Bonduelle et al wurden in 26,3% Kinder mit Untergewicht geboren und 5,6% mit starkem Untergewicht (Bonduelle 2002). Doyle et al berichten in ihrer Studie ebenfalls von Einlingen, die relativ klein für ihr (Gestations-) Alter sind (Doyle et al 1992). Reubinhoff et al konnten dafür in seiner Studie keinen Anhalt finden, weder bei Einlingen noch bei Zwillingen (Reubinhoff et al 1997). In der vorliegenden Studie waren die Einlinge in der Endometriosegruppe bei ihrer Geburt 50,6 cm lang, Zwillinge 43,2 cm und Drillinge 42,0 cm. Ähnliche Werte finden sich in der Literatur bei Bonduelle et al (Bonduelle et al 2002). Dort waren IVF- Einlinge im Mittel 49,3 cm (ICSI-Einlinge 49,6 cm), Zwillinge 46 cm (ICSI 46,2 cm) und Drillinge 42,9 cm (ICSI 41,7 cm). Auch die Werte der Geburtsgröße in den Kontrollgruppen der vorliegenden Studie entsprachen in etwa denen der Endometriosegruppe.

In der Gruppe der Endometriosepatientinnen wurden 84 Jungen (51,2%) und 80 Mädchen (48,8%) geboren. Dabei ergibt sich ein Quotient von 1,05. Die Andrologiegruppe erhielt einen Quotienten von 1,05, die Tubenfaktorgruppe von 1,06. In der Studie von Bonduelle et al wurden ähnliche Quoten von 1,01 für IVF und eine Quote von 1,11 für ICSI-Kinder gefunden (Bonduelle et al 2002).

Nach der Geburt mussten die Säuglinge gelegentlich zur Behandlung in die Kinderklinik verlegt werden. In den meisten Fällen (65%) waren die Gründe Frühgeburt, Unreife und zu niedriges Geburtsgewicht und den daraus resultierenden

Problemen wie Atemprobleme und Anpassungsstörung. Ferner waren Neugeboreneninfektion, Ikterus, Beobachtung oder Herzfehler die Ursache. Die Häufigkeit, mit der Kinder der Endometriosegruppe verlegt werden mussten, ist leicht, jedoch nicht signifikant niedriger als die Häufigkeit in den Kontrollgruppen.

Über ein Auftreten von bestimmten Fehlbildungen, die gehäuft in der Endometriosegruppe der vorliegenden Studie vorkamen, konnte nicht berichtet werden. In zwei Fällen traten Defekte an Herz und großen Gefäßen auf, in zwei Fällen Neuralrohrdefekte, ein Mal eine Fehlbildung im Bereich des Harntraktes und in drei Fällen Fehlbildungen am Bewegungsapparat. In den Kontrollgruppen traten zu eben genannten Defekten noch Fehlbildungen der Lunge, des Verdauungstrakts, der Genitalorgane, Hernien, Hydrozephalus und andere Defekte auf, allerdings in sehr geringem Ausmaß. In der Endometriosegruppe kamen Fehlbildungen bei 8% der Kinder vor. Das ist im Vergleich zu den Zahlen, die das Deutsche IVF-Register für Missbildungen angibt, nämlich eine Missbildungsrate von 1,21% für IVF und 2,05% bei ICSI-Kindern, sehr hoch (DIR 1999). Bonduelle et al untersuchten zwischen 1983 und 1999 Kinder nach IVF und ICSI auf Fehlbildungen und fanden eine Rate von 3,8% für IVF und 3,4% für ICSI-Kinder (Bonduelle et al 2002). Bergh et al fanden einen Wert von 5,4% Missbildungen bei IVF-Kindern in Schweden, gegenüber einer Rate von 1,39% in Schweden bei normal gezeugten Kindern (Bergh et al 1999). In den meisten Studien wurden keine erhöhten Missbildungsraten von IVF und ICSI-Kindern gefunden (Sutcliffe et al 2003). Da die Analyse in der vorliegenden Studie allerdings durch eine Fragebogen-Umfrage zustande gekommen ist, war der Stichprobenumfang in der Analyse relativ klein, so dass es schon bei geringen Anzahlen von Fehlbildungen prozentual gesehen extrem erscheint. Zudem lässt sich vermuten, dass gehäuft Paare, die ein Kind mit Fehlbildungen bekommen haben, auf den Fragebogen geantwortet haben, um auf die Problematik aufmerksam zu machen. Die Diskussion über Gefahren von IVF und ICSI bezüglich Missbildungen, Gesundheit und intellektuellen Fähigkeiten ist allerdings noch nicht abgeschlossen.

In ganz seltenen Fällen verstarben Kinder während oder kurz nach der Geburt. In der Endometriosegruppe verstarben ein Zwillingspärchen und ein Zwilling innerhalb der ersten sieben Tage nach der Geburt. Dies ergibt eine Sterberate von 2,9%. Ursache waren Frühgeburt und Infektion. Die Sterberate war in den Kontrollgruppen vergleichbar. In der Literatur fand sich in der Studie von Koudstaal et

al eine Sterberate von 3,2% für IVF-Zwillinge, die nicht signifikant verschieden war von der Sterberate 1,1% für die Kontrollgruppe (Koudstaal et al 2000).

Für die Endometriosepatientinnen wurde ein mittleres Alter von 32,3 Jahren bei Geburt berechnet, was übereinstimmte mit dem mittleren Alter in den Kontrollgruppen. Sie hatten in 12,6% der Fälle vor IVF schon Kinder geboren und in 12,9% schon Aborte erlebt. In der Andrologiegruppe wurden ähnlich oft Geburten vermerkt, allerdings signifikant weniger Aborte. In der Gruppe der Tubenfaktorpatientinnen war die Abortrate vor IVF ähnlich, allerdings waren vor IVF signifikant mehr Kinder zur Welt gekommen.

In dieser Arbeit wurde allerdings nicht gesondert nach BMI der Mütter, früheren Geburten und vorangegangenen Aborten sortiert. Ebenfalls wurden Patientinnen, die neben Endometriose noch andere mögliche Sterilitätsursachen aufwiesen nicht von der Wertung ausgeschlossen, was man als mögliche Kritikpunkte für die Aussagekraft der Arbeit werten könnte.

Zum Schluss lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Diagnose „Endometriose“ zwar einen Einfluss auf die Oogenese und/oder die ovarielle Antwort zu haben scheint, weshalb es für diese Patientinnen grundsätzlich schwieriger ist schwanger zu werden, besonders bei fortgeschrittener Endometriose. Die Chance, durch assistierte Reproduktionsmethoden zu empfangen, ist allerdings genauso hoch wie bei Patientinnen, die wegen anderer Indikationen mit IVF oder ICSI behandelt werden. Ist eine Schwangerschaft erst einmal erreicht, ist das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen ebenfalls nicht höher.

6 Zusammenfassung

Die Daten von Endometriosepatientinnen des Centrum für IVF (CIF) der Universitätsklinik Gießen aus den Jahren 1988 bis 2004 wurden ausgewertet und mit zwei Kontrollgruppen bezüglich Stimulations-, Schwangerschafts- und Geburtsverlauf verglichen. Eine Kontrollgruppe besteht aus Patientinnen, die wegen andrologischer Indikation in der Kinderwunschsprechstunde des CIF vorstellig wurden, die andere aus Patientinnen, die wegen tubarer Infertilität im CIF behandelt wurde. Außerdem wurde die Gruppe der Endometriosepatientinnen nach dem Stadium der Endometriose anhand der ASRM-Klassifikation in vier Untergruppen eingeteilt, die ebenfalls miteinander verglichen wurden. Das Ziel der Arbeit war herauszufinden, ob der Verlauf der Behandlung, der Schwangerschaft und der Geburt bei Endometriosepatientinnen anders ist als bei Patientinnen, die wegen anderen Indikationen behandelt wurden.

Bezüglich Stimulationsdaten und Durchführung der IVF/ICSI-Behandlung, zwischen denen kein Unterschied in der Auswertung gemacht wurde, konnte auf die Datenbank des CIF zurückgegriffen werden. Die Fragen zum Verlauf der Schwangerschaften und Geburten wurden von den Patientinnen anhand eines Fragebogens beantwortet. Ausgewertet wurden die Daten mit dem Statistikprogramm SPSS 12.0, wobei Vergleiche mit Chi-Quadrat-Tests überprüft wurden und Vergleiche von Mittelwerten mit dem Mann-Whitney-Test.

Unterschiede fanden sich vor allem bei der Behandlung: Endometriosepatientinnen benötigen bei der ovariellen Stimulation größere Mengen des Stimulationsmedikaments und müssen länger stimuliert werden als Patientinnen mit andrologischer Indikation. Einfluss auf Dauer und Menge der Stimulation nimmt zudem das Alter der Patientinnen, was durch eine schlechtere Stimulierbarkeit der Tubenfaktorpatientinnen bei signifikant höherem Alter gezeigt werden konnte.

Findet nach der Stimulation die Eizellpunktion statt, können meistens weniger Oozyten gewonnen werden als in den Kontrollgruppen. Die Anzahl der inseminierten Eizellen weicht allerdings nicht mehr ab von der Anzahl derer aus den Kontrollgruppen. Bei der Art der Insemination besteht verständlicherweise eine große Differenz zu der Gruppe der Patientinnen mit andrologischer Indikation, da diese aufgrund des schlechten Spermioграмms des Mannes überwiegend mit ICSI behandelt werden, während die Befruchtung bei den Endometriosepatientinnen zumeist durch IVF erfolgt.

Die verschiedenen Schweregrade der Endometriose hatten keinen Einfluss auf diese Faktoren: Patientinnen mit schwerer Endometriose mussten grundsätzlich nicht länger oder in höheren Mengen stimuliert werden als Patientinnen mit leichter Endometriose. Außerdem war die Anzahl an gewonnenen Oozyten ähnlich.

Obwohl scheinbar die ovarielle Antwort bei Endometriosepatientinnen nicht so gut ist wie bei Patientinnen ohne Endometriose, lässt sich feststellen, dass, sobald die Eizellen erfolgreich befruchtet wurden, die Chancen, eine Schwangerschaft zu erreichen, für Endometriosepatientinnen ebenso hoch ist wie die der Patientinnen aus den Kontrollgruppen. Außerdem hat sich herausgestellt, dass die Stimulation in Kombination mit einer Down-Regulation nach dem „long-protocol“ zu einer höheren Schwangerschaftsrate bei Endometriosepatientinnen führt. Allerdings sind in Fällen von schwerer Endometriose die Chancen weniger günstig als bei leichter.

Im Verlauf der Schwangerschaft können überhaupt keine Unterschiede entdeckt werden, weder zwischen den einzelnen Hauptindikationsgruppen noch in den Endometriosegruppen untereinander: Abort- und Geburtsraten, sowie Mehrlingsschwangerschaften treten mit ungefähr gleicher Häufigkeit auf. Schwangerschaftskomplikationen kommen vor, allerdings prozentual gleich verteilt. Eine erhöhte Inzidenz von schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, Gestationsdiabetes, vorzeitigen Wehen oder Präeklampsie konnten nicht speziell für eine Gruppe konstatiert werden. Auch die Dauer der Schwangerschaften und der Verlauf der Geburten verliefen in den Gruppen ähnlich. Kaiserschnitte kamen häufiger bei Mehrlingsgeburten vor. Da Mehrlingsgeburten bei Endometriosepatientinnen aber gleich häufig vorkamen wie bei den Patientinnen der Kontrollgruppen, waren Sectiones auch prozentual gleich häufig. Gelegentlich mussten Kinder nach der Geburt in der Kinderklinik behandelt werden, was aber in den meisten Fällen auf die hohe Anzahl an Frühgeburten zurückzuführen war. Missbildungen oder Todesfälle kamen vor, jedoch selten und ebenfalls nicht gehäuft in der Endometriosegruppe.

Zieht man alle Ergebnisse dieser Studie in Betracht, so ist es zwar unter der Diagnose „Endometriose“ etwas schwieriger eine gute ovarielle Antwort bei der Stimulation zu erreichen, aber einmal schwanger, muss man nicht mit einem erschwerten Schwangerschaftsverlauf oder mehr Komplikationen rechnen als andere Patientinnen, die sich einer IVF/ICSI-Behandlung unterziehen.

Summary

Data from the years 1988 to 2004 have been evaluated and compared between patients from the *Centrum für IVF (CIF)* of the university hospital Gießen, who had endometriosis, and two control groups. Results regarding stimulation, pregnancy and the course of birth were studied. The first control group consisted of patients, who had been treated for andrological indication, the second group of patients because of tubal infertility. In addition, the group of patients with endometriosis was divided into four subgroups for the stage of endometriosis by ASRM-classification and they were also compared with each other. The aim of the study was to find out whether the course of treatment, pregnancy or birth in those patients with endometriosis is different from patients who have been treated because of other indications.

Regarding stimulation data and the execution of IVF/ICSI treatment (between which no difference was made in the evaluation), it was possible to go back to the database of the CIF. The patients answered the questions about pregnancy and birth by means of a questionnaire. The data was evaluated by the statistics program SPSS 12.0: Statistical differences were evaluated by using Chi square tests and comparisons of mean by the Mann-Whitney test.

It turned out that differences were primarily found in the case of treatment: patients with endometriosis need larger amounts of stimulation medicine and must be stimulated longer than patients treated for andrological indication. A strong influence on time and amount of stimulation could be detected regarding worse stimulation data of patients treated for tubal infertility with significant higher age.

Usually fewer numbers of oocytes can be retrieved from patients with endometriosis, though the number of oocytes inseminated does not differ from the number of these in the control groups. Of course, there is a large difference in the method of insemination between patients with endometriosis and andrological indication since these are ICSI-treated predominantly due to the bad spermogram, while the fertilisation of patients with endometriosis mostly carried out by IVF.

Although the different degrees of endometriosis did not influence these factors in general: patients with severe endometriosis did not have to be stimulated longer or with higher quantities than patients with mild endometriosis. In addition, the number of oocytes retrieved was similar.

Although the ovarian answer is apparently not as good in patients with endometriosis compared to patients without, the chances to achieve pregnancy are

equal, since oocytes have been fertilised successfully. In addition, it turned out that stimulation in combination with long protocol down regulation leads to higher pregnancy rates, though in cases of severe endometriosis chances are less favourable than in cases of mild endometriosis.

In the question of pregnancy course no differences could be discovered at all, neither between the main indication groups nor between the groups of endometriosis with each other: Abortion and birth rates appear with approximately the same frequency, as well as twin and triple pregnancies. Pregnancy complications happened rarely, but with equal distribution per cent. An increased incidence of pregnancy-induced hypertension, gestational diabetes, preterm labor or preeclampsia was not discovered in any specific group. The duration of the pregnancies and the course of the births also proceeded similarly in the different groups. Caesarean sections were performed more frequently at multiple births. However, multiple births occurred as frequently in the endometriosis group as in the control groups, the percentage of frequency of caesarean sections also being equal. Occasionally, babies had to be treated in the paediatric clinic after birth, which could be traced back in most cases to the high number of premature births. Malformations or neonatal mortality happened rarely and not in larger number in the endometriosis group.

If one considers all the results of this study, it would seem more difficult to reach a good ovarian answer by stimulation when affected with endometriosis, but once pregnant, one need not expect an aggravated pregnancy course or more complications than in other cases where patients undergo IVF/ICSI treatment.

7 Literaturverzeichnis

- (1) **Adamson G.D.** Treatment of endometriosis-associated infertility Semin Reprod Endocrinol. 1997;15(3):263-71
- (2) **Agarwal A., Saleh R.A., Bedaiwy M.A.** Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction Fertil Steril. 2003 Apr;79(4):829-43
- (3) **Al-Azemi M., López Bernal A., Steele J., Gramsbergen I., Barlow D., Kennedy S.** Ovarian response to repeated controlled stimulation in in-vitro fertilization cycles in patients with ovarian endometriosis Hum Reprod. 2000;15(1):72-75
- (4) **Arumugam K., Templeton A.A.** Endometriosis and race Aust NZ J Obstet Gynaecol. 1992 ;32:164-165
- (5) **Azem F., Lessing J.B., Geva E., Shahar A., Lerner-Geva L., Yovel I., Amit A.** Patients with stage III and IV endometriosis have a poorer outcome of in vitro fertilization – embryo transfer than patients with tubal infertility Fertil Steril. 1999;72(6):1107-1109
- (6) **Badawy S.Z.A., Cuenca V., Frelich H. Stefanu C.** Endometrial antibodies in serum and peritoneal fluid of infertile patients with and without endometriosis Fertil Steril. 1990;53:930-932
- (7) **Barnhart K., Dunsmoor-Su R., Coutifaris C.** Effect of endometriosis on in vitro fertilization Fertil Steril. 2002 Jun;77(6):1148-55
- (8) **Bavister B.D.** Early history of in vitro fertilization reproduction. 2001;124(2):439-449

- (9) **Bergendal A., Naffah S., Nagy C., Bergqvist A., Sjöblom P., Hillensjö T.** Outcome of IVF in patients with endometriosis in comparison with tubal-factor infertility J Assist Reprod Genet 1998;15(9):530-534
- (10) **Bergh T., Ericson A., Hillensjö T., Nygren K.G., Wennerholm U.B.** Deliveries and children born after in-vitro fertilization in Sweden 1982-1995: a retrospective cohort study Lancet. 1999;354(9190):1579-1585
- (11) **Berson S.A., Yalow R.S.** Immunoassay of plasma insulin Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology 1962;14:182-211
- (12) **Blumenkrantz M.U., Gallagher N., Basnore R.A.** Retrograde menstruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis Obstet Gynecol. 1981;57:667-670
- (13) **Bocker J., Tadmor O.P., Gal M., Diamant Y.Z.** The prevalence of adenomyosis and endometriosis in an ultra-religious Jewish population Asia Oceania J Obstet Gynaecol. 1994;20:125-129
- (14) **Bonduelle M., Liebaers I., Deketelaere V., Derde M.P., Camus M., Devroey P., Van Steirteghem A.** Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999) Hum Reprod. 2002;17(3):671-694
- (15) **Bühler K.** Therapieregime zur Behandlung der Endometriose: Einsatz in der täglichen Praxis Fertilität. 1995;11:1-4
- (16) **Bulun S.E., Yang S., Fang Z., Gurantes B., Tamura M., Zhou J., Sebastian S.** Role of aromatase in endometrial disease Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology. 2001;79:19-25
- (17) **Busacca M., Candiani M., Carlini L., Gonfiantini C., Vignali M.** Clinical aspects of endometriosis; retrospective analysis of a personal study. Abstract P31, 3rd World Congress on Endometriosis, Brüssel 1992

- (18) **Buyalos R.P., Agarwal S.K.** Endometriosis-associated infertility Curr Opin Obstet Gynecol. 2000 Oct;12(5):377-81
- (19) **Christensen B., Freie H.M., Schindler A.E.** Endometriosis: diagnosis and therapy. Results of a current survey of 6700 gynecologists Geburtshilfe Frauenheilkd. 1995;55:674-679
- (20) **Cron R.S., Gey G.** The viability of the cast-off menstrual endometrium Am J Obstet Gynecol. 1927;43:645-647
- (21) **Dhont M., De Sutter P., Ruysinck G., Martens G., Bekaert A.** Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction : A case-control study Am J Obstet Gynecol. 1999 Sept;181(3):688-695
- (22) **D'Hooge T., Debrock S., Hill J.A., Meuleman C.** Endometriosis and subfertility: Is the relationship resolved? Seminars in Reproductive Medicine 2003;21:243-254
- (23) **Diaz I., Navarro J., Blasco L., Simón C., Pellicer A., Remohi J.** Impact of stage III – IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study Fertil Steril. 2000, Jul;74(1):31-34
- (24) **DIR** Datenauswertung des Deutschen IVF-Registers 1999 Bundesgeschäftsstelle Ärztekammer Schleswig-Holstein, Bad Segeberg
- (25) **DiZerega G.S., Barber D.L., Hadgen G.D.** Endometriosis: role of ovarian steroids in initiation maintenance and suppression Fertil Steril. 1980;33:649-653
- (26) **Dos Reis R.M., de Sa M.F., de Moura M.D., Nogueira A.A., Ribeiro J.U., Ramos E.S., Ferriani R.A.** Familial risk among patients with endometriosis J Assist Reprod Genet. 1999;16:500-503

- (27) **Downing B.G., Mohr L.R., Trounson A.O., Freemann L.E., Wood C.** Birth after transfer of cryopreserved embryos *Med J Aust* 1985;142:409-411
- (28) **Doyle P., Beral V., Maconochi N.** Preterm delivery, low birthweight and small-for-gestational-age in liveborn singleton babies resulting from in-vitro fertilization *Hum Reprod.* 1992;7:425-428
- (29) **Elsheikh A., Milingos S., Loutradis D., Kallipolitis G., Michalas S.** Endometriosis and reproductive disorders *Ann N Y Acad Sci.* 2003 Nov;997:247-54
- (30) **Fanton J.W., Goldon J.G.** Radiation-induces endometriosis in *Macaca mulatta* *Radiat Res.* 1991;126:141-146
- (31) **Fernandez-Shaw S., Hicks B.R., Yudkin P.L., Kennedy S., Barlow D.H., Starkey P.M.** Anti-endometrial and anti-epithelial auto-antibodies in women with endometriosis *Hum Reprod.* 1993;8:310-315
- (32) **Geber S., Paraschos T., Atkinson G., Margara R., Winston R.M.** Results of IVF in patients with endometriosis: the severity of the disease does not affect outcome, or the incidence of miscarriage *Hum Reprod.* 1995;10:1507-1511
- (33) **Giudice L.C., Tazuke S.I., Swiersz L.** Status of current research on endometriosis *J reprod Med.* 1998;43:252-263
- (34) **Goldman J.A., Ashkenazi J., Ben-David M., Feldberg D., Dicker D., Voliovitz I.** First Trimester bleeding in clinical IVF pregnancies *Hum Reprod.* 1988;3: 807-809
- (35) **Goverde A.J., McDonnell J., Schats R., Vermeiden J.P.W., Homburg R., Lambalk C.B.** Ovarian response to standard gonadotrophin stimulation for IVF is decreased not only in older but also in younger women in couples with idiopathic and male subfertility *Human Reproduction* Vol.20, No.6 pp. 1573-1577, 2005

- (36) **Hadfield R.M., Mardon H.J., Barlow D.H., Kennedy S.H.** Endometriosis in monozygotic twins *Fertil Steril*. 1997;68:941-942
- (37) **Halme J., Hammond M.G., Hulka J.F.** Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis *Obstet Gynecol*. 1984;64:151
- (38) **Harada T., Enatsu A., Mitsunari M.** Role of cytokines in progression of endometriosis *Gynecol Obstet Invest*. 1999;47:34-39
- (39) **Hull M.G.R., Williams J.A.C., Ray B., McLaughlin E.A., Akande V.A., Ford W.C.L.** The contribution of subtle oocyte or sperm dysfunction affecting fertilization in endometriosis-associated or unexplained infertility: a controlled comparison with tubal infertility and use of donor spermatozoa *Hum Reprod*.1998;13(7):1825-1830
- (40) **Hunter J.** In home E: Account of dissection of hermaphrodite dog *Philos Trans R Soc Lond* 1799;18:162
- (41) **Isaksson R., Gissler M., Tiitinen A.** Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case-control study *Hum Reprod*. 2002;17:1755-1761
- (42) **Javert C.T.** Pathogenesis of endometriosis based on endometrial homeoplasia, direct extension, exfoliation and implantation, lymphatic and hematogenous metastasis *Cancer*. 1949;2:399-410
- (43) **Jiang X., Hitchcock A., Bryan E.J., Watson R.H., Englefield P., Thomas E.J., Campbell I.G.** Microsatellite analysis of endometriosis reveals loss of heterozygosity at candidate ovarian tumor suppressor gene loci *Cancer Res*. 1996;56:3534-3539
- (44) **Johnston W.I.H.** Dydrogesteron and endometriosis *Br J Obstet Gynecol*. 1976;83:77-80

- (45) **Kashyap S., Davis O.K.** Ovarian cancer and fertility medications: a critical appraisal *Semin Reprod Med.* 2003;21(1):65-71
- (46) **Kennedy S.** Is there a genetic basis to endometriosis? *Semin Reprod Endocrinol.* 1997;15:309-318
- (47) **Kennedy S., Bergqvist A., Chapon C. et al.** ESHRE guidelines for the diagnosis and treatment of endometriosis *Hum Reprod.* 2005; in press
- (48) **Kennedy S., Mardon H., Barlow D.** Familial endometriosis *J Assist Reprod Genet.* 1995;12:32-34
- (49) **Kennedy S.H., Starkey P.M., Sargent H., Hicks B.R., Barlow D.H.** Localization of anti-endometrial antibody binding in women with endometriosis using a double labelling immunohistochemical method *Br J Obstet Gynaecol.* 1990a;97:671-674
- (50) **Kennedy S.H., Starkey P.M., Sargent H., Hicks B.R., Barlow D.H.** Anti-endometrial antibodies in endometriosis measured by an enzyme-linked immuno-absorbent assay before and after treatment with danazol and nafarelin *Obstet Gynecol.* 1990b;75:914-918
- (51) **Kistner R.W.** Endometriosis and Infertility *Clin Obstet Gynecol.* 1979;22:101
- (52) **Knapp V.J.** How old is endometriosis? Late 17th – and 18th – century European description of the disease *Fertil Steril.* 1999;72:10-14
- (53) **Koninckx P.R., Braet P., Kennedy S.H., Barlow D.H.** Dioxin pollution and endometriosis in Belgium *Hum Reprod.* 1994;9:1001-1002
- (54) **Koninckx P.R., Kennedy S.H., Barlow P.R.** Patogenesis of endometriosis: the role of peritoneal fluid *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47:23-33

- (55) **Kortelahti M., Anttila M., Hippeläinen M., Heinonen S.** Obstetric outcome in women with endometriosis – a matched case-control study *Gynecol Obstet Invest.* 2003;56:2007-212
- (56) **Koudstaal J., Bruinse H.W., Helmerhorst F.M., Vermeiden J.P.W., Willemsen W.N.P., Visser G.H.A.** Obstetric outcome of twin pregnancies after in-vitro fertilization: a matched control study in four Dutch University hospitals *Hum Reprod.* 2000;15(4):935-940
- (57) **Küppers-Chinnow M., Karmaus W.** Prävalenz von verminderter Fruchtbarkeit und Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe Geburtshilfe Frauenheilkd. 1997;57:89-95
- (58) **Kuhn W., Staemmler H.J., Neckel E.** Endometriosis – implantation or metaplasie? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1981;41:698-701
- (59) **Leyendecker G., Wildt L., Plath T., Kunz G. (1995)** Endometriose – ein neues Modell ihrer Entstehung In: *Der Frauenarzt, Endometriose.* Schweppe K.W., Schindler A.E., Semm K., Runnebaum B. (eds) Demeter Verlag, Balingen, Germany, pp. 8-13
- (60) **Leyendecker G., Kunz G. Wildt L., Beil D., Deininger H.** Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunction of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility *Hum Reprod.* 1996;11:1542-1551
- (61) **Liu D.T., Hitchcock A.** Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93:859-862
- (62) **MacKenzie W.F., Casey H.W.** Animal model of human disease. Endometriosis. Animal model: Endometriosis in rhesus monkeys *Am J Pathol.* 1975;80:341-344

- (63) **Mahboubi S., Rostain A.** Computed tomography finding in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome associated with endometriosis: a case report J Comput Tomogr.1987;11:301-302
- (64) **Mahutte N.G., Arici A.** Endometriosis and assisted reproductive technologies: are outcomes affected? Curr Opin Obstet Gynecol. 2001 Jun;13(3):275-279
- (65) **Makrydimas G., Sotiriadis A., Paraskevoidis E., Pavlidis N., Agnantis N., Lolis D.** Clear cell ovarian carcinoma in a pregnant woman with a history of infertility, endometriosis and unsuccessful IVF treatment Eur J Gynaecol Oncol. 2003;24(5):438-441
- (66) **Malik E., Mangold R., Rossmannith W.G.** Laparoscopic extirpation of an aplastic ectopic uterus in a patient with Mayer-Rokitansky-Kuster-hauser syndrome Hum Reprod. 1997;12:1298-1299
- (67) **Malinak L.R., Hofstadter A., Del Junco D.J.** Recurrence of endometriosis after combined GnRH-agonist surgical therapy Anstract P20, 3rd World Congress on Endometriosis, Brüssel 1992
- (68) **Manolopoulos K.** Endometriose wird häufig verkannt Der Allgemeinarzt. 2004;6:366 - 369
- (69) **Manolopoulos K., Tinneberg H.-R.** Endometriose und Infertilität Zentralbl Gynakol 2005;127 325-328
- (70) **Mayani A., Barel S., Soback S., Almagor M.** Dioxin concentration in women with endometriosis Hum Reprod. 1997;12:373-375
- (71) **Meyer R.** Über den Stand der Frage Adenomyositis und Adenomatome im allgemeinen und insbesondere über Adenomyosis serosoepithelialia und Adenomyometritis sacromatosa Zbl f Gynäk. 1919;43:745-750

- (72) **Moen M.H.** Endometriosis in monozygotic twins Acta Obstet Gynecol Scand. 1994;73:59-62
- (73) **Moen M.H., Magnus P.** The familial risk of endometriosis Acta Obstet Gynecol Scand. 1993;72:560-564
- (74) **Neulen J.** Rationelle Therapie der weiblichen Sterilität Praxis der Frauenheilkunde, Band 1: Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie 1.Aufl., Thieme, Stuttgart, New York 1997
- (75) **Norenstedt S.N., Linderoth-Nagy C., Bergendahl A., Sjöblom P., Bergqvist A.** Endometriosis: Reduced developmental Potential in Oocytes from women with endometriosis Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2001;18(12):644-649
- (76) **Novak E.** Pelvic endometriosis Am J Gynecol. 1931;22:826-837
- (77) **Ochsenkühn R., Strowitzki T., Gurtner M., Strauss A., Sculze A., Hepp H., Hillemanns P.** Pregnancy complications, obstetric risk, and neonatal outcome in singleton and twin pregnancies after GIFT and IVF Arch Gynecol Obstet. 2003;268:256-261
- (78) **Odukoya O.A., Wheateroft N., Weetman A.P., Cook I.D.** The prevalence of endometrial immunoglobulin G antibodies in patients with endometriosis Hum Reprod. 1995;10:1214-1219
- (79) **Oehninger S., Brzyski R.G., Muasher S.J., Acosta A.A., Jones G.S.** In-vitro fertilization and embryo transfer in patients with endometriosis: impact of a gonadotropin releasing hormone agonist Hum Reprod. 1989;4:541-544
- (80) **Olive D.L., Lindenheim S.R., Pritts E.A.** Endometriosis and infertility: What do we do for each stage? Current Womans Health Report 2003;3: 389-394

- (81) **Olivennes F., Feldberg D., Liu H-C., Cohen J., Moy F., Rosenwaks Z.** Endometriosis: a stage by stage analysis – the role of in vitro fertilization *Fertil Steril.* 1995 Aug; 64(2):392-398
- (82) **Pal L., Shifren J.L., Isaacson K.B., Chang Y., Leykin L, Toth T.L.** Impact of varying stages of endometriosis on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer *J Assist Reprod Genetc.* 1998;15(1):27-31
- (83) **Parazzini F. y Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi** Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial *Hum Reprod.*1999;14(5):1332-1334
- (84) **Pinborg A., Loft A., Schmidt L., Langhoff-Roos J., Andersen A.N.** Maternal risks and perinatal outcome in a Danish national cohort of 1005 twin pregnancies: the role of in vitro fertilization *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:75-84
- (85) **Pincus G.** Superovulation in rabbits *Anat.Rec.* 1940;77:1-8
- (86) **Reubinhoff B., Friedler S., Samueloff A., Schenker J.G., Ben-Haim M., Lewin A.** Is the obstetric outcome of in vitro fertilized singleton gestations different from natural ones? A controlled study *Fertil Steril.* 1997;67(6):1077-1083
- (87) **Rickes D., Nickel I., Kropf S., Kleinstein J.** Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis *Fertil Steril.* 2002 Oct;78(4):757-62
- (88) **Rier S.E., Martin D.C., Boeman R.E., Dmowski W.P., Becker J.L.** Endometriosis in rhesus monkey (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorobenzo-p-dioxin *Fundam Appl Toxicol.* 1993;21:433-441

- (89) **Russell W.W.** Aberrant portions of the Müllerian duct found in an ovary. Ovarian cysts of Müllerian origin Bull. John Hopkins Hosp. 1899;10:8-10
- (90) **Sampson J.A.** Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary, their importance and especially their relation to pelvic adenomas of the endometrial type Arch Surg. 1921;3:245-323
- (91) **Schenken R.S., Guzick D.S.** Revised endometriosis classification:1996 Fertil Steril. 1997 May;67(5):815-821
- (92) **Schindler A.E.** Endometriose und Fertilitätsstörungen Der Frauenarzt. 1995;2:211-214
- (93) **Schirren C.** Unerfüllter Kinderwunsch – Leitfaden Reproduktionsmedizin für die Praxis 3. Aufl., Deutscher Ärzte-Verlag Köln 2003
- (94) **Schmeißer J.O., Krausen T., Lober R., Köhler G.** Zusammenhänge zwischen Endometriose und Tubendurchgängigkeit bei Sterilitätspatientinnen insbesondere nach mikrochirurgischer Sterilitätsoperation Zentralbl Gynakol. 1996;118:397-400
- (95) **Schweppe K.W., Wynn R.M.** Endocrine dependency of endometriosis: an ultrastructural study Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1984;17:193
- (96) **Schweppe K.W.** Therapieerfolge und Rezidivrate nach Endometriosebehandlung mit Danazol Endometriose. 1987;5:4-12
- (97) **Schweppe K.W.** Ätiologie, Histologie und Pathophysiologie der Endometriose In: Endometriose – neue Therapiemöglichkeiten durch Buserelin. Schindler A.E., Schweppe K.W. (eds) de Gruyter, Berlin, pp. 3-22, 1989

- (98) **Schweppe K.W.** Endometriose: Was tun und wann? Frühere Diagnose, bessere Differenzialdiagnose und individuelle Behandlung Frauenarzt 2003;4:739-744
- (99) **Schweppe K.W.** Leitlinien für den Einsatz von GnRH-Agonisten zur Behandlung der Endometriose Zentralbl Gynakol 2005;127:308-313
- (100) **Simón C., Gutierrez A., Vidal A., de los Santos M.J., Tarin J.J., Remohi J., Pellicer A.** Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction : results from in-vitro fertilization and oocyte donation Hum Reprod. 1994;9:725-729
- (101) **Sims J.M.** Uterine surgery William Wood and Co. 1873, New York
- (102) **Starzinski-Powitz A., Zeitvogel A., Schreiner A., Baumann R.** Endometriose – eine Stammzellerkrankung? Zentralbl Gynakol. 2003; 125:235-238
- (103) **Stauber M., Weyerstahl T.** Gynäkologie und Geburtshilfe 1.Aufl., Thieme, Stuttgart, New York 2001
- (104) **Steck T.** Praxis der Fortpflanzungsmedizin 1. Auflage, Schattauer, Stuttgart, New York 2001
- (105) **Stephoe P.C., Edwards R.G.** Birth after the reimplantation of a human embryo Lancet. 1978; II:366
- (106) **Sutcliffe A.G., Saunders K., McLachlan R., Taylor B., Edwards P., Grudzinskas G., Leiberman B., Thornton S.** A retrospective case-control study of developmental and other outcomes in a cohort of Australian children conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with a similar group in the United Kingdom Fertil Steril. 2003;79(3):512-516

- (107) **Tallo C.P., Vohr B., Oh W., Rubin L.P., Seifer D.B., Haning R.V.** Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization *Journal of pediatrics* 1995 Nov;127(5)
- (108) **Tan S.-L., Maconochie N., Doyle P., Campbel S., Balen A., Bekir J., Brinsen P., Edwards R.G., Jacobs H.S.** Cumulative conception and live-birth rates after in vitro fertilization with and without the use of long, short, and ultrashort regimens of the gonadotropin-releasing hormone agonist buserelin *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:513-520
- (109) **Tavmergen Göker E.N., Özçakir H.T., Terek M.C., Levi R., Adakan S., Tavmergen E.** Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for infertility associated with endometriosis: a retrospective analysis *Arch Gynecol Obstet.* 2002;266:21-24
- (110) **Thomas E.J., Prentice A.** The aetiology and pathogenesis of endometriosis *Reprod Med Rev* 1992;1:21-36
- (111) **Tinneberg H.R.** Sterilitätsbehandlung durch In-vitro-Fertilisation *Deutsche Krankenpflege-Zeitschrift* 1992;45:386-389
- (112) **Tinneberg H.R.** Gynäkologische Grundlagen der Fortpflanzungsmedizin unter Berücksichtigung möglicher Sterilitätsursachen in: Tinneberg H.-R., Ottmar C. *Moderne Fortpflanzungsmedizin* Thieme Stuttgart 1995
- (113) **Trotnow S., Kniewald T., Al-Hasani S., Becker H.** Follikelpunktion, In-vitro-Fertilisierung, Embryotransfer und eingetretene Schwangerschaften in Dyneric/HCG-stimulierten Zyklen *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1981;41:835-836
- (114) **Trounson A., Mohr L.** Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eightcell embryo *Nature.* 1983;305:707-709

- (115) **Tummon I.S., Asher L.J., Martin J.S.B., Tulandi T.T.** Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis *Fertil Steril.* 1997 Jul;68(1):8-12
- (116) **Tuttles F., Keckstein J., Ulrich U., Possover M., Schweppe K.W., Wustlich M., Buchweitz O., Greb R., Kandolf O., Mangold R., Masetti W., Neis K., Rauter G., Reeka N., Richter O., Schindler A.E., Sillem M., Terruhn V., Tinneberg H.R.** ENZIAN-Score, eine Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose *Zentralbl Gynakol.* 2005; 127:275-281
- (117) **Von Rokitsansky C.** Ueber Uterusdrusen-Neubildung in Uterus und Ovarialsarcomen *Z Gesellschaft Aerzte. Wien* 1860;37:577-593
- (118) **Waller K.G., Shaw R.W.** Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of women with symptomatic endometriosis. I. efficacy results *Am J Obstet Gynecol.* 1993;167:1367-1371
- (119) **Wardle P.G., McLaughlin E.A., McDermont A., Mitchell J.D., Ray B.D., Hall M.G.R.** Endometriosis and ovulatory disorder: reduced fertilization in vitro compared with tubal and unexplained infertility *Lancet.* 1985;2:236-239
- (120) **Whittemore A.S., Harris R., Itnyre J.** Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies *Am J Epidemiol.* 1992;136:1184-1203
- (121) **Wild R.A., Hirisave V., Podczaski E.S., Coulam C., Shivers C.A., Satyaswaroop P.G.** Autoantibodies associated with endometriosis: can their detection predict presence of the disease? *Obstet Gynaecol.* 1991;77:927-931
- (122) **Wild R.A., Satyaswaroop P.G., Shivers A.C.** Epithelial localization of antiendometrial antibodies associated with endometriosis *Am J Reprod Immunol Microbiol.* 1987;13:62-65

- (123) **World Health Organisation (1993)** WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple Cambridge university press
- (124) **Yanushpolsky E.H., Best C.L., Jackson K.V., Clarke R.N., Barbieri R.L., Hornstein M.D.** Effects of endometriomas on oocyte quality, embryo quality, and pregnancy rates in in vitro fertilization cycles: A perspective, case-controlled study Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 1998;15(4):193-197
- (125) **Zikopoulos K., Kolibianakis E.M., Devroey P.** Ovarian stimulation for in vitro fertilization in patients with endometriosis Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83:651-655
- (126) **Zorn J.R.** Medical treatment of endometriosis Rev Prat. 1990;40:1097-1099

8 Anhang

8.1 Anhang Einleitung

ASRM-Score



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
	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	4
		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 tota

8.2 Anhang Material und Methoden

Fragebogen

FRAGEBOGEN

1 Allgemeine Daten

1.1 Bitte setzen Sie Ihre Daten ein.

Nennen Sie bei der Angabe Körpergewicht das Gewicht, das Sie direkt vor der IVF-Behandlung hatten.

Geburtsdatum	Körpergröße	Körpergewicht
	cm	kg

1.2 Sind vor der IVF-Schwangerschaft bei Ihnen folgende Erkrankungen aufgetreten?

	Ja	Nein	Weiß nicht
Erhöhter Blutdruck			
Zuckerkrankheit			
Erkrankungen der Nieren			

1.3 Sind vor Ihrer Schwangerschaft andere Erkrankungen aufgetreten?

Ja, folgende Erkrankung	Nein	Weiß nicht

1.4 Sind in Ihrer Familie die folgenden Erkrankungen aufgetreten?

	Ja	Nein	Weiß nicht
Erhöhter Blutdruck			
Zuckerkrankheit			
Erkrankungen der Nieren			

1.5 Litten Sie vor der IVF-Schwangerschaft unter folgenden Beschwerden?

	Ja	Nein	Weiß nicht
Akne			
Vermehrte Körperbehaarung			
Verlängerter Zyklus			
Regelmäßige Periode nur nach Hormontherapie			

2 Schwangerschaften vor IVF-Behandlung

2.1 Haben Sie vor der IVF-Behandlung Kinder geboren?

Wenn Sie Kinder geboren haben, bitte Anzahl der Kinder eintragen.

Ja	Anzahl der Kinder	Nein

2.2 Hatten Sie vor der IVF-Behandlung Fehlgeburten?

Ja	Anzahl der Fehlgeburten	Nein	Weiß nicht

3 Schwangerschaft nach IVF-Behandlung

Alle folgenden Fragen beziehen sich nur auf die Schwangerschaft und Geburt Ihres Kindes/ Ihrer Kinder nach der IVF-Behandlung

(Falls Sie mehrere Kinder nach einer IVF-Schwangerschaft haben, beziehen Sie sich bitte nur auf die letzte Schwangerschaft.)

3.1a) Haben Sie eine Überstimulation am Anfang der Schwangerschaft gehabt?

Ja	Nein	Weiß nicht

3.1b) Wenn Sie eine Überstimulation hatten, mussten Sie deshalb stationär aufgenommen werden?

Ja	Nein	Weiß nicht

3.2 Kam es zu einer Fehlgeburt? Wenn es dazu kam, tragen Sie bitte die Schwangerschaftswoche ein, in der die Fehlgeburt auftrat.

Ja	Schwangerschaftswoche	Nein	Weiß nicht

3.3 Waren Sie während der Schwangerschaft im Krankenhaus in stationärer Behandlung? Falls ja, geben Sie bitte den Grund für den Krankenhausaufenthalt an.

Ja	Grund	Nein	Weiß nicht

3.4 Wurde während dieser Schwangerschaft eine erhöhte Fruchtwassermenge festgestellt?

Ja	Nein	Weiß nicht

3.5 Wie viel Gewicht haben Sie während der Schwangerschaft zugenommen (Falls Sie in dieser Zeit Gewicht verloren haben, kennzeichnen Sie Ihre Angabe bitte mit einem Minuszeichen)?

Gewichtszunahme			
1. Drittel	2. Drittel	3. Drittel	Weiß nicht
Kg	Kg	Kg	

3.6a) Wurden bei Ihnen während der Schwangerschaft Blutzuckerbestimmungen durchgeführt?

Ja	Zeitpunkt	Nein	Weiß nicht
	Woche		

3.6b) Wurden dabei erhöhte Blutzuckerwerte festgestellt?

Ja	Zeitpunkt	Nein	Weiß nicht
	Woche		

3.7 Wurde während Ihrer Schwangerschaft ein Blutzuckerbelastungstest durchgeführt?

Ja		Zeitpunkt	Nein	Weiß nicht
Mit normalen Werten	Mit erhöhten Werten	Woche		

3.8 Wurden Sie wegen erhöhter Blutzuckerwerte während dieser Schwangerschaft ärztlich behandelt?

Ja, Behandlung mit...		Nein	Weiß nicht
Insulin	Diät		
I. E.	B.E.		

3.9 Wurden während der Schwangerschaft erstmals erhöhte Blutdruckwerte gemessen?

Ja	Zeitpunkt	Nein	Weiß nicht
	Woche		

**3.10 Wurden Sie wegen Ihres Blutdruckes während der Schwangerschaft behandelt?
Welche Medikamente wurden verwendet?**

Ja	Mit folgendem Medikament	Nein	Weiß nicht

3.11 Traten während dieser Schwangerschaft erstmals folgende Probleme auf?

		Ja	Nein	Weiß nicht
Wassereinlagerung in ...	Beine/ Füße			
	Arme/ Hände			
	Gesicht			
Krampfanfälle				
Erhöhte Eiweißausscheidung im Urin				
Erhöhte Leberwerte				
Verringerung der Anzahl der Blutplättchen				

3.12 Falls Sie Zwillinge oder Drillinge hatten, haben Sie einen der Föten im Verlauf der Schwangerschaft verloren? Falls ja, in welcher Schwangerschaftswoche?

Ja	Schwangerschaftswoche	Nein	Weiß nicht

3.13a) Traten während der Schwangerschaft vorzeitige Wehen auf?

Ja	Nein	Weiß nicht

3.13b) Falls ja, wurden die vorzeitigen Wehen behandelt? Wie wurden Sie behandelt?

Ja	Behandlung mit		Nein	Weiß nicht
	Tabletten			
	Tabletten und Infusionen			

4 Geburt nach IVF-Behandlung

4.1 Wie viele Kinder haben sie durch die IVF-Schwangerschaft geboren?

Ein Kind	Zwillinge	Drillinge

4.2a) Machen Sie bitte Angaben zu der Geburt Ihres Kindes/Ihrer Kinder

	Geburtsjahr	In welcher Schwangerschaftswoche wurde das Kind geboren	Geburtsgewicht des Kindes	Geburtsgröße des Kindes	Geschlecht
Kind		Woche	g	cm	

4.2b) Wenn Sie eine Mehrlingsschwangerschaft hatten, wie war das Geburtsgewicht und die Geburtsgröße des zweiten Kindes/ der anderen Kinder?

g	Geschlecht	g	Geschlecht
cm		cm	

4.3 Traten bei dieser Geburt folgende Komplikationen auf?

Erschwerte Schulterentwicklung	Zangengeburt	Saugglockengeburt	Kaiserschnitt	Nein	Weiß nicht

4.4 War Ihr Kind/ waren Ihre Kinder nach der Geburt zur Behandlung in der Kinderklinik? Falls ja, geben Sie bitte den Grund an.

Ja	Grund	Nein	Weiß nicht

4.5 Ist das Kind mit einer Fehlbildung geboren worden? Falls ja, nennen Sie bitte die Art der Fehlbildung.

Nein	Ja	Folgende Fehlbildung

4.6a) Ist das/ein Kind gestorben oder tot geboren worden? Falls es dazu kam, geben Sie bitte an, wann das passiert ist.

Nein	Kind tot geboren	Kind gestorben	
	Schwangerschaftswoche	In ersten 7 Tagen	
		Im ersten Monat	
		Späterer Zeitpunkt	

4.6b) Welche Ursache lag dem Tod des Kindes zugrunde?

Ursache		Weiß nicht	
---------	--	------------	--

Herzlichen Dank für Ihre Mühe!

Ihr IVF-Team der Universitätsfrauenklinik Gießen

8.3 Anhang Ergebnisse

Tab. a: mittleres Alter in verschiedenen Gruppen während der Stimulation

Alter	Hauptindikation		
	Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor
<25 J.	24,1 ± 0,8 (N=17)	23,7 ± 1,0 (N=55)	23,6 ± 1,2 (N=38)
	2,5%	2,7%	34,4%
25,1 – 30 J.	28,1 ± 1,3 (N=150)	28,5 ± 1,4 (N=476)	28,1 ± 1,3 (N=344)
	21,7%	23,0%	16,7%
30,1 – 35 J.	32,5 ± 1,4 (N=331)	32,6 ± 1,4 (N=945)	32,5 ± 1,4 (N=853)
	47,9%	44,4%	41,4%
35,1 – 40 J.	36,8 ± 1,2 (N=193)	36,9 ± 1,3 (N=597)	37,3 ± 1,4 (N=666)
	27,9%	41,0%	32,3%
>40 J.	0	0	41,7 ± 1,5 (N=159)
	0%	0%	7,7%
Gesamt	32,5 ± 3,6 (N=692)	32,5 ± 3,8(N=2077)	33,9 ± 4,3(N=2062)
	100%	100%	100%

Tab. b: Stimulationsstärke bzgl. Alter in den Hauptindikationsgruppen

Stimulationsampullen	Hauptindikation		
	Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor
<25	23,4 ± 4,1	23,4 ± 7	28,5 ± 13,9
25,1 – 30 J.	24,7 ± 7,9	24,0 ± 9,1	25,0 ± 9,9
30,1 – 35 J.	26,6 ± 11,3	24,3 ± 9,4	27,1 ± 10,9
35,1 – 40 J.	27,7 ± 12,3	26,9 ± 11,1	30,0 ± 12,2
>40 J.	0	0	36,3 ± 15,1
Gesamt	26,41 ± 10,8	25,0 ± 9,9	28,5 ± 12,0

Tab. c: Stimulationsdauer bzgl. Alter in den Hauptindikationsgruppen

Stimulationsdauer	Hauptindikation		
	Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor
<25	9,8 ± 1,1	9,2 ± 1,8	11,5 ± 3,8
25,1 – 30 J.	9,7 ± 2,1	9,5 ± 2,3	9,6 ± 2,4
30,1 – 35 J.	10,1 ± 3,1	9,3 ± 2,2	10,0 ± 2,6
35,1 – 40 J.	10,3 ± 2,6	9,7 ± 2,4	10,2 ± 2,5
>40 J.	0	0	10,7 ± 3,0
Gesamt	10,0 ± 2,7	9,5 ± 2,3	10,1 ± 2,6

Tab. d: Stimulationsart

Stimulationspräparate	Hauptindikation		
	Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor
hMG	485	1573	1567
	70,1%	75,7%	65,8%
rekFSH	91	140	426
	13,2%	6,7%	17,9%
CC + hMG	116	364	388
	16,8%	17,5%	16,3%
Gesamt	692	2077	2381
	100%	100%	100%

Tab. f: Überstimulation

Auftreten eines OHSS in den drei Hauptindikationsgruppen

Überstimulation		Hauptindikation			Gesamt
		Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor	
Nein	Anzahl	63	211	110	384
	%	82,9%	87,2 %	89,4%	87,1%
Ja	Anzahl	13	31	13	57
	%	17,1%	12,8%	10,6%	12,9%
Gesamt	Anzahl	76	242	123	441
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. g: Polyhydramnion

Auftreten eines Polyhydramnion in den drei Hauptindikationsgruppen

Polyhydramnion		Hauptindikation			Gesamt
		Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor	
Nein	Anzahl	74	236	119	429
	%	97,4%	97,5%	96,7%	97,3%
Ja	Anzahl	2	6	4	12
	%	2,6%	2,5%	3,3%	2,7%
Gesamt	Anzahl	76	242	123	441
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. h: Gestationsdiabetes

Auftreten von Gestationsdiabetes in den drei Hauptindikationsgruppen

Gestationsdiabetes		Hauptindikation			Gesamt
		Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor	
Nein	Anzahl	68	222	112	402
	%	89,5%	91,7%	90,1%	90,2%
Ja	Anzahl	8	20	11	39
	%	10,5%	8,3%	8,9%	8,8%
Gesamt	Anzahl	76	242	123	441
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. i: Hypertonie

Auftreten von Hypertonie in den drei Hauptgruppen

Hypertonie		Hauptindikation			Gesamt
		Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor	
Nein	Anzahl	61	203	102	366
	%	80,3%	83,9%	82,9%	83,0%
Ja	Anzahl	15	39	21	74
	%	19,7%	16,1%	17,1%	17,0%
Gesamt	Anzahl	76	242	123	441
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. j: Hypertonustherapie

Behandlung des Hypertonus

Therapie	Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor
Nein	8	28	14
	53,3%	71,8%	66,7%
Ja	7	11	7
	46,7%	28,2%	33,3%

Tab. k: Gestose

Auftreten einer Gestose in den drei Hauptgruppen

Gestose		Hauptindikation			Gesamt
		Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor	
Nein	Anzahl	74	238	120	432
	%	97,4%	98,3%	97,6%	98,0%
Ja	Anzahl	2	4	3	9
	%	2,6%	1,7%	2,4%	2,0%
Gesamt	Anzahl	74	228	115	441
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. l: Vorzeitige Wehen

Auftreten von vorzeitigen Wehen in den drei Hauptindikationsgruppen

Vorzeitige Wehen		Hauptindikation			Gesamt
		Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor	
Nein	Anzahl	52	165	82	299
	%	68,4%	68,2%	66,7%	67,8%
Ja	Anzahl	24	77	41	142
	%	31,6%	31,8%	33,3%	32,2%
Gesamt	Anzahl	76	242	123	441
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. m: Wehenhemmung

Behandlung vorzeitiger Wehen

Therapie vorzeitiger Wehen		Hauptindikation			Gesamt
		Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor	
Orale Therapie		3	18	13	34
		12,8%	23,4%	31,7%	23,9%
Intravenöse Therapie		8	40	15	63
		33,3%	51,9%	36,6%	44,4%
Intravenöse + orale Therapie		9	8	5	22
		37,5%	10,4%	12,2%	15,5%
Keine Therapie		4	11	8	23
		16,7%	14,3%	19,5%	15,5%
Gesamt		24	77	41	142
		100%	100%	100%	100%

Tab. n: Krankenhausaufenthalt

Anzahl und Gründe für Krankenhausaufenthalt

Krankenhausaufenthalt	Hauptindikation			
	Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor	Gesamt
Überstimulation	13	31	13	57
	17,1%	12,8%	10,6%	12,9%
Diabetes	2	3	4	9
	2,6%	1,2%	3,3%	2,0%
Gestose	2	4	3	9
	2,6%	1,7%	2,4%	2,0%
Vorzeitige Wehen	14	31	12	57
	18,4%	12,8%	9,8%	12,9%
Blutungen	13	41	24	78
	17,1%	16,9%	19,5%	17,7%
Zervixinsuffizienz	5	10	8	23
	6,6%	4,1%	6,5%	5,2%
Placenta praevia/ vorzeitige Plazentaablösung	2	7	1	10
	2,6%	2,9%	0,8%	2,3%
Thrombose	1	1	2	4
	1,3%	0,4%	1,6%	0,9%
Vorzeitiger Blasensprung	1	3	4	8
	1,3%	1,2%	3,3%	1,8%
sonstige Gründe	12	33	21	63
	15,8%	13,6%	17,1%	15,0%

Tab. o: Vanishing Twin

Vanishing twin		Hauptindikation			Gesamt
		Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor	
Nein	Anzahl	67	217	106	390
	%	88,2%	89,7%	86,2%	88,4%
Ja	Anzahl	9	25	17	51
	%	11,8%	10,3%	13,8%	11,6%
Gesamt	Anzahl	76	242	123	441
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. p: Auftreten und Häufigkeit der verschiedenen Fehlbildungen

Fehlbildungen		Hauptindikation			Gesamt
		Endometriose	Andrologische Indikation	Tubenfaktor	
Herz/Gefäße		2	8	3	13
		2,6%	3,3%	2,4%	2,9%
Neuralrohrdefekt		2	1	0	3
		2,6%	0,4%	0%	0,7%
Hydrozephalus		0	1	0	3
		0%	0,4%	0%	0,2%
Darm/Leber		0	0	1	1
		0%	0%	0,8%	0,2%
Niere/Blase		1	3	0	4
		1,3%	1,2%	,%	0,9%
Genitalorgan		0	2	0	2
		0%	0,8%	0%	0,5%
Knochen/Muskel		3	6	0	9
		3,9%	2,5%	0%	2,0%
Hernie		0	1	1	2
		0%	0,4%	0,8%	0,5%
Lunge		0	0	1	1
		0%	0%	0,8%	0,5%
andere		0	3	2	5
		0%	1,2%	1,6%	1,1%

Tab. q: Ursache des Versterbens der Säuglinge

	Anzahl	In Prozent
Frühgeburt	3 (1)	23,1 %
Infektion	1 (1)	7,7 %
Intrauteriner Fruchttod	4 (0)	30,8 %
Lungenversagen	1 (0)	7,7 %
NEC	2 (0)	15,4 %
Sepsis	1 (0)	7,7 %
Unreife	1 (0)	7,7 %

8.4 Datenbankvariablen

Variable	Bedeutung	Wert
namef	Namef	
vornamef	Vornamef	
gebf	gebf	
plz	PLZ	
ort	Ort	
strasse	Strasse	
indikati	Indikation Tube	1 = ja 0=nein
indika1	Indikation Endometriose	1 = ja 0=nein
indika2	Indikation PCO	1 = ja 0=nein
indika3	Indikation Andrologie	1 = ja 0=nein
indika4	Indikation Zyklus	1 = ja 0=nein
indika5	Indikation Uterus	1 = ja 0=nein
indika6	Indikation Altersbedingt	1 = ja 0=nein
indika7	Indikation sonst	1 = ja 0=nein
indika8	Indikation idiopathisch	1 = ja 0=nein
hauptind	Hauptindikation	1 = Tube, 2 = Endometriose, 4 = PCO, 5+6 Andrologie, 7 = idiopathisch, 8 = Zyklus
vorherig	vorherige Geb	1 = ja 0=nein
vorher1	vorherige Abort	1 = ja 0=nein
vorher2	vorherige EU	1 = ja 0=nein
vorher3	vorherige Abruptio	1 = ja 0=nein
zyklusnu	Zyklusnummer	
down	Down	1 = short protocol, 2 = long protocol
stim	Stim	1= hMG, 2 = rekFSH, 5 = CC + hMG
stimpräg	Stimpräg	1 = Menogon, 2 = Gonal, 3 = Puregon, 4 = Humegon, 5 = Pergonal, 6 = Menogon HP
stimampu	Stimampullen	
stintage	Stintage	
endotyp	Endo-Typ	
e2	E2	
zyklusve	Zyklusverlauf	
insemart	insemart	1 = ICSI, 2 = IVF, 3 = MESA, 4 = TESE 5 = PROST, 6 = GIFT, 7 = TEST
datum_pu	Datum der Punktion	
eizellen	Eizellen punktiert (Anzahl)	
m2	m2	
m1	m1	
gv	gv	

eizell1	Eizellen inseminiert (Anzahl)	
pn	pn	
pn2	2pn	
pn3	3pn	
pn1	1pn	
insemina	Insemination#grösse	
insemi1	Insemination#gewicht	
embryone	Embryonen (Anzahl)	
reduzier	Reduzierung	
frag	frag	
pn_stehe	pn stehengeblieben	
zeller2	2-Zeller	
zeller4	4-Zeller	
schwange	Schwangerschaft	1 = schwanger, 0 = nicht schwanger
abbruch	Abbruch	1 = ja, 0 = nein
abbrucha	Abbruchart	
geburt	Geburt	1 = ja 0=nein
kinderza	Kinderzahl	
geburtsd	Geburtsdatum	
jungen	Jungen (Anzahl)	
mädchen	Mädchen (Anzahl)	
schwan1	Schwangerschaft#grösse	
schwan2	Schwangerschaft#gewicht	
gewicht2	gewicht2	
grösse2	grösse2	
gewicht3	gewicht3	
grösse3	grösse3	
sectio	sectio	1 = ja 0=nein
mißbildu	mißbildung	1 = ja 0=nein
score_fr	Score frag	
Klasse_B	AFS-Klasse zusammengefasst	1 = Stadium I + II, 2 = Stadium III + IV
klasse	AFS-Klasse	1 = I, 2 = II, 3 = III, 4 = IV
punkte	Score Punkte	
Tabelle	Ursprungstabelle	1 = Endometriose, 2 = Andrologische Indikation, 3 = Tubenfaktor
kennumme	Kennnummer	
antw_j	geantwortet	1 = ja 0=nein
stimbegi	Stimulationsbeginn	
alter_de	Alter der Mutter	
risiko_j	Alter über 35 Jahre	1 = nein, 2 = ja
körpergr	Körpergröße	
körperge	Körpergewicht	
bmi_j	BMI-Mutter	
bmi_k	Gewicht der Mutter	0 = ohne Angaben, 1 = Untergewicht, 2 = Normalgewicht, 3 = Übergewicht, 4 = Adipositas
vorerkr	Vorerkrankungen	0 = keine, 1 = Hypertonie, 2 = Diabetes, 3 = Nierenerkrankung, 4 = andere, 5 = Schilddrüsenerkrankungen, 6 = Zysten, 7 = Asthma, 8 = Bandscheibenvorfall, 9 = Epilepsie
vorerkr_a	andere Vorerkrankungen	1 = ja 0=nein
famanam	Familienanamnese	0 = keine, 1 = Hypertonie, 2 = Diabetes, 3 = Nierenerkrankungen
beschw	Beschwerden vor IVF	0 = keine, 1 = Akne, 2 = Hirsutismus, 3 = verlängerter Zyklus, 4 = Hormontherapie
vorher_kind	Kinderzahl vor IVF	

kinder	Kinder vor IVF	1 = ja 0=nein
abbruchzahl	Abbruchanzahl	
abort	Abort vor IVF	0 = nein, 1 = ja, 2 = EUG
ssw_abbr	SSW Abbruch	
ss_klini	klinische Schwangerschaft	
überstim	Überstimulation	1 = ja 0=nein
Krankenhausaufenthalt	Krankenhausaufenthalt (Gründe)	0 = nein, 1 = Überstimulation, 2 = Blutung, 3 = Zervixinsuffizienz, 4 = andere 5 = vorzeitige Wehen, 6 = Gestationsdiabetes, 7 = Gestose, 8 = Plazenta praevia/vorzeitige Plazentalösung, 9 = Thrombose, 11 = VBS
kh_ander	Krankenhausaufenthalt sonstige Gründe	
polyhydr	Hydramnion	1 = ja 0=nein
gewichts	Gewichtszunahme 1	
gewich1	Gewichtszunahme 2	
gewich2	Gewichtszunahme 3	
gewich3	Gewichtszunahme gesamt	
zuna_k	Gewichtszunahme durchschnittlich	0 = ohne Angaben, 1 = zuwenig, 2 = ok, 3 = zuviel
glucoseb	Glukosebestimmung durchgeführt	1 = ja 0=nein
hypergly	Hyperglykämie festgestellt	1 = ja 0=nein
ssw_hype	SSW Hyperglykämie	
ogtt_pat	Glukosebelastungstest durchgeführt	1 = ja 0=nein
ogtt_j	Glukosebelastungstest pathologisch	1 = ja 0=nein
ssw_ogtt	SSW oGTT	
behandl	Behandlung Gestationsdiabetes	0 = keine, 1 = Insulin, 2 = Diät
hypertonie	Hypertonie neu aufgetreten	1 = ja 0=nein
ssw_hy1	SSW Hypertonie	
hyp_ther	Therapie des Hypertonus	1 = ja 0=nein
hyp_medis	Medikamente Hypertonie	
gestose	Präeklampsie	1 = ja 0=nein
probl	Probleme in der Schwangerschaft	0 = keine, 1= Ödeme, 2 = Krampfanfälle, 3 = Proteinurie, 4 = erhöhte Leberwerte, 5 = verringerte Anzahl der Blutplättchen, 6 = HELLP-Syndrom, 8 = Hypotonie
vanish	Vanishing twin	1 = ja 0=nein
ssw_van_	SSW Vanishing twin	
vorzeiti	Vorzeitige Wehen	1 = ja 0=nein
vwther_a	Therapie der vorzeitigen Wehen	0 = nein, 1 = orale Therapie, 2 = intravenöse Therapie, 3 = Kaiserschnitt
vwtherap	Art der vW-Therapie	
geburtsj	Geburtsjahr Kind	
geburt1	Geburtsdatum Kind	
name_kin	Name Kind	
bemerkun	Bemerkung Geburt	
kinderanzahl	Mehrlingsschwangerschaft	1 = Einling, 2 = Zwillinge, 3 = Drillinge, 4 = Vierlinge
ssw_gebu	Schwangerschaftswoche der Geburt	
ssw_a	Geburt - Schwangerschaftsdauer	1 = Frühgeburt, 2 = 37 – 41 SSW, 3 = Übertragung
gewichtk1	Geburtsgewicht Kind 1	
gewichtzus	Geburtsgewicht 1 zusammengefasst	1 = < 1500g, 2 = 1500-2499, 3 = 2500-3999g, 4 = >4000g
geschl1	Geschlecht Kind	0 = ohne Angaben, 1 = männlich, 2 = weiblich

perz_1k	Perzentile1	
perz_1a	Perzentile	
perz_b	Intrauterines Wachstum	
größek1	Geburtslänge Kind 1	
grk 1	Größe Kind 1 zusammengefasst	1 = < 35 cm, 2 = 35 – 49cm, 3 = 50 – 51 cm, 4 = 52-53 cm, 5 = 54-55 cm, 6 = > 55 cm
gewichtk2	Geburtsgewicht 2Kind	
gewichtzus2	Geburtsgewicht 2 zusammengefasst	1 = < 1500g, 2 = 1500-2499, 3 = 2500-3999g, 4 = >4000g
geschl2	Geschlecht Kind 2	0 = ohne Angaben, 1 = männlich, 2 = weiblich
perz_2k	Perzentile2	
perz_2a	Perzentile Kind 2	
größek2	Größe 2Kind	
grk 2	Größe Kind 2 zusammengefasst	1 = < 35 cm, 2 = 35 – 49cm, 3 = 50 – 51 cm, 4 = 52-53 cm, 5 = 54-55 cm, 6 = > 55 cm
gewichtk3	Gewicht 3Kind	
Gewichtzus3	Geburtsgewicht 3 zusammengefasst	1 = < 1500g, 2 = 1500-2499, 3 = 2500-3999g, 4 = >4000g
geschl3	Geschlecht Kind 3	0 = ohne Angaben, 1 = männlich, 2 = weiblich
perz_3k	Perzentile3	
perz_3a	Perzentile Kind 3	
größek3	Größe 3Kind	
grk 3	Größe Kind 3 zusammengefasst	1 = < 35 cm, 2 = 35 – 49cm, 3 = 50 – 51 cm, 4 = 52-53 cm, 5 = 54-55 cm, 6 = > 55 cm
gewichtk4	Gewicht 4Kind	
geschl4	Geschlecht Kind 4	0 = ohne Angaben, 1 = männlich, 2 = weiblich
Größek4	Größe 4Kind	
Fehlbild	Fehlbildungen	0 = keine, 1 = Herz/Gefäße, 2 = Neuralrohrdefekt, 3 = Hydrozephalus, 4 = Darm/Leber, 5= Niere/Blase, 6 = Genitalorgan, 7 = Knochen/Muskel, 8 = Hernie, 9 = andere, 11 = Lunge
fehlbi1	Fehlbildung 1	
geburtsart	Art der Geburt	1 = spontan, 2 = Section, 3 = Vakuumextraktion, 4 = Forceps, 5 = erschwerter Schulterentwicklung
geburtsa_b	Art der Geburt zusammengefasst	1 = spontan, 2 = Sectio, 3 = operative Entbindung (Vakuum, Forceps, Schulterdystokie)
verlegun	Verlegung nach der Geburt	1 = ja 0=nein
verleggr	Verleggrund	
verleg1	Verleggrund2	
verleg2	Verleggrund3	
kind_ges	Kind gestorben	0 = nein, 1 = eins, 2 = zwei, 3 = drei
ssw_intr	SSW Intrauteriner Fruchttod	
zeitp_a	Kind verstorben - Zeitpunkt	1 = intrauterin, 2 = innerhalb der ersten 7 Tage, 3 = innerhalb des ersten Monats, 4 = nach dem ersten Monat, 5 = ohne Angaben
ursache_	Kind verstorben - Ursache	

9 Danksagung

Zum Schluss möchte ich all denjenigen Danke sagen, die mir bei der Geburt meines „geistigen Kindes“ geholfen haben.

Zu allererst möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Dr. h.c. H.-R. Tinneberg herzlich für das mir entgegengebrachte Vertrauen, die Überlassung des interessanten Themas und ganz besonders für seine Geduld und Unterstützung bedanken.

Besonders herzlicher Dank gebührt Dr. Konstantin Manolopoulos, der mich während der gesamten Zeit betreut und angeleitet hat und mir stets mit Tipps und Ratschlägen bezüglich sämtlicher Aspekte zur Verwirklichung meiner Doktorarbeit zur Seite stand. Ich habe mich sehr gut und kompetent betreut gefühlt!

Des Weiteren möchte ich mich bedanken bei den Mitarbeiterinnen des IVF-Teams in der Frankfurter Strasse in Giessen, bei denen ich immer eine offene Tür gefunden und Hilfe bei der Aktensuche erhielt.

Danke auch an die Patientinnen, die meinen Fragebogen ausgefüllt und zurückgeschickt haben. Ohne ihre Hilfe wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Many Thanx an Abi und Frau Susan Vüllers, die mir bei der Übersetzung der Zusammenfassung sehr geholfen haben.

Ebenfalls danke ich sehr herzlich Sabine Reul für das Gegenlesen und Korrigieren der Arbeit.

Ganz speziell und sehr herzlich bedanken möchte ich mich noch bei meinem Mitbewohner Jan Gils und meinem Freund Holger Reul für unersetzliche Hilfe in allen Dingen der Computerwelt und sonstige Unterstützung.

Last, but not least, möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, besonders bei meiner Mutter und meinem Vater, ohne deren Unterstützung, den Glauben an und das Vertrauen in mich ich nie so weit gekommen wäre.

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Désirée Alexandra Bungart