

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. P. K. Mallmann

**Eine retrospektive Analyse:
Haben prophylaktische Office-Hysteroskopien im
Rahmen der Kinderwunschbehandlung einen
positiven Einfluss auf den Outcome assistierter
Reproduktionstechniken?**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Pia Charlotte Maria Auer
aus Düsseldorf

promoviert am 15. August 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Professorin. Dr. med. G Rahimi

2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. T. Hannes

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die für diese Arbeit ausgewerteten Patientendaten wurden ohne meine Mitarbeit in der PAN-Klinik am Neumarkt ermittelt.

Operationsberichte und Entlassungsbriefe wurden von Herrn Privatdozent Dr. T. Schmidt und von Frau Dr. D. Delle erstellt und von mir selbst ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 12.11.2022

Unterschrift: *Auer*

Danksagung

Ich danke meinem Ehemann, der mich in jedweder Art und Weise unterstützt.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Zusammenfassung	8
2. Einleitung	9
2.1. Geschichte der Hysteroskopie.....	9
2.2. Ablauf operativer Hysteroskopien.....	10
2.3. Hysteroskopische Komplikationen.....	10
2.4. Office-HSK und Schmerzen.....	12
2.5. Invasive und non-invasive Tuben-Diagnostik.....	13
2.6. Fragestellungen und Ziel der Arbeit.....	14
3. Material und Methoden	16
3.1. Datenerhebung und Beschreibung der Verfahren.....	16
3.2. Deskriptive Statistik der Studienpopulation.....	16
3.3. Statistische Analysen.....	30
3.4. Deskriptiv-statistischer Gruppenvergleich.....	30
4. Ergebnisse	34
4.1. Einfluss der getesteten Parameter auf die Gravidität	34
4.1.1. Alter, BMI.....	34
4.1.2. Männliche Fertilität, Weibliche Fertilität.....	35
4.1.3. Uterusformation, Pathologien-HSK, Pathologien-TVUS.....	36
4.1.4. Tubendurchgängigkeit, Verfahren.....	39
4.1.5. Eizellen, Embryonen, Embryoscope.....	40
4.1.6. AMH, FSH.....	41
4.2. Einfluss der getesteten Parameter auf die Abortrate (Lebendgeburtenrate)	42
4.2.1. Alter, BMI.....	42
4.2.2. Männliche Fertilität, Weibliche Fertilität.....	42
4.2.3. Uterusformation, Pathologien-HSK, Pathologien-TVUS.....	43
4.2.4. Tubendurchgängigkeit, Verfahren.....	46
4.2.5. Eizellen, Embryonen, Embryoscope.....	47
4.2.6. AMH, FSH.....	48
4.3. Weitere inferenzielle Untersuchungen	48
4.3.1. Korrelation zwischen Alter und Anzahl punktierter Eizellen.....	48
4.3.2. Korrelation zwischen Alter und Anzahl transferierter Embryos.....	49
4.3.3. Korrelation zwischen dem Alter und der Konzentration von AMH/FSH.....	49
4.3.4. Korrelation zwischen Anzahl punktierter Eizellen und transferierter Embryonen..	50
4.3.5. Zusammenhang zwischen männlicher Subfertilität und der Wahl des Verfahrens	51
.....	51

4.3.6. Korrelation zwischen BMI und Anzahl punktierter Eizellen	51
4.3.7. Zusammenhang zwischen cavitären Pathologien und der Tubendurchgängigkeit	52
4.4. Vergleich oHSK und Kontrollgruppe.....	52
4.5. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	57
5. Diskussion	60
5.1. Office-HSK und ihr Einfluss auf die Fertilität	60
5.2. Einschätzung und Interpretation der wesentlichen Ergebnisse.....	61
5.3. Vergleich inSIGHT/Trophy - Vor- und Nachteile dieser Untersuchung?.....	63
5.3.1. inSIGHT-Studie	63
5.3.2. TROPHY-Studie.....	64
6. Literaturverzeichnis	67
7 Anhang.....	76
7.1 Abbildungsverzeichnis	76
7.2 Tabellenverzeichnis	76

Abkürzungsverzeichnis

HSK	Hysteroskopie
LBR	Life-Birth-Rate = Lebendgeburtenrate
LSK	Laparoskopie
ICSI	Intracytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	In-Vitro-Fertilisation
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
O ₂	Sauerstoff
Chromo	Laparoskopische Chromopertubation
HSG	Hysterosalpingographie
oHSK	office-Hysteroskopie = Ambulante Hysteroskopie ohne Narkose
TVUS	Transvaginaler Ultraschall
CE	Chronische Endometritis
HS	Hysterosonographie
HKSG	Hysterokontrastsalpingographie
RIF	Recurrent Implantation Failure
RPL	Recurrent Pregnancy Loss
ART	Assistierte Reproduktionstechnik
KWB	Kinderwunschbehandlung
TESE	Testikuläre Spermienextraktion
MESA	Mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration
VAS	Visuelle Analogskala

1. Zusammenfassung

Die erste zielgerichtete Hysteroskopie ist nun ziemlich genau 150 Jahre her. Für die Diagnostik unklarer intrauteriner Blutungsquellen, die Tumordiagnostik des Endometriumkarzinoms inklusive Staging und den Ausschluss intrakavitärer Sterilitäts- und Infertilitätsursachen ist die Hysteroskopie aus der heutigen Medizin nicht mehr wegzudenken.

Seit kurzer Zeit wird nun jedoch diskutiert, inwieweit der prophylaktische und routinemäßige Einsatz im Rahmen der Kinderwunschbehandlung nicht obsolet werden sollte.

Um diese Frage zu beantworten, beziehungsweise sich an der Diskussion zu beteiligen, wurden im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit 420 Kinderwunschpatientinnen untersucht. 274 Patientinnen (65,2%) wurden vor dem Einsatz assistierter Reproduktionstechniken (IVF/ICSI) in einem ambulanten Setting hysteroskopiert (office HSK). Die Kontrollgruppe bestand aus 146 Patientinnen (34,8%) und wurde erst im Anschluss der ersten Kinderwunschbehandlung hysteroskopiert. Um eine möglichst genaue und verzerrungsunabhängige Aussage treffen zu können, wurden möglichst viele Faktoren in die Untersuchung inkludiert. Dazu zählten neben den bereits bekannten fertilitätseinschränkenden Faktoren wie das Alter und der BMI auch Faktoren wie männliche und weibliche Infertilität, Tubendurchgängigkeit und vor allem die verschiedenen intracavitären Pathologien wie Endometriumpolypen, submuköse Myome, Septen und Synechien.

Die Rolle der Hysteroskopie würde letztlich nicht auf den Prüfstand gestellt werden, gäbe es keine Alternative. Diese könnte aber womöglich im weniger invasiven, kostengünstigen und überall verfügbaren transvaginalen Ultraschall gefunden werden, detektiert dieser intracavitäre Pathologien vergleichbar zuverlässig. In dieser Untersuchung wäre jedoch bei 13% der Patientinnen eine Pathologie übersehen worden, verließ man sich ausschließlich auf den TVUS. Nichtsdestotrotz hatte die prophylaktische office Hysteroskopie in dieser Arbeit keinen Einfluss auf die Graviditätsrate. Lässt man die Kofaktoren außer Acht, jedoch sehr wohl für die Abortrate. Die statistischen Berechnungen und Analysen erfolgten mit der Software SPSS von IBM.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese retrospektive Untersuchung mit anderem Studiendesign als die beiden prospektiven Vergleichsstudien zu demselben Ergebnis kommt – routinemäßige office-Hysteroskopien lohnen sich in der Kinderwunschbehandlung nur bedingt und sollten nur mit gezielter Fragestellung indiziert werden bzw. frustranen Behandlungsverläufen vorbehalten sein. Inwieweit die spezifische Korrektur einzelner Pathologien für die Erfüllung des individuellen Kinderwunsches relevant sein könnte, gilt es in zukünftigen Untersuchungen herauszufinden.

2. Einleitung

2.1. Geschichte der Hysteroskopie

Die Anfänge der Hysteroskopie reichen nun schon mehr als 200 Jahre zurück. Die stetige Weiterentwicklung von Instrumenten und OP-Techniken ermöglichte die diagnostische und operative Hysteroskopie, wie wir sie heute kennen. Eine allgemein-technische Weiterentwicklung mit Hervorbringen von wärmestabilen Lichtquellen, Kameras und Monitoren, sowie die zunehmende Erfahrung beim Einbringen von Gasen wie CO₂ oder Flüssigkeiten in den menschlichen Körper, ermöglichte schlussendlich die Entstehung der modernen Endoskopie (Valle, 2007).

Beschäftigt man sich mit der Geschichte der Endoskopie, so betreffen die entscheidenden Meilensteine die Lichtquelle, Optik und die Mechanik der Endoskope samt Mobilität und Werkzeug.

Ein Pionier und sogenannter Vater der Endoskopie war Phillip Bozzini. Als erster Mensch brachte Bozzini eine Lichtquelle in den menschlichen Körper, die es um 1800 den ersten Ärzten ermöglichte, eine direkte Einsicht in den Pharynx und die Nasennebenhöhlen zu gewinnen.

1965 - über 150 Jahre später - verwendete Vulmiere dann als erster Kaltlicht-Fiberoptiken und revolutionierte die Endoskopie erneut. Da sich für die Hysteroskopie am besten ein rigides Endoskop eignete, waren Fortschritte bezüglich der Mobilität des Instruments für die Frauenheilkunde von keiner großen Bedeutung. Für eine bessere uterine Übersicht wurde jedoch an einer risikoarmen Möglichkeit experimentiert, die Gebärmutterhöhle aufzudehnen. Heute benutzt man dafür einfache saline Flüssigkeiten wie zum Beispiel Kochsalz, die eine gute Übersicht bei geringer Perforationsgefahr versprechen. Zu dieser Entwicklung kam es jedoch zunächst über die weniger vorteilhafte Insufflation von Gasen wie Kohlenstoffdioxid oder Sauerstoff und anderen speziellen Methoden.

Eström und Fernström zum Beispiel stellten noch 1980 einen Ansatz vor, bei welchem sie hochmolekulares Dextran aus Rübenzucker als Cavum-dehnendes Medium verwendeten (Russell, 1988).

Die erste zielgerichtete Hysteroskopie tätigte Pantaleoni 1869, bei einer damals sechzigjährigen Frau mit therapieresistenter Blutung. Ihm offenbarten sich polypähnliche Wucherungen, die für die Blutung verantwortlich waren. Anschließend veröffentlichte Pantaleoni seine Entdeckung und stellte die Hysteroskopie als neue moderne Methode zur Detektion und Diagnose intrauteriner Krankheiten dar. Zudem äußerte er schon zu der Geburtsstunde der Hysteroskopie die Hoffnung, dass sich diese Methode aufgrund ihrer Einfachheit und Bedeutsamkeit schnell und weit verbreiten könne. Seine Methodik sah es vor,

dass Cavum uteri vorsichtig mit 80-100ml/min CO₂ vorsichtig aufzudehnen (Lindemann, 1973). Eine Methode die teilweise auch heute noch Anwendung findet.

2.2. Ablauf operativer Hysteroskopien

Im Normalfall werden operative Hysteroskopien in Vollnarkose durchgeführt. In der Regel ist auf Grund der kurzen Operationsdauer eine Larynxmaskenbeatmung ausreichend, sodass auf die endotracheale Intubation verzichtet werden kann. Für den Eingriff werden die Patientinnen in der Steinschnittlage gelagert, wobei auf die Vermeidung druckbedingter Nervenschädigungen geachtet wird. Nach Inspektion von Vulva, Vagina und Portio wird Letztere mit Hilfe einer Kugelzange bei 12 Uhr oder zweier Kugelzangen seitlich des Ostiums angehakt. Durch Zug an der Portio lässt sich die Zervix uteri strecken und durch Hegar-Stifte zunehmender Dicke dilatieren. Vorher kann zur Vermeidung der Entstehung einer Via falsa der Uterus sondiert werden. Aufgrund eines nur geringen Informationsgewinnes bei potentieller Perforationsgefahr wird dieser Schritt nicht von allen Operateuren durchgeführt und zum Teil sofort das Arbeitshysteroskop eingeführt.

Zunächst müssen Zervix und Cavum klargespült werden, indem möglicherweise vorhandener Zervixschleim und Menstruationsblut rausgespült werden. Anschließend können Zervix und Cavum inspiziert werden und Normalbefund oder etwaige Pathologien fotodokumentiert werden.

Im Rahmen der operativen Hysteroskopie können an dieser Stelle, falls vorhanden, sinnvoll und aufgeklärt, die meisten Pathologien bereits im selben Eingriff therapiert werden. Dazu zählen insbesondere Endometriumpolypen, submuköse bis intramurale Myome und Synechien zum Beispiel im Rahmen eines Asherman-Syndroms. Nun muss der Operateur entscheiden, ob er die Pathologie stumpf oder scharf ohne direkte Sicht kürretiert oder die Pathologie operativ unter Sicht mit einer elektrischen Schlinge oder anderem Instrumentarium entfernt. In jedem Fall wird das gewonnene Gewebe histologisch aufgearbeitet und vom Pathologen befundet. Eine separate Blutstillung ist in der Regel nicht notwendig. Abschließend können die Kugelzangen entfernt und falls nötig, die Scheide tamponiert werden.

2.3. Hysteroskopische Komplikationen

Die Hysteroskopie zählt zu den endoskopischen Eingriffen durch natürliche Öffnungen. Daher ist bereits per definitionem von einer Minimal-Invasivität mit Vermeidung oberflächlicher Inzisionen auszugehen. Nichtsdestotrotz birgt die Hysteroskopie wie jeder operative Eingriff Risiken.

Zu der bedrohlichsten und vergleichsweise häufig auftretenden Komplikationen zählt die Uterusperforation. In einer Studie von Agostini mit 2116 durchgeführten operativen Hysteroskopien betrug das Perforationsrisiko 1,61% (Agostini et al., 2002). Wirklich gefährlich wird diese aber erst wenn es zu Verletzungen sensibler benachbarter Organe kommt. Dazu

zählen insbesondere der Darm, die Blase und die Ureteren (Munro, 2010). Können Begleitverletzungen ausgeschlossen werden und der intrakavitäre Druckverlust ist nicht zu groß, kann der Eingriff in aller Regel bedenkenlos beendet werden, die postoperative Überwachung sollte jedoch intensiviert werden. Bei ausgeprägten Perforationen muss die Operation jedoch gegebenenfalls erweitert werden und die Leckage durch laparoskopische Übernähung saniert werden.

Eine weitere gefürchtete Komplikation ist das sogenannte TUR-Syndrom (Transurethrales Resektionssyndrom) (Serocki, Hanss, Bauer, Scholz, & Bein, 2009). Je nachdem ob mit monopolarer oder bipolarer Strom gearbeitet wird, werden verschiedene Distensionsmedien benötigt. Damit sich der Koagulationsstrom bei monopolarer Werkzeug nicht diffus ausbreitet, sondern gezielt anwendbar bleibt, wird auf elektrolytfreie Flüssigkeiten zurückgegriffen. Dazu zählen sorbitol-, mannitol- und glycinhaltige Lösungen unterschiedlicher Konzentrationen. Bei Operationen mit bipolarer Strom kann auf isotonische Lösungen wie Kochsalz oder Ringer-Laktat zurückgegriffen werden.

Da zur Entfaltung des Cavums ein gewisser Druck benötigt wird und bei der intrauterinen Resektion Gefäße verletzt werden, tritt notgedrungen Flüssigkeit in das Gefäßsystem der Patientinnen über. Aus diesem Grund sollte bei hysteroskopischen Operationen immer auf die Operationsdauer und das Flüssigkeitsdefizit geachtet werden und kompliziertere Behandlungen unter Umständen zweizeitig erfolgen. Bei Verwendung isotonischer Lösungen kommt es lediglich zur Hypervolämie. Die Verwendung elektrolytfreier Lösungen kann über eine hypotone Hyperhydratation somit zum klassischen TUR-Syndrom führen. Bei Dekompensation des kardialen Hochdrucksystems können Lungen- und Hirnödeme die Folge sein. Hämolyse und Nierenversagen sind weitere potentiell lebensbedrohliche Folgen des TUR-Syndroms (Istre, 2009). Frühsymptome sind zumeist durch die hyponatriämische Elektrolytverschiebung gekennzeichnet. Zu den ersten Anzeichen zählen daher insbesondere neurologische Auffälligkeiten. Dazu zählen Cephalgie, Nausea und Emesis sowie Unruhe, Verwirrtheit und Schwindel.

Zu den Spätzeichen, die für einen akut bedrohlichen Verlauf kennzeichnend sind zählen die Lethargie, Dyspnoe, Bradykardie bis hin zu Krampfanfällen (Fresenius, Heck, & Busch, 2017). Das rechtzeitige Erkennen eines zu hohen Flüssigkeitsdefizits sowie die prinzipiell effiziente und optimierte Operationsdauer gehören zu den wesentlichen prophylaktischen Maßnahmen. Empfohlen wird üblicherweise der Abbruch der Operation bei einem Flüssigkeitsdefizit von 1500-2000 ml oder einer Hyponatriämie <125 mmol/l (Munro, 2001). Letzteres ist im operativen Setting jedoch schwer detektierbar. In leichten Fällen der Überwässerung sollte mit Schleifendiuretika therapiert werden. Schwere Fälle des TUR-Syndroms können gegebenenfalls sogar intensivpflichtig werden. Entscheidend für den Verlauf ist, die Hyponatriämie nicht zu schnell zu korrigieren. Andernfalls besteht das Risiko

der pontinen Myelinolyse mit schlechter Prognose (Gross, Reimann, Henschkowski, & Damian, 2001).

Die letzte Komplikation, die im Rahmen dieser Arbeit Erwähnung finden soll, ist die nicht spontan sistierende intraoperative Blutung. Das Ausmaß der Blutung kann sehr vielfältig sein. In den meisten Fällen ist von keiner lebensbedrohlichen Blutung auszugehen. Medikamentöse Maßnahmen fungieren überwiegend über den Ansatz die uterine Kontraktion zu verstärken. Istre et al. betonten in einer Arbeit, dass sowohl die i.v. Gabe von Oxytocin, die i.m. Gabe von Mutterkornalkaloiden und sogar die rektale Gabe von Misoprostol alles suffiziente Maßnahmen zur intrauterinen Blutungsstillung darstellen. Sind die konservativen Maßnahmen nicht ausreichend, sistiert die Blutung in aller Regel nach intrauteriner Tamponade mittels Foley-Katheter (Istre, 2009).

2.4. Office-HSK und Schmerzen

Die HSK gilt allgemein hin als eher schmerzarme Prozedur. Daher werden diagnostische HSKs, aber zum Teil sogar kleinere operative HSKs, immer häufiger als Office-HSK, das heißt ohne Narkose im ambulanten Praxis-Setting, durchgeführt. Paulo et al. wollten mit Hilfe einer Metaanalyse herausfinden, inwieweit es zutrifft, dass die Patientinnen den Eingriff als schmerzarm wahrnehmen. Dazu wurden ausschließlich Studien ausgewählt, deren oHSKs via Mini-Hysteroskop durchgeführt wurden und in denen weder Anästhesie, NSARs noch eine sonstige Form der Sedierung vorgenommen wurde. Schlussendlich flossen 6 randomisiert kontrollierte Studien und 2 prospektive Studien in die Auswertung ein. Die Stärke der Schmerzen wurde mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) erfasst. Letztlich kommt die Metaanalyse von Paulo et al. jedoch zu dem Ergebnis, dass die Office-Mini-HSK mit einer hohen Prävalenz schmerzvoll zu sein scheint (Paulo, Solheiro, Paulo, & Afreixo, 2016).

In einer ähnlichen strukturierten Metaanalyse von Paulo et al. ein Jahr zuvor wurde getestet, ob der Durchmesser des operativen Hysteroskops in Zusammenhang mit dem Ausmaß der Schmerzen der Patientinnen steht. Dafür wurden 1986 Patientinnen aus 7 randomisierten, kontrollierten Studien eingeschlossen, die zu einem Teil durch ein Mini-Hysteroskop und zum anderen Teil durch ein normales Hysteroskop operiert wurden. In dieser Metaanalyse ergab sich eine eindeutige statistische Signifikanz für eine Reduzierung der Schmerzen durch Verwendung eines Mini-Hysteroskops. Wie in der darauffolgenden Metaanalyse aber verdeutlicht, verursacht auch das Mini-Hysteroskop Schmerzen (Paulo, Solheiro, & Paulo, 2015). Auch Romani et al. kamen zu dem Ergebnis, dass bereits 1 mm Unterschied, von 5 mm zu 4 mm, die Chancen den Eingriff erfolgreich zu beenden erhöht und dabei ebenfalls signifikant das Schmerzniveau senkt (Romani et al., 2013).

Um Ängste und Schmerzen im Rahmen der oHSK weiter zu minimieren, verfolgte das Team um Angioli einen neuen Ansatz. Es wurde getestet, inwieweit Musik während des Eingriffs zu

einer stressfreieren und schmerzärmeren Wahrnehmung der Patientinnen führen könnte. Getestet wurde dies anhand von Messungen des systolischen Blutdrucks, der Herzfrequenz und der VAS sowohl vor dem Eingriff als auch nach Durchqueren der Zervix mit dem Hysteroskop. Angioli und seine Kollegen kamen nach Auswertung der Ergebnisse zu dem Entschluss, dass Musik ein sehr nützliches Werkzeug zur Verbesserung des Patientenwohlbefindens sein kann und sowohl Ängste als auch Schmerzen durch die verbesserte Entspannung reduziert werden können (Angioli et al., 2014).

Während Hysteroskopien zum einen Teil unter Vollnarkose, zum anderen Teil gänzlich ohne Anästhesie, Schmerzmittel oder Sedierung vorgenommen werden, gibt es auch noch einen Mittelweg (Keyhan & Munro, 2014; Munro & Brooks, 2010). Im gleichen Setting wie die oHSK kann im Rahmen einer lokalen Regionalanästhesie die Vagina, Zervix, die parazervikale Region und das Cavum uteri samt Endometrium gefühllos gemacht werden. Somit kann auf der einen Seite das Prozedere für die Patienten durch die ausbleibende Narkose weniger belastend gestaltet werden bei gleichzeitiger Schmerzreduktion und auf wirtschaftlicher Ebene können massive Einsparungen gemacht werden, durch das Ausbleiben von OP-Saal-Belegungen und die fehlende Notwendigkeit für ein Anästhesie-Team (Keyhan & Munro, 2014). Keyhan und Munro kamen mit der alleinigen Verwendung von Lokalanästhesie so zu einer Ersparnis von fast 2 Millionen \$ für 639 diagnostische oder operative oHSKs (Keyhan & Munro, 2014). Die Patientenzufriedenheit und –Sicherheit scheint ebenfalls in einem office-Setup verbessert zu sein (Munro & Brooks, 2010). Insgesamt stellt die oHSK somit eine wichtige Behandlungsalternative dar.

2.5. Invasive und non-invasive Tuben-Diagnostik

Eine vollständige und problemlose Durchgängigkeit beider Eileiter stellen für den Erfolg des Kinderwunsches eine wichtige Voraussetzung dar.

Soll die Tubendurchgängigkeit dahingehend überprüft werden, so ist aktuell die minimal-invasive laparoskopische Chromopertubation (LSK-Chromo) das Mittel der Wahl. Dafür wird ein Farbstoff, zum Beispiel verdünntes Methylenblau, nach Anbringen eines uterinen Adapters, häufig dem Schulz'schen Gerät, intrakavitär gespritzt. Anschließend kann laparoskopisch visuell überprüft werden, ob und welche Tube sich füllt und in den Douglas-Raum entleert.

Tsankova et al. haben verglichen, inwieweit die deutlich weniger invasive Hysterosalpingographie (HSG) für die Beurteilung tubarer Sterilität geeignet ist. Ihre Ergebnisse zeigen aber lediglich, dass die HSG ein gutes Mittel zur Einstiegsdiagnostik ist, eine LSK-Chromo aber nicht ersetzen kann. Nicht zuletzt, weil die Zahl falsch positiver Ergebnisse bei der HSG zu groß zu sein scheint, sondern auch weil im Rahmen der LSK-Chromo für die Kinderwunschdiagnostik viele weitere wichtige Informationen, neben der

tubaren Durchgängigkeit, detektiert werden können. Dazu zählen beispielweise mechanisch verlegende peritubare Adhäsionen, Endometriosis genitalis externa, polyzystische Ovarien, ovarielle Zysten und Myome oder das Fitz-Hugh-Curtis-Syndrom. (Tsankova, Nalbanski, Borisov, & Borisov, 2000). Mit einer ganz ähnlichen Fragestellung wie Tsankova haben sich auch Török et al. beschäftigt. Diese haben jedoch anstelle der HSG die office-Hysteroskopie (oHSK) bezüglich der Detektion einer gestörten Tubendurchgängigkeit mit der LSK verglichen und die Ergebnisse sind damit für diese Arbeit von noch entscheidenderer Bedeutung. Interessanterweise zeigen die Ergebnisse, dass die oHSK hinsichtlich der Tubenbewertung noch deutlich besser abschneidet als die HSG und somit der deutlich invasiveren LSK-Chromo tatsächlich gegenübergestellt werden kann und sollte. Mit Hilfe der oHSK konnte eine richtige Beurteilung des Tubenstatus in 82,9% der Fälle getätigt werden, bei einem PPV von 87,5% und einem NPV von 76,6%. Als Referenzwert wurde die laparoskopische Beurteilung herangezogen. Es steht außer Frage, dass die oHSK die LSK-Chromo nicht ersetzen kann oder soll. Unter Umständen stellt sie jedoch für ein besonderes Klientel, welches die Risiken des invasiveren Eingriffes nicht tragen kann, oder aus ästhetischen Gründen nicht tragen möchte, eine alternative Option dar (Török & Major, 2012).

Eine weitere Arbeit von Török spricht sogar von einer 92,06%igen Wahrscheinlichkeit, dass die oHSK den Tubenstatus richtig bewertet. Außerdem betont Török, dass die oHSK sogar viele weitere Vorteile bieten kann. Sie erlaubt eine schnellere Beurteilung mit geringeren Kosten und Unannehmlichkeiten für die Patientinnen.

Zudem spielt es für die Schmerzen während der Untersuchung keine Rolle, ob die Frau nullipara, non-nullipara oder postmenopausal ist und ob die HSK diagnostisch oder operativ durchgeführt wird. Mit dieser Tatsache dürfte sich der Großteil der Patientinnen, die auch vor diesem nicht-invasiven Eingriff Angst haben könnten, beruhigen lassen (Török, 2014). Bedingung ist lediglich die Verwendung eines flüssigen Mediums, das anschließend sonographisch im Douglas-Raum dargestellt werden kann.

2.6. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Im Rahmen einer Kinderwunschdiagnostik finden vielseitige Verfahren Anwendung.

Neben der zu Beginn immer durchzuführenden Anamnese, körperlichen Untersuchung und Laboruntersuchung des Blutes finden auch bildgebende Verfahren einen frühen Einsatz in der Kinderwunschbehandlung.

Insbesondere der transvaginale Ultraschall (TVUS) ist schnell durchzuführen, kosteneffizient und fast überall verfügbar. Er ermöglicht bei geringer Belastung für die Patientin einen ersten Eindruck über Uterusvolumen, -Lage und -Konfiguration, sowie über möglicherweise die Zervix, das Cavum oder die Ovarien betreffende Pathologien.

Bis heute gehört zur gängigen Praxis in der Kinderwunschdiagnostik- und Behandlung jedoch die Komplementierung durch eine Hysteroskopie.

In zwei kürzlich vorangegangenen Studien konnte nun gezeigt werden, dass Routine-oHSKs die Lebendgeburtenrate bei infertilen Frauen mit normalem TVUS vor IVF-Behandlung nicht verbessern (El-Toukhy et al., 2016; Smit et al., 2016).

Die Arbeit setzt sich daher ebenfalls mit der Fragestellung auseinander, inwieweit Kinderwunschpatientinnen, die einen unauffälligen Befund im TVUS hatten, durch die oHSK überhaupt einen Benefit erfahren und ob die Ergebnisse der Insight- und Trophy-Studie replizierbar sind. Außerdem sollte sich der offengebliebenen Frage gewidmet werden, inwieweit die Korrektur der verschiedenen uterinen Pathologien Einfluss auf das Ergebnis einer Kinderwunschbehandlung nimmt (El-Toukhy et al., 2016; Fatemi et al., 2010).

Dazu soll in einer retrospektiven Studie mit 420 Patientinnen zum ersten untersucht werden, wie häufig ein falsch negativer Befund im TVUS durch eine nachfolgende oHSK korrigiert werden muss. Zum Zweiten soll untersucht werden, welche Pathologien besonders häufig im TVUS übersehen oder fehlinterpretiert werden und zuletzt, inwieweit die spezifische Korrektur solcher im TVUS leicht zu übersehenden und damit gering ausgeprägten Pathologien die Kinderwunschbehandlung grundsätzlich beeinflusst.

Anhand dieser Ergebnisse wäre es möglich einzuschätzen, ob die allgemeine Empfehlung zur prophylaktischen oHSK für Kinderwunschpatientinnen weiterhin Bestand haben sollte, oder ob dieses Vorgehen nur mit einer längeren Behandlungsdauer, erhöhten Kosten und unzufriedeneren Patientinnen einhergeht.

3. Material und Methoden

3.1. Datenerhebung und Beschreibung der Verfahren

Elektronische Akten von 420 Patientinnen, die in den Jahren 2014 bis 2017 in der gynäkologischen Abteilung der PAN-Klinik Köln in Behandlung waren, wurden für diese Arbeit ausgewertet. Bei allen Patientinnen handelte es sich um Kinderwunschpatientinnen. Das bedeutet, dass jede Patientin zum Aufnahmegespräch vermessen und gewogen wurde. Außerdem erfolgte eine Blutentnahme mit Hormonstatus und eine gynäkologische Untersuchung inklusive Inspektion und Palpation von Vagina und Portio, sowie die indirekte Palpation des Douglas-Raums über das Rektum. Anschließend wurde jede Patientin transvaginal geschallt. Beim transvaginalen Ultraschall wurde besonderes Augenmerk auf Uterusformation und uterine Fehlbildungen gelegt. Dazu zählten die Detektion des Normalbefundes, eines Uterus Arcuatus, Unicornis, Bicornis und seltenen sonstigen Befunden. Der normale, unauffällige Uterus ist nach ventral gekippt, im Sinne einer Antelexio uteri. Bei 15-20% aller Frauen ist der Uterus nach dorsokaudal gekippt, sodass sich der Winkel zwischen Corpus und Zervix deutlich vergrößern kann. Mit Ausnahme seltener, sehr steiler Ausprägungen, stellt auch die Retroflexio uteri einen Normalbefund dar und schränkt die weibliche Fertilität nicht ein.

Weiteres Augenmerk beim TVUS lag auf der Detektion cavitärer Pathologien.

Dazu zählen Endometriumpolypen, submuköse Myome, uterine Septen und cavitäre Synechien.

Bisher gibt es keine Leitlinie, bezüglich der Stellung der Hysteroskopie in der Kinderwunschbehandlung. Daher liegt es im Ermessen des behandelnden Arztes, ob eine Patientin im Vorfeld hysteroskopiert wird, oder erst nach einer Anzahl missglückter IVF- oder ICSI-Zyklen. In der Regel ist der Befund des TVUS in der Entscheidungsfindung zumeist der wichtigste Indikator.

Demnach wurden nur Patientinnen in die Auswertung dieser Arbeit inkludiert, die im Aufnahmegespräch vermessen und gewogen wurden, eine Blutentnahme erhielten, transvaginal geschallt wurden, eine IVF- oder ICSI-Behandlung erhielten und entweder vor der Kinderwunschbehandlung oder im Anschluss hysteroskopiert wurden.

Frauen die lediglich ein Zyklusmonitoring oder eine intrauterine Insemination (IUI) als Behandlungsform hatten, wurden exkludiert. Um die Kohorte nicht zu stark zu dezimieren, gab es in Bezug auf Alter, BMI und die ovarielle Reserve (AMH-Konzentration) keine Ausschlussgrenzen.

3.2. Deskriptive Statistik der Studienpopulation

Das Kollektiv wurde in zwei Gruppen eingeteilt. Alle Patientinnen, die noch vor der ersten ART eine office-Hysteroskopie erhielten, zählten zu der oHSK-Gruppe (n=274/420; 65,2%).

Alle Patientinnen, die erst nach dem ersten IVF- oder ICSI-Versuch hysteroskopiert wurden, zählten zu der Kontrollgruppe (n=146/420; 34,8%) [s. Tab 1].

Tabelle 1: oHSK vor 1. KWB

	n	%
Nein	146	34,8
Ja	274	65,2
Gesamt	420	100,0

Die In-Vitro-Fertilisation (IVF) und die Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) gehören zu den assistierten Reproduktionstechniken (ART) und werden im Rahmen der Kinderwunschbehandlung eingesetzt. Welches Verfahren zum Einsatz kommt, entscheidet der behandelnde Arzt anhand der Indikation.

Zu den Indikationen für eine IVF zählen laut der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen der Zustand nach Tubenamputation, der anders (auch mikrochirurgisch) nicht behandelbare Tubenverschluss und der anders nicht behandelbare tubare Funktionsverlust, auch bei Endometriose. Zudem idiopathische Sterilität sofern einschließlich einer psychologischen Exploration, alle diagnostischen und sonstigen therapeutischen Möglichkeiten der Sterilitätsbehandlung ausgeschöpft sind, Subfertilität des Mannes, sofern Behandlungsversuche keinen Erfolg versprechen oder erfolglos geblieben sind und immunologisch bedingte Sterilität, sofern Behandlungsversuche keinen Erfolg versprechen oder erfolglos geblieben sind.

Eine ICSI ist bei schwerer männlicher Fertilitätsstörung, dokumentiert durch zwei aktuelle Spermioogramme, die auf der Grundlage des Handbuchs der WHO zu „Examination and processing of human semen“ erstellt worden sind, indiziert. Die Untersuchung des Mannes durch Ärztinnen oder Ärzte mit der Zusatzbezeichnung „Andrologie“ muss der Indikationsstellung vorausgehen. Zu den spezifischen andrologischen Pathologien gehören die Kryptozoospermie, das Oligo-Asthenoteratozoospermie-Syndrom (OAT-Syndrom), Azoospermie, immotile Spermien, Globozoospermie oder das Kartagener-Syndrom.

(“Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen oder Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion,” 2022; Strowitzki, 2000)

Wenn sich die Spermien lediglich durch mikrochirurgische epidydimale Aspiration (MESA) oder im Rahmen einer testikulären Spermienextraktion (TESE) gewinnen lassen, sind dies ebenfalls Indikationen für eine ICSI-Behandlung (Strowitzki, 2000).

In diesem Kollektiv hatten ca. 2/3 der Patientinnen eine ICSI und lediglich 1/3 eine IVF [s. Tab 2]. Ein Blick auf die Tabelle 3 genügt, um diesen Umstand zu erklären. Da auch deutlich mehr

Partner von Patientinnen dieses Kollektivs andrologisch subfertil waren und das die wichtigste Indikation für eine ICSI ist, erklärt sich das Ungleichgewicht der Behandlungsverfahren. Insgesamt waren 65% (n=273/420) der Partner andrologisch subfertil [s. Tab 3]. Dieser Umstand ist sicherlich damit zu erklären, dass es sich bei diesem Kollektiv nicht um die Allgemeinbevölkerung, sondern eine Kinderwunschpopulation handelt. Außerdem sei zu erwähnen, dass die Beschreibung „Männliche Fertilität“ in dieser Arbeit sehr breit gefasst ist und nicht zwischen verschiedenen Krankheitsbildern, Schweregraden oder Spermienqualität/-Quantität differenziert. Da dies eine gynäkologische Arbeit ist, wurde einfachheitshalber jede Abweichung der Norm als andrologische Subfertilität gewertet und lediglich der Normalbefund als Normozoospermie.

Tabelle 2: Kollektivverteilung nach Behandlungsverfahren

	n	%
IVF	130	31,0
ICSI	290	69,0
Gesamt	420	100,0

Tabelle 3: Männliche Fertilität

	n	%
Normozoospermie	147	35,0
Androl. Subfertilität	273	65,0
Gesamt	420	100,0

Die weibliche Fertilität wurde klassifiziert in primäre und sekundäre Sterilität.

Zusätzlich gibt es noch die Begrifflichkeit der weiblichen Infertilität, bei der die Frau zwar bereits schwanger geworden ist, es aber zu keiner Lebendgeburt kam.

In dieser Arbeit ist die Rede von primärer Sterilität, wenn die Patientin zuvor noch nie konzipierte und es auch nach einem Jahr ungeschützten Geschlechtsverkehr nicht dazu kommt.

Wird eine Patientin nach einem Jahr ungeschützten Geschlechtsverkehr nicht schwanger, wurde aber bereits in der Vergangenheit schwanger, wozu auch Frühaborte zählen, wird dies in dieser Arbeit als sekundäre Sterilität gewertet. Die Begrifflichkeiten der sekundären Sterilität und Infertilität werden häufig synonym verwendet, weswegen in dieser Arbeit keine weitere Unterteilung erfolgte. 287 Patientinnen waren dementsprechend primär steril und 133 Patientinnen sekundär [s. Tab. 4].

Tabelle 4: Weibliche Fertilität

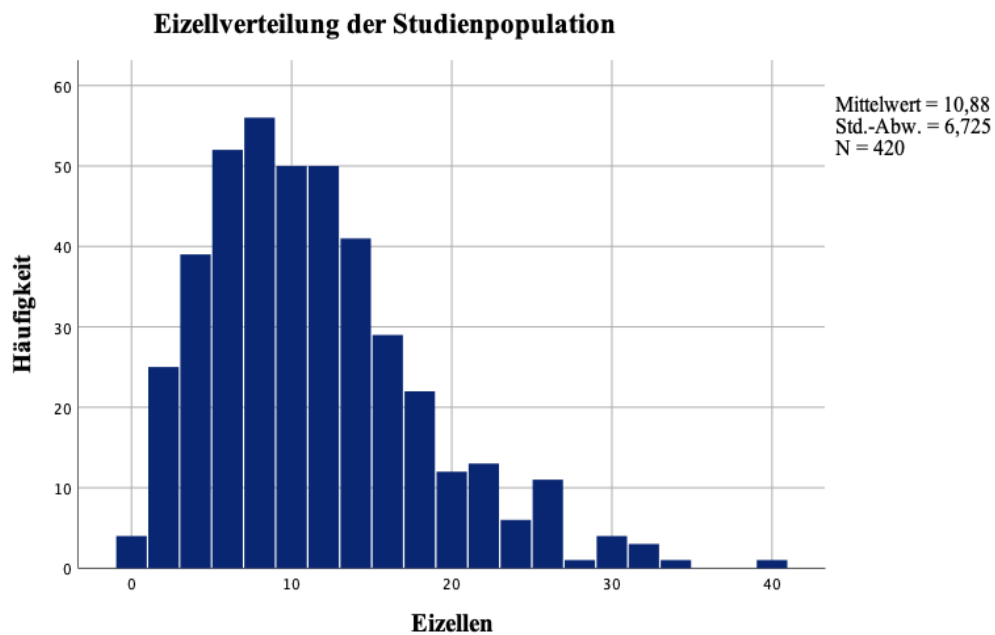
	n	%
Primäre Sterilität	287	68,3
Sekundäre Sterilität	133	31,7
Gesamt	420	100,0

Im Rahmen der Kinderwunschbehandlung wurden die Patientinnen mit verschiedenen Protokollen ovariell stimuliert. Nach durchschnittlich 11-13 Stimulationstagen werden die Follikel transvaginal unter Ultraschallkontrolle punktiert und die Eizellen gewonnen. Da mit einer größeren Anzahl gewonnener Eizellen auch die Wahrscheinlichkeit steigt, qualitativ hochwertige Eizellen für die Befruchtung zu erhalten, ist die Anzahl gewonnener Eizellen von Interesse. In diesem Kollektiv wurden durchschnittlich 10,88 Eizellen pro Patientin im Rahmen der Follikelpunktion gewonnen. Bei einer Patientin wurden 40 Eizellen gewonnen, bei 4 Patientinnen konnte keine einzige Eizelle punktiert werden [s. Tab. 5]. In diesen Fällen ist kein Embryotransfer möglich und die KWB für diesen Zyklus beendet.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik – Eizellen

		Statistik	Std.-Fehler	
Eizellen	Mittelwert	10,88	,328	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	10,23	
		Obergrenze	11,52	
	5% getrimmtes Mittel		10,45	
	Median		10,00	
	Varianz		45,224	
	Std.-Abweichung		6,725	
	Minimum		0	
	Maximum		40	
	Spannweite		40	
	Interquartilbereich		8	
	Schiefe		,972	,119
	Kurtosis		1,096	,238

Diagramm 1: Histogramm - Eizellenverteilung der Studienpopulation

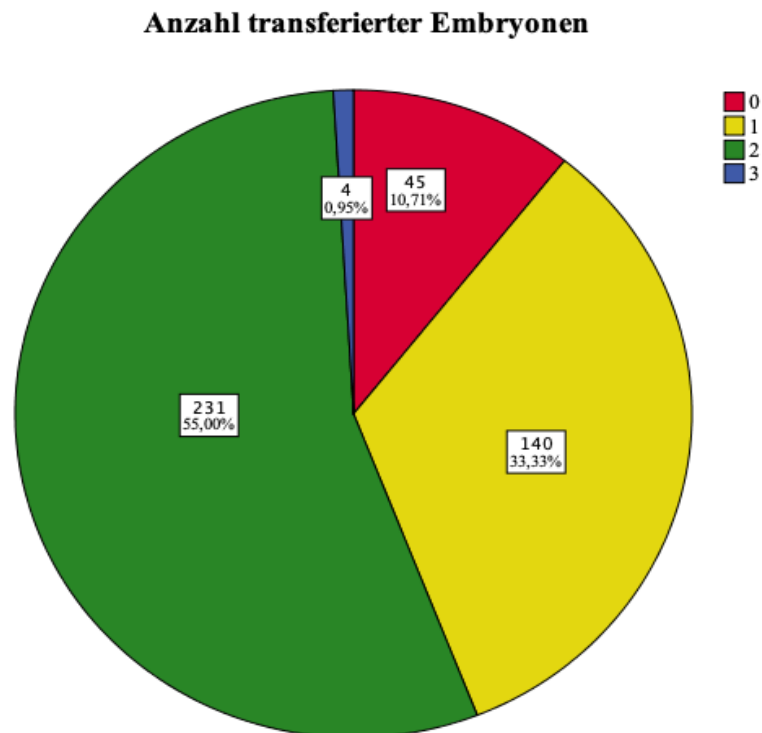


Die Anzahl transferierter Embryonen entscheidet maßgeblich darüber, wie hoch die Wahrscheinlichkeit einer Konzeption ist. In 10,7% aller Behandlungen dieser Untersuchung konnte kein einziger Embryo transferiert werden [s. Tab. 6]. In lediglich vier Fällen lag das daran, dass keine Eizelle gewonnen werden konnte [s. Tab. 5]. Deutlich häufiger ließen sich Eizellen minderer Qualität nicht befruchten, sodass es zu keinem Transfer kam. Demgegenüber steht eine noch deutlich geringere Anzahl Patientinnen, die gleichzeitig drei befruchtete Embryonen transferiert bekamen [s. Tab. 6]. Da mit steigender Zahl transferierter Embryonen auch die Wahrscheinlichkeit für Mehrlingsschwangerschaften steigt und diese per se als Risikoschwangerschaft definiert sind, versucht man in den meisten Fällen dieses Risiko zu vermeiden. Um die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft aber nicht zu stark zu reduzieren, werden häufig 2 Embryonen bestmöglicher Qualität transferiert. In den Fällen, in denen nur ein Embryo transferiert wurde ($n=140/420$), lag das entweder daran, dass sich nicht mehr Eizellen erfolgreich befruchten ließen oder es der Wunsch der Patientin war [s. Diag. 2].

Tabelle 6: Anzahl transferierter Embryonen

	n	%
0	45	10,7
1	140	33,3
2	231	55,0
3	4	1,0
Gesamt	420	100,0

Diagramm 2: Kreisdiagramm - Anzahl der transferierten Embryonen



Das Alter der Frau gehört zu den bekanntesten Einflussfaktoren der weiblichen Fertilität. Dies liegt zum einen an der sukzessiv abnehmenden ovariellen Reserve, zum anderen an einem erschwerten Implantationsgeschehen. Signifikant verschlechtert sich die weibliche Fertilität mit 32 Jahren, mit 37 beschleunigt sich dieser Prozess weiter ("Committee opinion no. 589: Female age-related fertility decline," 2014; Maheshwari, Hamilton, & Bhattacharya, 2008; Somigliana et al., 2016)

Es ist ein modernes Phänomen, dass sich der Kinderwunsch bei immer mehr Frauen später einstellt. Vor allem karriere-orientierte Frauen möchten nicht nach langer Ausbildung und frischem Berufsstart gleich wieder aus dem Arbeitsleben ausscheiden. Ein permanent steigendes Durchschnittsalter in der Kinderwunschsprechstunde ist die logische Konsequenz. In den seltensten Fällen haben diese Frauen ihre Eizellen frühzeitig kryokonservieren lassen, sodass die Eizellqualität und -Quantität häufig schon abgenommen hat und den limitierenden Faktor darstellt.

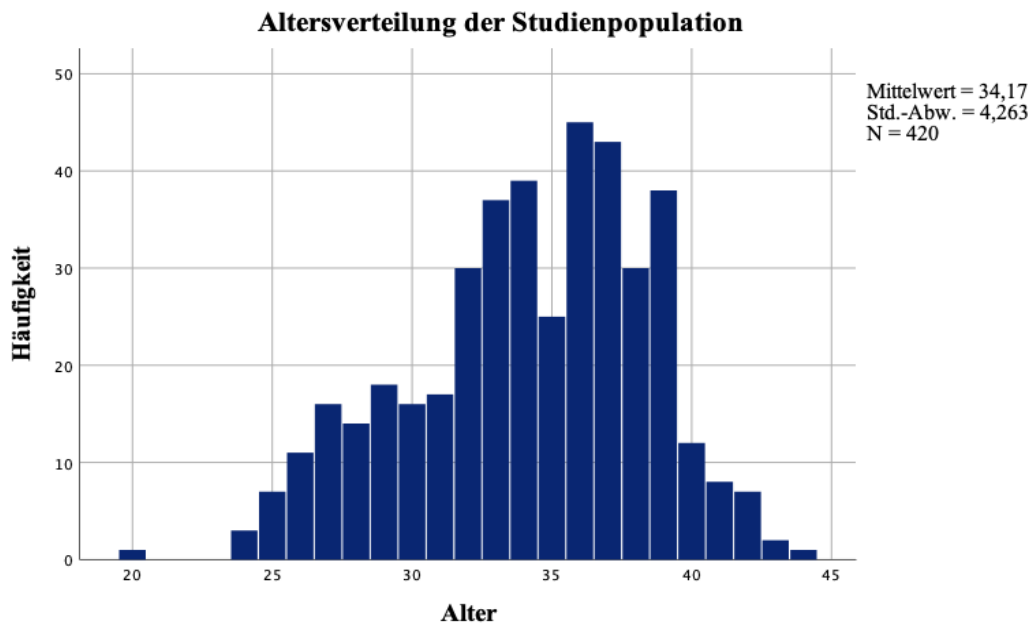
In diesem Kollektiv war das Durchschnittsalter etwas über 34 Jahre. Die jüngste Patientin war 20 Jahre alt, die älteste Patientin bereits 44 Jahre alt.

Der gegen Ausreißer relativ robuste Median beträgt 35 [s. Tab. 7]. Die meisten Patientinnen sind zwischen 32 und 39 Jahre alt [s. Diag. 3].

Tabelle 7: Deskriptive Statistik – Alter

		Statistik	Std.-Fehler
Alter	Mittelwert	34,17	,208
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	33,76
		Obergrenze	34,58
	5% getrimmtes Mittel	34,27	
	Median	35,00	
	Modus	36	
	Varianz	18,173	
	Std.-Abweichung	4,263	
	Minimum	20	
	Maximum	44	
	Spannweite	24	
	Interquartilbereich	5	
	Schiefe	-,414	,119
	Kurtosis	-,358	,238

Diagramm 3: Histogramm – Altersverteilung



Ein weiterer morphologischer, die Fertilität beeinflussender Faktor ist der Body-Mass-Index. Die WHO definiert Unter- und Übergewicht anhand des BMI. Zur Berechnung des BMI werden Körpergröße, Gewicht und Alter benötigt (Quotient des Körpergewichts in Kilogramm geteilt durch das Quadrat der Körpergröße in Metern). Es existieren 6 Stufen, von Untergewicht bis extremer Adipositas Grad 3 (WHO, 2017). Die Grenzen zwischen den einzelnen Stufen werden im Folgenden aufgezeigt:

- Untergewicht: BMI < 18,5
- Normalgewicht: BMI 18,5 - 24,9
- Übergewicht: BMI 25 - 29,9
- Adipositas, Grad 1: BMI 30 - 34,9
- Adipositas, Grad 2: BMI 35 - 39,9
- Adipositas, Grad 3: BMI > 40

Man geht heute davon aus, dass sowohl Kachexie, als auch Adipositas die weibliche Fertilität einschränken (Jokela, Elovainio, & Kivimäki, 2008).

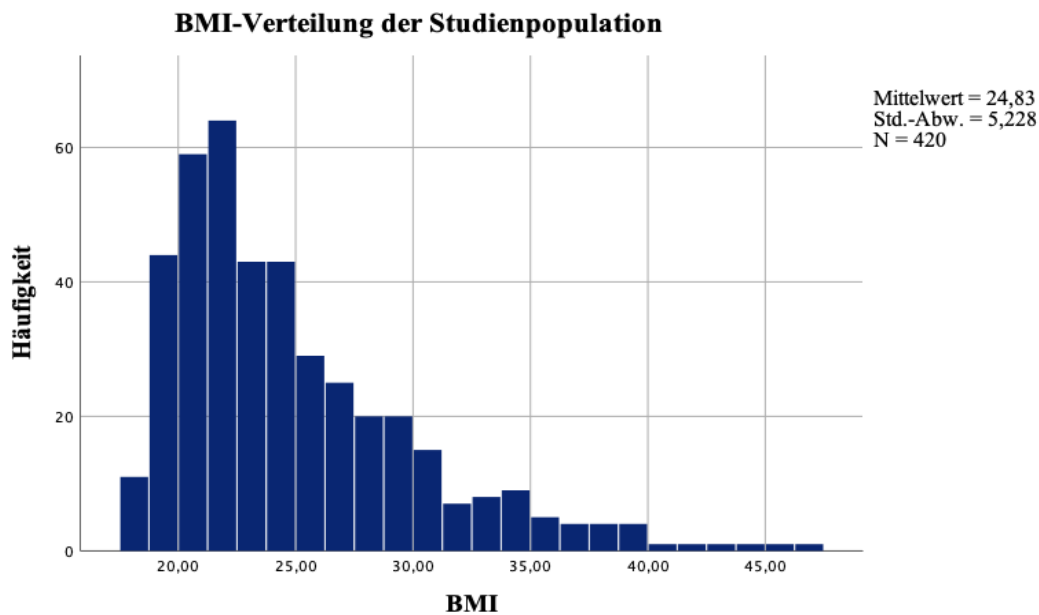
Der geringste BMI einer Patientin dieses Kollektivs betrug 17,51 und der höchste 46,88.

Der durchschnittliche BMI im Kollektiv betrug 24,8. Dementsprechend waren Patientinnen diesen Kollektivs durchschnittlich normalgewichtig. Auch der Median befindet sich mit 23,46 im normalgewichtigen Bereich [s. Tab. 8 und Diag. 4].

Tabelle 8: Deskriptive Statistik – BMI

		Statistik	Std.-Fehler	
BMI	Mittelwert	24,8343	,25511	
	95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	24,3328	
		Obergrenze	25,3357	
	5% getrimmtes Mittel	24,3722		
	Median	23,4600		
	Varianz	27,333		
	Std.-Abweichung	5,22813		
	Minimum	17,51		
	Maximum	46,88		
	Spannweite	29,37		
	Interquartilbereich	6,18		
	Schiefe	1,373	,119	
	Kurtosis	2,047	,238	

Diagramm 4: Histogramm – BMI



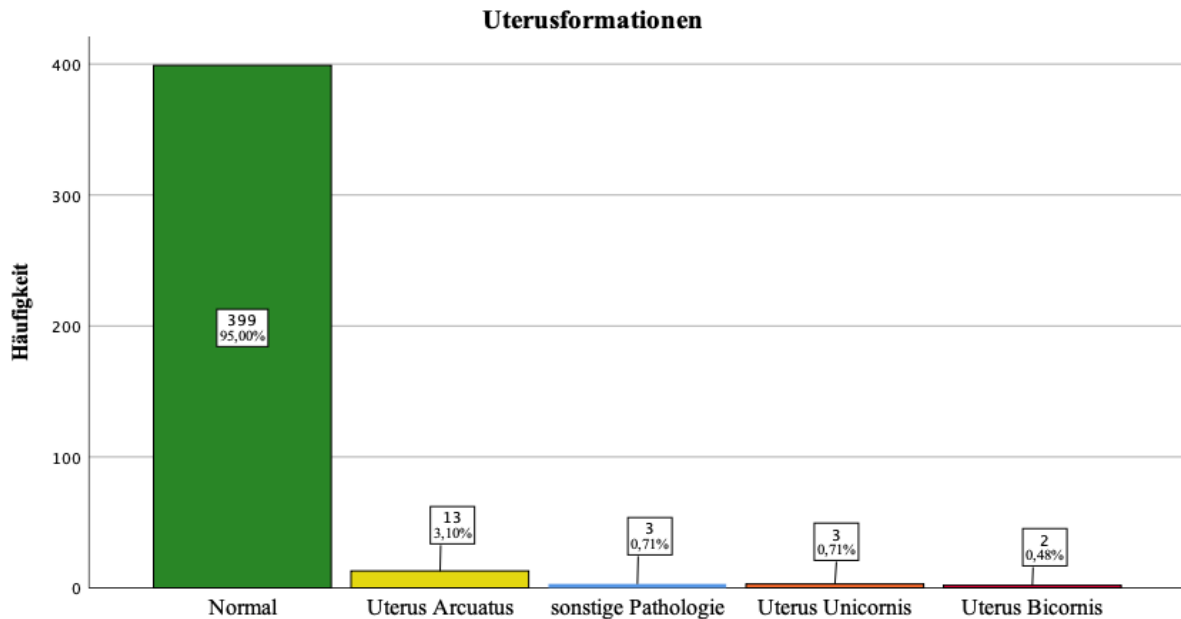
Der Großteil der Patientinnen dieses Kollektivs hatten einen normalkonfigurierten Uterus. Lediglich 21 von 420 Patientinnen (5%) hatten keinen Normalbefund [s. Tab. 9]. Die Beurteilung des Uterus erfolgte aus dem Zusammenspiel von TVUS und HSK. Am häufigsten fand sich in diesem Kollektiv der Uterus arcuatus (3,1%; 13/420) [s. Diag. 5]. Dieser Befund stellt die leichteste Fehlbildung dar, die aus einer unvollständigen Verschmelzung der Müller-Gänge resultiert. Ist die Furchung stärker ausgeprägt, entsteht ein Uterus bicornis. Fehlt ein Müller-Gang vollständig, entsteht in der Entwicklung ein Uterus unicornis. Unter sonstigen Pathologien bezüglich der Uterusformation verstand man in dieser Untersuchung zum Beispiel die Fragezeichenform des Endometriums oder das Rainforest-Phänomen. Bei diesen Befunden präsentiert sich der Uterus in Form eines Fragezeichens, was als indirektes Zeichen einer Adenomyose gewertet werden kann, beziehungsweise entsteht sonographisch eine radiäre Steifung, die durch den adenomyosebedingten Defekt der Junktionalzone hervorgerufen wird.

Tabelle 9: Uterusformationen

	n	%
Normal	399	95,0
Uterus arcuatus	13	3,1
sonstige Pathologie ^a	3	,7
Uterus unicornis	3	,7
Uterus bicornis	2	,5
Gesamt	420	100,0

^a ?-Form

Diagramm 5: Säulendiagramm – Uterusformationen



Die Hysteroskopie ermöglicht es, Pathologien, die die Zervix oder das Cavum uteri betreffen, direkt zu visualisieren. Endometriumpolypen, submuköse Myome, intrakavitäre Septen und Synechien können bei ausgeprägten Befunden jedoch zumeist auch schon im Vorfeld im TVUS detektiert werden. Darüber hinaus gibt es aber auch seltene Befunde, die im TVUS verborgen bleiben und lediglich in der HSK diagnostiziert werden können. Dazu zählt zum ersten die chronische Endometritis und zum zweiten die Adenomyose, die nur durch indirekte Zeichen sonographisch vermutet werden kann. Die chronische Endometritis präsentiert sich zum Beispiel mit punktuellen Mikro-Einblutungen, die an die Beschaffenheit einer Erdbeere erinnern lässt, das sogenannte „Strawberry-Sign“. Die Adenomyose kann einige indirekte bildgebende Merkmale aufweisen, von denen, wie bereits erwähnt, einige auch im TVUS erkennbar sind. Dazu zählen zum Beispiel eine asymmetrische Vergrößerung der Uteruswände, vor allem der Hinterwand, das vorher bereits erwähnte „?-Phänomen“, bei dem der Fundus nach posterior und Corpus und Zervix nach anterior verkippt sind, heterogenes und diffuses Endometrium und Myometrium mit inhomogenem Echomuster und Zysten, sowie einer Verbreiterung der Junktionalzone.

Die Prävalenz von Pathologien, detektiert in einer HSK, betrug in diesem Kollektiv 25,5%. Mit Abstand am häufigsten wurden Endometriumpolypen detektiert (70/420; 16,7%). Alle anderen Pathologien wurden jeweils lediglich in unter 3% diagnostiziert [s. Tab. 10 und Diag. 6]. Auch im TVUS wurden mit 8,6% am häufigsten Polypen entdeckt. Insgesamt wurden aber nur bei 12,4% aller Patientinnen mittels TVUS eine Pathologie gefunden [s. Tab. 11 und Diag. 7], also 13,1% der Patientinnen hatten eine Pathologie, die im TVUS übersehen worden ist.

Tabelle 10: Pathologien detektiert in HSK TVUS

HSK	n	%
Keine ^a	307	73,1
Polyp	70	16,7
Myom	7	1,7
Septum	2	,5
Endometritis ^b	8	1,9
Synechien	8	1,9
Adenomyose	12	2,9
Frustran ^c	6	1,4
Gesamt	420	100,0

^a Keine Pathologien detektiert

^b chronische Endometritis

^c Zugang ins Cavum nicht möglich

^d Cavum nicht beurteilbar

Tabelle 11: Pathologien detektiert im TVUS

TVUS	n	%
Keine ^a	367	87,4
Polyp	36	8,6
Myom	12	2,9
Septum	1	,2
Synechien	3	,7
Frustran ^d	1	,2
Gesamt	420	100,0

Diagramm 6: Kreisdiagramm - Pathologien detektiert in HSK

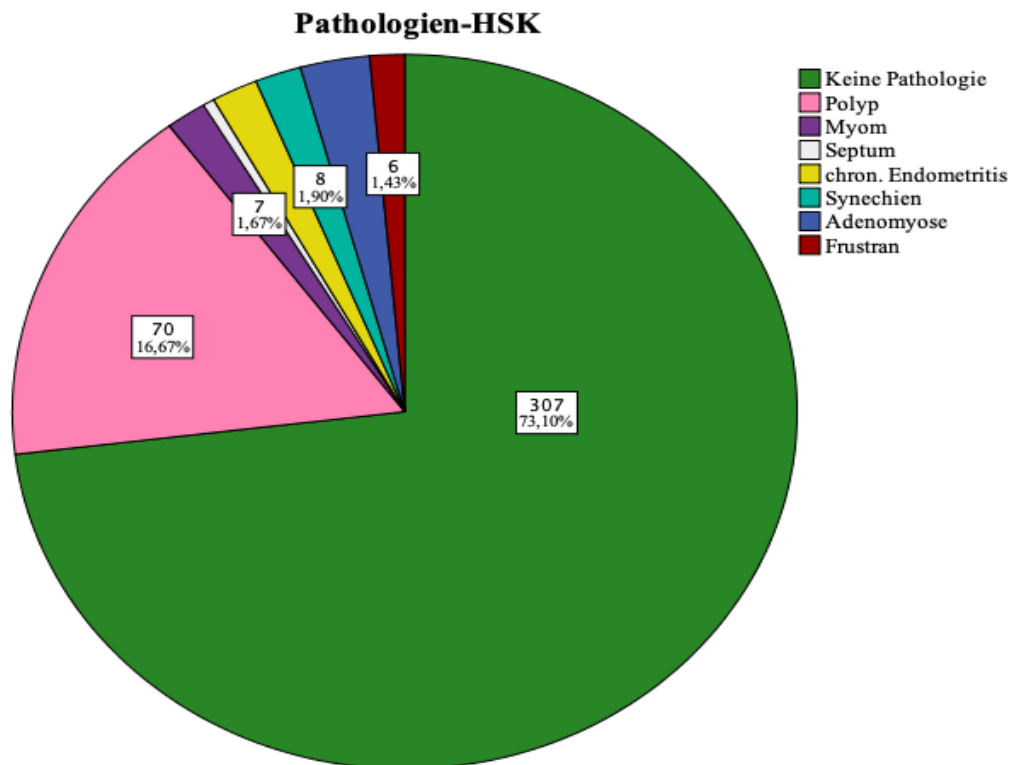
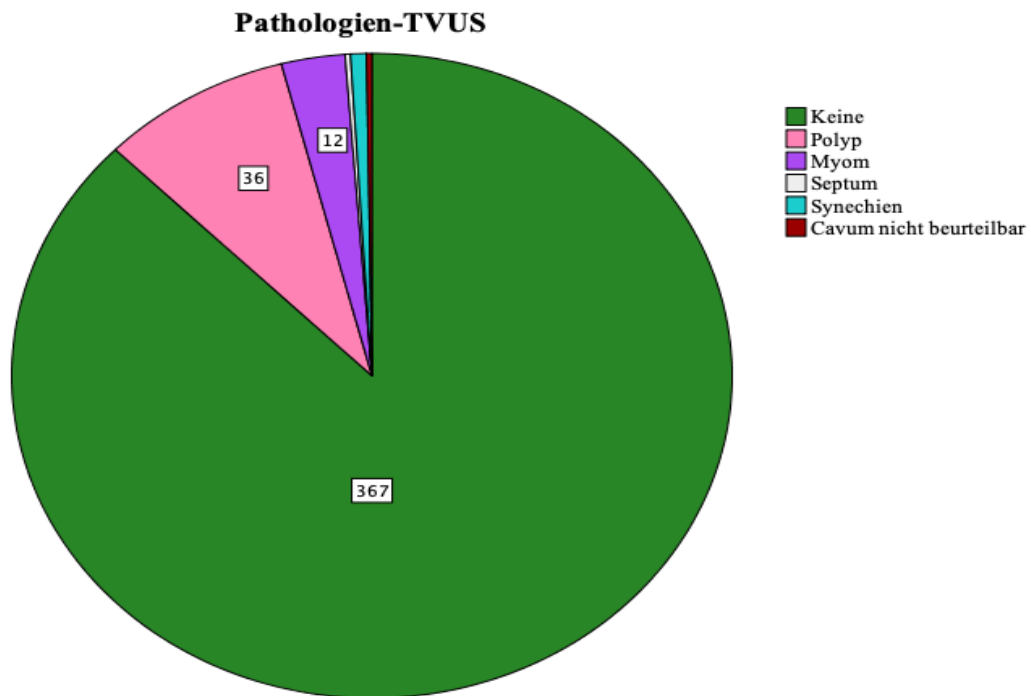


Diagramm 7: Kreisdiagramm - Pathologien detektiert im TVUS



Da im Rahmen des TVUS, zur besseren Beurteilung der Gebärmutter, das Cavum mit Kochsalz insuffliert wurde (Hydrosonografie), ließ sich in diesem Zusammenhang indirekt die Durchgängigkeit der Tuben überprüfen. Wenn am Ende der Untersuchung Flüssigkeit im Douglas-Raum nachweisbar war, war dies ein indirektes Zeichen dafür, dass mindestens eine Tube nicht verschlossen ist. Gründe für einen möglichen Tubenverschluss sind zum Beispiel eine vergangene Chlamydieninfektion oder der Zustand nach iatrogenem Tubenverschluss als Sterilitätsbehandlung (Hafner, 2015). In diesem Kollektiv war bei ungefähr einer Hälfte der Patientinnen Flüssigkeit im Douglas nachweisbar und bei der anderen Hälfte nicht. Operationsdauer und intracavitärer Druckaufbau sind jedoch maßgeblich für die Menge freier Flüssigkeit im Douglas, sodass bei dieser Art der indirekten Tubendurchgängigkeitsprüfung von einer niedrigen Sensitivität auszugehen ist. Bei lediglich 15 Patientinnen (3,6%) ließ sich das Cavum nicht mit Flüssigkeit insufflieren, was als frustrane Überprüfung bezeichnet wurde [s. Tab. 12].

Tabelle 12: Indirekte Überprüfung der Tubendurchgängigkeit

	n	%
Verschlossen	198	47,1
Durchgängig	207	49,3
Überprüfung frustran	15	3,6
Gesamt	420	100,0

Die entscheidenden Ergebnisse, wenn es um die Beurteilung des Outcomes einer Kinderwunschbehandlung geht sind die Graviditäts-, Abort- und Lebendgeburtenraten.

Ein weiterer, plakativer Begriff für die Lebendgeburtenrate ist die „Baby-take-home“-Rate.

Die Lebendgeburtenrate ergibt sich aus der Differenz der Graviditätsrate und der Abortrate.

Die Unterscheidung zwischen der Graviditätsrate und der Lebendgeburtenrate ist insofern von Bedeutung, als dass verschiedene Einflüsse die Früh- und/oder Spätschwangerschaft beeinflussen können. So wird diskutiert, dass Cavumpathologien eher das Implantationsgeschehen behindern und somit Einfluss auf die Graviditätsrate nehmen. Faktoren, die hingegen die Abortrate erhöhen, wie zum Beispiel chromosomale Aberrationen, Störungen der Blutgerinnung oder auch Adenomyose, behindern weniger die Implantation, verringern dennoch die Lebendgeburtenrate (H. Carp, Dolitzky, & Inbal, 2003; Howard Carp, Feldman, Oelsner, & Schiff, 2004).

In diesem Kollektiv wurden 133 von 420 Patientinnen schwanger (31,7%) und 287 nicht [s. Tab. 13]. Betrachtet man ausschließlich die Patientinnen mit erfolgreicher Implantation, hatten von diesen 133 Patientinnen 80 (60,2%) keinen Abort, 50 (37,6%) einen Abort und 3 (2,3%) eine extrauterine Gravidität, also ebenfalls keine intakte Schwangerschaft [s. Tab. 14]. Von den 80 Patientinnen ohne Frühabort hatten 70 sonographisch eine intakte Einlingsschwangerschaft und lediglich 10 Patientinnen hatten eine Zwillingschwangerschaft [s. Tab. 15]. Aufgrund der geringen Zahl EUGs, werden diese im weiteren Verlauf der Arbeit der Einfachheit halber ebenfalls als Abort bewertet.

Tabelle 13: Gravidität (1. Zyklus)

Gravidität	n	%
Nein	287	68,3
Ja	133	31,7
Gesamt	420	100,0

Tabelle 14: Abortrate der schwangeren Patientinnen

	n	%
Kein Abort	80	60,2
Abort	50	37,6
EUG	3	2,3
Gesamt	133	100,0

Tabelle 15: Anzahl intakter Schwangerschaften

Anzahl intakter SS	n	%
0	340	81,0
1	70	16,7
2	10	2,4
Gesamt	420	100,0

In den Laboruntersuchungen wurde besonderes Augenmerk auf die Konzentration des Anti-Müller-Hormons (AMH) und des Follikel-stimulierenden-Hormons (FSH) gelegt. Das AMH wurde in Nanogramm pro Milliliter und FSH in milli-Internationaler-Einheit pro Milliliter bestimmt. Das AMH gilt als Blutmarker für die ovarielle Reserve. Der Normwert in der fertilen Phase beträgt zwischen 1,3 und 5 ng/ml. Bei einem Wert <1,3 ng/ml spricht man von einer verminderten Fertilität und bei Werten <0,1 ng/ml ist von einer ovariellen Erschöpfung auszugehen. Hingegen Werte >5 ng/ml sind ein Anhalt für das Vorhandensein eines Polycystischen-Ovar-Syndroms (PCO) (Dewailly et al., 2011). Der Mittelwert dieses Kollektivs betrug 3,7 und ist somit mitten im Bereich der normalen fertilen Phase [s. Tab. 16]. Es waren jedoch auch Patientinnen Teil dieser Untersuchung, die bereits ovariell erschöpft waren und auch Patientinnen mit einem PCO.

FSH sollte am zweiten oder dritten Zyklustag bestimmt werden und nimmt mit steigendem Alter der Frau zu. Betrachtet man den Wert gemeinsam mit AMH, lässt sich die Eizellreserve zumeist zuverlässig beurteilen. Werte unter 6 mIU/ml gelten allgemein als sehr gut, Werte über 13 mIU/ml erschweren eine Follikelpunktion selbst unter hormoneller Stimulation (Abdalla & Thum, 2004).

Tabelle 16: Deskriptive Statistik - AMH/FSH

		AMH ng/ml		FSH mIU/ml	
		Statistik	Std.-Fehler	Statistik	Std.-Fehler
Mittelwert		3,7381	,18165	6,600	,1703
95%	UG ^a	3,3811		6,265	
Konfidenzintervall	OG ^b	4,0952		6,934	
des Mittelwerts					
5% getrimmtes Mittel		3,2768		6,304	
Median		2,6100		6,200	
Varianz		13,826		12,179	
Std.-Abweichung		3,71827		3,4899	
Minimum		,08		,3	
Maximum		22,50		26,1	
Spannweite		22,42		25,8	
Interquartilbereich		3,46		3,9	
Schiefe		2,535	,119	1,632	,119
Kurtosis		8,547	,238	4,814	,238

a Untergrenze

b Obergrenze

3.3. Statistische Analysen

Für die Auswertung dieser Arbeit wurde eine große Anzahl verschiedener Parameter erhoben. Dementsprechend bestanden auch verschiedene Skalenniveaus. Eine der abhängigen Hauptvariablen (AV) dieser Arbeit war zum Beispiel die Gravidität, welche ein nominales bzw. dichotomes Skalenniveau aufweist. Die Basisparameter Alter und BMI hingegen haben metrisches Niveau. Ordinal-skalierte Parameter wurden für diese Untersuchung nicht erhoben.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler, Minimum, Maximum, Median, 95% Konfidenzintervalle, Varianz, Interquartilbereich, Spannweite, Schiefe und Kurtosis bestimmt. Die Normalitätsannahme für kontinuierliche Variablen wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft.

Mit Hilfe des Mann Whitney U – Test wurden zwei unabhängige Stichproben anhand der Ränge der abhängigen Variablen auf signifikante Unterschiede verglichen.

Um zu prüfen, ob zwei Merkmale einen statistischen Zusammenhang aufweisen oder diese stochastisch unabhängig sind, wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Um gültige inferenzstatistische Aussagen zu den dichotomen Zielvariablen abzuleiten und um Aussagen über die vermuteten Zusammenhänge abzuleiten, wurde ein verallgemeinertes lineares Modell, die binär logistische Regression, verwendet.

Da sich für die Daten dieser Untersuchung keine Normalverteilung ergab, wurde, um die Korrelation zweier metrischer Variablen zu überprüfen der nicht-parametrische Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet.

Punktbiseriale Korrelation zwischen dichotomen und intervallskalierten Variablen wurden ebenfalls durchgeführt.

Bei einem P-Wert $<0,05$ wurde von einer statistischen Signifikanz ausgegangen, bei einem P-Wert $<0,01$ von einem hochsignifikanten Ergebnis.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Analyse-Software IBM SPSS Statistics, Version 25.

3.4. Deskriptiv-statistischer Gruppenvergleich

Da an späterer Stelle durchgeführte inferenzstatistische Analysen voraussetzen, dass die Grundgesamtheit normalverteilt ist, wurde dies zunächst mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft. Der Ausgang entscheidet darüber, ob die Stichprobe im weiteren Verlauf der Untersuchungen parametrisch oder nicht-parametrisch behandelt werden darf.

Es sei jedoch zu erwähnen, dass man bei Stichproben $n \geq 30$ aufgrund des zentralen Grenzwertsatzes auch bei fehlender Normalverteilung parametrische Tests anwenden kann.

Da sich diese Arbeit primär mit der Fragestellung auseinandersetzt, inwieweit prophylaktische oHSKs vor ART einen Nutzen bringen, wurde das Kollektiv eingeteilt in

Patientinnen, die vor der ersten Kinderwunschbehandlung eine oHSK hatten (n=274/420; 65,2%) und in Patientinnen, die erst nach der ersten IVF/ICSI Behandlung hysteroskopiert wurden (n=146/420; 34,8%) [s. Tab. 1].

Als erstes interessierte die Verteilung der demographischen Basisparameter Alter und BMI, da deren negativer Einfluss auf die Fertilität bereits als wissenschaftlich gesichert gilt (Bellver et al., 2013; Chavarro et al., 2012; "Committee opinion no. 589: Female age-related fertility decline," 2014; Crawford & Steiner, 2015; Jokela et al., 2008; Piette, De Mouzon, Bachelot, & Spira, 1990).

Daher wurden die demographischen Basisparameter Alter und BMI der oHSK-Gruppe und der Kontrollgruppe betrachtet und miteinander verglichen.

Das mittlere Alter in der oHSK-Gruppe betrug 34,27 Jahre und das mittlere Alter in der Kontrollgruppe betrug 34 Jahre. Die älteste Patientin, mit 44 Jahren, befand sich in der Kontrollgruppe. Die älteste Patientin der oHSK-Gruppe war 43 Jahre alt. Auch die jüngste Patientin befand sich in der Kontrollgruppe. Sie war erst 20 Jahre alt. Die jüngste Patientin der oHSK-Gruppe war bereits 24 Jahre alt [s. Tab. 17].

Patientinnen der oHSK-Gruppe hatten einen mittleren BMI von 25,1 kg/m² im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit einem mittleren BMI von 24,34 kg/m². Mit 46,88 den höchsten BMI des Studienkollektivs hatte eine Patientin aus der Kontrollgruppe. Mit einem Wert von 46,16 und ebenfalls einer massiven Adipositas per magna, war die verhältnismäßig schwerste Patientin der oHSK-Gruppe kaum leichter [s. Tab. 18].

Tabelle 17: Deskriptiver Gruppenvergleich - Alter

		oHSK-Gruppe		Kontrollgruppe	
		Statistik	Std.-Fehler	Statistik	Std.-Fehler
Mittelwert		34,27	,257	34,00	,356
95%	UG ^a	33,76		33,30	
Konfidenzintervall	OG ^b	34,77		34,70	
des Mittelwerts					
Median		35,00		34,00	
Varianz		18,057		18,469	
Std.-Abweichung		4,249		4,298	
Minimum		24		20	
Maximum		43		44	

a Untergrenze

b Obergrenze

Tabelle 18: Deskriptiver Gruppenvergleich - BMI

		oHSK-Gruppe		Kontrollgruppe	
		Statistik	Std.-Fehler	Statistik	Std.-Fehler
Mittelwert		25,0978	,32512	24,3396	,40610
95%	UG ^a	24,4578		23,5370	
Konfidenzintervall des Mittelwerts	OG ^b	25,7379		25,1422	
Median		23,7400		22,6650	
Varianz		28,962		24,078	
Std.-Abweichung		5,38165		4,90689	
Minimum		17,51		17,51	
Maximum		46,16		46,88	

^a Untergrenze^b Obergrenze

Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde auf Normalverteilung geprüft. Die Nullhypothese, dass die Daten normalverteilt sind, kann weder für das Alter noch den BMI angenommen werden ($P = ,000; ,000; ,000; ,000$) [s. Tab. 19].

Auch alle anderen getesteten Parameter, die bei der Datenerhebung diesen Kollektivs erhoben wurden, sind nicht normalverteilt.

Tabelle 19: Tests auf Normalverteilung

HSK vor 1.		Kolmogorov-Smirnov		
KWB		Statistik	df	Signifikanz
Alter	Nein	,111	146	,000
	Ja	,107	274	,000
BMI	Nein	,157	146	,000
	Ja	,133	274	,000

Daher wurde anschließend mit dem nicht-parametrischen Mann Whitney U-Test überprüft, ob sich die Parameter Alter, BMI, Männliche Fertilität, Weibliche Fertilität, Uterusformationen, Pathologien detektiert in einer HSK,- in einem TVUS, Tubendurchgängigkeit, Wahl des Verfahrens, Anzahl der punktierten Eizellen und transferierten Embryonen und die Serumkonzentration von AMH und FSH, zwischen der oHSK-Gruppe und der Kontrollgruppe unterscheiden [s. Tab. 20 und 21].

Ausschließlich für die Anzahl transferierter Embryonen und die Serumkonzentration von AMH muss die Nullhypothese, die besagt, dass keine Unterschiede im getesteten Parameter bestehen, abgelehnt werden ($P = ,022; ,025$) [s. Tab.21].

Das heißt, dass sich die oHSK-Gruppe und die Kontrollgruppe in allen restlichen getesteten Parametern nicht unterscheiden. Aufgrund dieser Tatsache kann man von einer geringen Verzerrung (Bias) der weiteren Ergebnisse ausgehen.

Tabelle 20: Mann-Whitney-U: Alter/BMI/männliche und weibliche Fertilität/ Uterus-formation /Pathologien-HSK – Gruppenvariable: oHSK vor 1. KWB Ja/Nein

	Alter	BMI	Männliche Fertilität	Weibliche Fertilität	Uterus-formation	Pathologien-HSK
Mann-Whitney-U	19468,50	18271,0	19561,0	18693,0	19507,0	18897,50
Wilcoxon-W	30199,50	29002,0	57236,0	29424,0	30238,0	56572,50
Z	-,452	-1,461	-,451	-1,371	-1,106	-1,199
Sig.	,652	,144	,652	,170	,269	,231

Tabelle 21: Mann-Whitney-U: Pathologien-TVUS/Tubendurchgängigkeit/Verfahren/Eizellen/Embryonen/AMH/FSH – Gruppenvariable: oHSK vor 1. KWB Ja/Nein

	Pathologien-TVUS	Tuben ^a	Verfahren	Eizellen	Embryonen	Embryoscope	AMH	FSH
Mann-Whitney-U	19712,50	19120,0	19542,0	17909,5	17588,5	19384,5	17224,0	19645,0
Wilcoxon-W	30443,50	56795,0	57217,0	55584,5	55263,5	57059,5	54899,0	30376,0
Z	-,424	-,845	-,485	-1,769	-2,284	-,602	-2,240	-,301
Sig.	,672	,398	,628	,077	,022	,547	,025	,763

^a Tubendurchgängigkeit

4. Ergebnisse

4.1. Einfluss der getesteten Parameter auf die Gravidität

Im Folgenden werden inferenzstatistische Signifikanztests durchgeführt, um aus der Stichprobe dieser Untersuchung Rückschlüsse auf die Grundgesamtheit zu ziehen.

Dafür werden zunächst Zusammenhänge zwischen den einzelnen getesteten Parametern und die abhängige Variable Geburtenrate und Abortrate mittels Chi-Quadrat-Test geprüft. Außerdem werden binär logistische Regressionen einzelner Faktoren durchgeführt.

Anschließend kann in einem logistischen Gesamtmodell der Einfluss aller Kovariablen zusammen auf das Outcome einer Kinderwunschbehandlung nach ART betrachtet und bewertet werden.

4.1.1. Alter, BMI

Da die Fertilität erwiesenermaßen ab 34 Jahren exponentiell schlechter wird, wurde das Kollektiv in Patientinnen jünger als 34 Jahre und Patientinnen die 34 Jahre oder älter waren eingeteilt und geprüft, wie sich die Graviditätsraten unterscheiden ("Committee opinion no. 589: Female age-related fertility decline," 2014). 250 Patientinnen waren 34 Jahre oder älter, 170 Patientinnen waren jünger. In der älteren Gruppe wurden mit 30,4% weniger Patientinnen schwanger als in der jüngeren Gruppe, in der 33,5% schwanger wurden [s. Tab. 22]. Interessanterweise ist dieser Unterschied so gering, dass sich in diesem Kollektiv auch kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Alter und der Wahrscheinlichkeit einer Konzeption feststellen lässt [s. Tab. 23].

Tabelle 22: Gegenüberstellung Alter und Gravidität

	Alter <34 Jahre	Alter ≥34 Jahre	
Keine Gravidität	113 (66,5%)	174 (69,6%)	287 (68,3%)
Gravidität	57 (33,5%)	76 (30,4%)	133 (31,7%)
Gesamt	170 (100%)	250 (100%)	420 (100%)

Tabelle 23: Statistischer Zusammenhang zwischen Alter und Gravidität

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,458 ^a	1	,499
Anzahl der gültigen Fälle	420		

^a 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Die minimale erwartete Häufigkeit ist 53,83.

Variablen: Alter dichotomy / Gravidität

Chi-Quadrat-Test. N=420.

Cramer-V = ,033

Um keinen zu großen Informationsverlust zu haben, wurde die metrische Variable BMI nicht in eine nominale Variable transformiert. Um trotzdem eine statistische Beziehung zwischen der metrischen Variable BMI und der dichotomen Variable Gravidität zu prüfen, eignete sich eine punktbiseriale Korrelation. In diesem Kollektiv korreliert der BMI jedoch nicht mit der Graviditätsrate [s. Tab. 24].

Tabelle 24: Punktbiseriale Korrelation zwischen BMI und Gravidität

		Gravidität
BMI	Korrelation nach Pearson	-,053
	Signifikanz (2-seitig)	,275
	N	420

Interessant ist jedoch die Tatsache, dass der BMI sehr wohl mit der Anzahl intakter Schwangerschaften negativ nach Spearman's Rho korreliert. Das bedeutet, dass sich in dieser Arbeit bei Frauen mit steigendem BMI weniger Embryos erfolgreich implantieren [s. Tab. 25].

Tabelle 25: Korrelation zwischen BMI und der Anzahl intakter Schwangerschaften

		Intakte Schwangerschaft
BMI	Korrelationskoeffizient	-,097*
	Sig. (2-seitig)	,048
	N	420

4.1.2. Männliche Fertilität, Weibliche Fertilität

Es wurde ebenfalls überprüft, ob die andrologische Fertilität einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit unter ART schwanger zu werden nehmen kann. Insgesamt wurden jedoch mehr Patientinnen schwanger deren Partner andrologisch subfertil waren als Normozoospermien aufwiesen (66% vs. 72,8%) [s. Tab. 26]. Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass sich im Chi-Quadrat-Test kein Zusammenhang zwischen der männlichen Fertilität und der Graviditätsrate feststellen lässt [s. Tab. 27].

Tabelle 26: Gegenüberstellung männlicher Fertilität und Gravidität

	Andr. Fertilität		Gesamt
	Normozoospermie	Andrl. Subfertilität	
Keine Gravidität	107 (72,8%)	180 (66%)	287 (68,3%)
Gravidität	40 (27,2%)	93 (34%)	133(31,7%)
Gesamt	147 (100%)	273 (100%)	420 (100%)

Tabelle 27: Statistischer Zusammenhang zwischen männlicher Fertilität und Gravidität

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,075 ^a	1	,150
Anzahl der gültigen Fälle	420		

^a 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Die minimale erwartete Häufigkeit ist 46,55.

Variablen: Männliche Fertilität / Gravidität

Chi-Quadrat-Test. N=420.

Cramer-V = ,070

Auch die weibliche Fertilität scheint in diesem Kollektiv keinen Einfluss auf das Implantationsgeschehen zu nehmen. Patientinnen mit sekundärer Sterilität wurden zwar zu 5,6% häufiger erfolgreich schwanger als primär sterile Patientinnen [s. Tab. 28], der nicht signifikante P-Wert von 0,249 im Chi-Quadrat-Test zeigt jedoch, dass kein Zusammenhang besteht [s. Tab. 29].

Tabelle 28: Gegenüberstellung weiblicher Fertilität und Gravidität

	Weibliche Fertilität		Gesamt
	Primäre Sterilität	Sekundäre Sterilität	
Keine Gravidität	191 (66,6%)	96 (72,2%)	287 (68,3%)
Gravidität	96 (33,4%)	37 (27,8%)	133 (31,7%)
Gesamt	287 (100%)	133 (100%)	420 (100%)

Tabelle 29: Statistischer Zusammenhang zwischen weiblicher Fertilität und Gravidität

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,331 ^a	1	,249
Anzahl der gültigen Fälle	420		

^a 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Die minimale erwartete Häufigkeit ist 42,12.

Variablen: Weibliche Fertilität / Gravidität

Chi-Quadrat-Test. N=420.

Cramer-V = ,056

4.1.3. Uterusformation, Pathologien-HSK, Pathologien-TVUS

Der Einfluss der verschiedenen Uterusformationen auf die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit wurde zunächst mittels binär logistischer Regression überprüft. [s. Tab. 31]. Die Nullhypothese, dass alle B-Koeffizienten gleich 0 sind, kann zurückgewiesen werden, da ein Chi-Quadrat von 7,126 bei einem Freiheitsgrad signifikant ist und somit auch das Modell signifikant ist [s. Tab. 30].

Da der P-Wert mit 0,015 signifikant ist und der Regressionskoeffizient B mit 0,634 positiv ist, kann daraus geschlossen werden, dass zwischen dem Vorhandensein einer Uterusformation und der Wahrscheinlichkeit schwanger zu werden ein positiver Zusammenhang besteht [s. Tab. 31]. Dieses Ergebnis ist jedoch mit Vorsicht zu bewerten, da in die Bewertung auch der Normalbefund einging, welcher mit 95% den absoluten Großteil der Fälle ausmachte [s. Tab. 9]. Daher kann man vermutlich schlussfolgern, dass Patientinnen mit Normalbefund signifikant

häufiger erfolgreich schwanger geworden sind, als Patientinnen mit pathologischen Uterusformationen [s. Tab. 31]. Die einzelnen Pathologien traten in diesem Kollektiv jedoch zu selten auf, um weitere aussagekräftigere Tests durchzuführen.

Tabelle 30: Modellsignifikanz und Erklärungskraft des Modells: Uterusformation

	Chi-Quadrat	df	Sig.	Nagelkerkes R ²
Modell	7,126	1	,008	,024

Omnibus-Test der Modellkoeffizienten und Modellzusammenfassung
df = Zahl der Freiheitsgrade. Sig. = Signifikanz.

Tabelle 31: Zusammenhang zwischen Uterusformation und Gravidität

	Regressions- koeffizient B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Uterusformation	,634	,260	5,922	1	,015	1,884
Konstante	-,827	,108	58,637	1	,000	,437

Binär logistische Regression. Variablen in der Gleichung. N=420. AV: Gravidität.

UV: Uterusformation. SE = Standardfehler. df = Zahl der Freiheitsgrade. Sig. = Signifikanz.

Sowohl der Chi-Quadrat als auch Cramers V zeigen, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer in der HSK oder im TVUS detektierten Pathologie und der Graviditätswahrscheinlichkeit gibt (Cramer-V=0,032/0,027, P=0,510/0,573) [s. Tabs. 33 und 34]. Auffällig ist jedoch, dass bei 55 Patientinnen (367 vs. 307 abzüglich der frustranen Versuche) in der HSK eine Pathologie gefunden wurde, die im TVUS nicht detektierbar war. Mit anderen Worten wäre in diesem Kollektiv bei 13% aller Patientinnen eine Pathologie übersehen worden, verließ man sich ausschließlich auf den Befund des TVUS [s. Tab. 32]. Diese Differenz setzt sich wie folgt zusammen:

34 Polypen ließen sich transvaginal sonographisch nicht darstellen. Fünf Myome wurden im TVUS diagnostiziert, die sich hysteroskopisch als fälschlicher Befund verifizieren ließen. Es konnte eines von zwei Septen sonographisch erkannt werden. Synechien konnten alleinig durch den TVUS bei fünf Patientinnen nicht diagnostiziert werden. Hinzu kommen bei 12 Patientinnen der hysteroskopische Verdacht auf eine Adenomyose, der sonographisch nicht erkannt wurde und acht Fälle chronischer Endometritis, für die dasselbe zutrifft. [s. Tab. 32]. Wenn gleich in diesem Kollektiv die cavitären Pathologien keinen Einfluss auf das Ergebnis der Kinderwunschbehandlung zu nehmen scheinen, trifft dies nicht unmittelbar für die Ergebnisse anderer Arbeiten zu, sodass der deutliche diagnostische Unterschied zwischen TVUS und HSK in diesem Kollektiv relevant und diskussionswürdig ist (Donnez & Jadoul, 2002).

Tabelle 32: Gegenüberstellung detektierter Pathologien in einer HSK/TVUS und Gravidität

		Gravidität					Gravidität		
		Nein	Ja	Ges.			Nein	Ja	Ges.
H	Keine	205	102	307	T	Keine	246	121	367
S	Path.	(66,8%)	(33,2%)	(100%)	V	Path.	(67%)	(33%)	(100%)
K					U				
					S				
	Polyp	52	18	70		Polyp	29	7	36
		(74,3%)	(25,7%)	(100%)			(80,5%)	(19,5%)	(100%)
	Myom	4	3	7		Myo	8	4	12
		(57,1%)	(42,9%)	(100%)		m	(66,7%)	(33,3%)	(100%)
	Septu	1	1	2		Sept	1	0	1
	m	(50%)	(50%)	(100%)		um	(100%)	(0%)	(100%)
	CE ^b	7	1	8		Syn. ^c	2	1	3
		(87,5%)	(12,5%)	(100%)			(66,7%)	(33,3%)	(100%)
	Syn. ^c	5	3	8		X ^a	1	0	1
		(62,5%)	(37,5%)	(100%)			(100%)	(0%)	(100%)
	Adeno-	8	4	12		Gesa	287	133	420
	myose	(66,7%)	(33,3%)	(100%)		mt	(68,3%)	(31,7%)	(100%)
	Frustra	5	1	6					
	n	(83,3%)	(16,7%)	(100%)					
	Gesamt	287	133	420					
		(68,3%)	(31,7%)	(100%)					

^a:Cavum nicht beurteilbar

^b:Chronische Endometritis

^c:Synechien

Tabelle 33: Statistischer Zusammenhang zwischen Pathologie-HSK und Gravidität

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,433 ^a	1	,510
Anzahl der gültigen Fälle	420		

^a 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Die minimale erwartete Häufigkeit ist 35,78.

Variablen: Pathologie-HSK dichotom / Gravidität

Chi-Quadrat-Test. N=420.

Cramer-V = ,032

Tabelle 34: Statistischer Zusammenhang zwischen Pathologie-TVUS und Gravidität

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,317 ^a	1	,573
Anzahl der gültigen Fälle	420		

^a 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Die minimale erwartete Häufigkeit ist 16,78.

Variablen: Pathologie-TVUS dichotom / Gravidität

Chi-Quadrat-Test. N=420.

Cramer-V = ,027

4.1.4. Tubendurchgängigkeit, Verfahren

Da bei der 2x3 Felder-Tafel eine Zelle eine erwartete Häufigkeit <5 hat, wurden die frustranen Versuche als nicht durchgängig gewertet, um so trotzdem einen Chi-Quadrat-Test durchführen zu können. Bei der Betrachtung der Ergebnisse wird ersichtlich, dass sich die Graviditätsraten nicht sonderlich unterscheiden in Bezug auf die Durchgängigkeit der Tuben. 30,3% der Patientinnen mit nicht durchgängigen Tuben wurden schwanger. Demgegenüber stehen 33,8% Patientinnen, die mit durchgängigen Tuben schwanger geworden sind [s. Tab. 35]. Der Chi-Quadrat Test mit einem P-Wert von 0,244 lässt auch statistisch keinen Zusammenhang vermuten [s. Tab. 36]. Interessant ist jedoch, dass in den Fällen frustraner Hysteroskopien lediglich 20% schwanger wurden [s. Tab. 35]. Wenn auch die Fallzahl von 15 nur sehr gering ist, lässt sich dennoch vermuten, dass bei Patientinnen mit schwierigen anatomischen Verhältnissen auch der nachfolgende Embryotransfer und die Implantation erschwert sein könnten, wenngleich sich dies nicht statistisch verifizieren lässt.

Tabelle 35: Gegenüberstellung Tubendurchgängigkeit und Gravidität

	Tubendurchgängigkeit			Gesamt
	Nicht durchgängig	durchgängig	frustran	
Keine Gravidität	138 (69,7%)	137 (66,2%)	12 (80%)	287 (68,3%)
Gravidität	60 (30,3%)	70 (33,8%)	3 (20%)	133 (31,7%)
Gesamt	198 (100%)	207 (100%)	15 (100%)	420 (100%)

Tabelle 36: Statistischer Zusammenhang zwischen Tubendurchgängigkeit und Gravidität

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,356 ^a	1	,244
Anzahl der gültigen Fälle	420		

^a 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Die minimale erwartete Häufigkeit ist 65,55

Variablen: Tubendurchgängigkeit / Gravidität

Chi-Quadrat-Test. N=420.

Cramer-V = ,057

Die IVF- und ICSI-Behandlung gehören neben der Intrauterinen Insemination (IUI) zu den klassischen Methoden der assistierten Reproduktionstechniken. Mit den jeweilig unterschiedlichen Indikationen obliegt die Wahl des Verfahrens im Vorfeld dem betreuenden Arzt. Die Indikationen werden an anderer Stelle dieser Arbeit dargelegt. Bekannt ist jedoch die Tatsache, dass sich die IVF und ICSI in ihren Erfolgschancen pro Transfer nur wenig unterscheiden. Das deutsche IVF-Register veröffentlichte 2016, dass die Erfolgchance einer IVF pro Transfer bei 35,9% liegt, und für eine ICSI bei 34,2% (Deutsches IVF-Register, 2016). Demnach wurde auch in diesem Kollektiv kein großer Einfluss zwischen der Verfahrenswahl und der Graviditätsrate vermutet. In diesem Kollektiv wurden Patientinnen unter ICSI zu 2,4% häufiger erfolgreich schwanger [s. Tab. 37]. Insgesamt betrachtet wurden die Patientinnen

verglichen mit dem deutschen IVF-Register damit zwischen drei und vier Prozent seltener schwanger und die ICSI war erfolgreicher als die IVF. Statistisch lässt sich selbstverständlich kein Zusammenhang nachweisen [s. Tab. 38].

Tabelle 37: Gegenüberstellung Verfahren und Gravidität

	Verfahren		Gesamt
	IVF	ICSI	
Keine Gravidität	91 (70%)	196 (67,6%)	287 (68,4%)
Gravidität	39 (30%)	94 (32,4%)	133 (31,6%)
Gesamt	130 (100%)	290 (100%)	420 (100%)

Tabelle 38: Statistischer Zusammenhang zwischen Verfahren und Gravidität

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,242 ^a	1	,623
Anzahl der gültigen Fälle	420		

^a 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.
Die minimale erwartete Häufigkeit ist 41,17
Variablen: Verfahren / Gravidität

Chi-Quadrat-Test. N=420.
Cramer-V = ,024

4.1.5. Eizellen, Embryonen, Embryoscope

Der Einfluss gewonnener Eizellen, transferierter Embryonen und die Verwendung des Embryoscopes auf die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit wurde gemeinsam mit Hilfe einer binär logistischen Regression geprüft.

Bei dem Embryoscope handelt es sich um einen Inkubator für die Embryonen mit integriertem Mikroskop und Kamera. So kann die Entwicklung der Embryonen zu jedem Zeitpunkt nachvollzogen werden, ohne die Kultivierung zu unterbrechen. Untersuchungen zufolge sollen mit Hilfe des Embryoscopes bessere Schwangerschaftserfolge erzielt werden und auch die Zahl der Fehlgeburten soll sich verringern (Ergin et al., 2014; Rubio et al., 2012; Yakin, Balaban, & Urman, 2005).

Die Nullhypothese, dass alle B-Koeffizienten gleich 0 sind, kann zurückgewiesen werden, da ein Chi-Quadrat von 49,547 bei drei Freiheitsgraden signifikant ist und somit auch das Modell signifikant ist [s. Tab. 39].

Lediglich für die Anzahl transferierter Embryonen ergab sich ein signifikanter Zusammenhang mit der Graviditätsrate. Da der P-Wert mit 0,000 hochsignifikant ist und der Regressionskoeffizient B mit 1,266 positiv ist, kann daraus geschlossen werden, dass mit steigender Anzahl transferierter Embryonen die Wahrscheinlichkeit unter ART schwanger zu werden ebenfalls steigt [s. Tab. 39 und 40]. Da die Anzahl punktierter Eizellen nur einen direkten Einfluss auf die Anzahl transferierter Embryonen, und folglich nur indirekt auf die Graviditätsrate nimmt, ist der fehlende statistische Zusammenhang nicht verwunderlich.

Anders als bei den zuvor erwähnten Studien, verbesserte die Verwendung des Embryoscope die Kinderwunschergebnisse in diesem Kollektiv jedoch nicht [s. Tab. 40].

Tabelle 39: Modellsignifikanz und Erklärungskraft des Modells: Eizellen, Embryonen, Embryoscope

	Chi-Quadrat	df	Sig.	Nagelkerkes R ²
Modell	49,547	3	,000	,156

Omnibus-Test der Modellkoeffizienten und Modellzusammenfassung
df = Zahl der Freiheitsgrade. Sig. = Signifikanz.

Tabelle 40: Zusammenhang zwischen Eizellen, Embryonen, Embryoscope und Gravidität

	Regressions- koeffizient-B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Eizellen	-,003	,017	,023	1	,879	,997
Embryonen	1,266	,210	36,453	1	,000	3,546
Embryoscope	,085	,223	,146	1	,703	1,089
Konstante	-2,785	,399	48,737	1	,000	,062

Binär logistische Regression. Variablen in der Gleichung. N=420. AV: Gravidität
UV: Eizellen, Embryonen, Embryoscope.

4.1.6. AMH, FSH

Mit Hilfe der Korrelation nach Pearson wurde die Stärke der statistischen Beziehung zwischen AMH- und FSH-Spiegeln und der Graviditätswahrscheinlichkeit überprüft. Weder für den AMH-Spiegel noch für den FSH-Spiegel ergaben sich signifikante Ergebnisse, sodass keine Aussage über die Korrelation getroffen werden kann.

Tabelle 41: Korrelation zwischen Gravidität und AMH

		Gravidität
AMH	Korrelation nach Pearson	,045
	Signifikanz (2-seitig)	,353
	N	420

Tabelle 42: Korrelation zwischen Gravidität und FSH

		Gravidität
FSH	Korrelation nach Pearson	,058
	Signifikanz (2-seitig)	,239
	N	420

4.2. Einfluss der getesteten Parameter auf die Abortrate (Lebendgeburtenrate)

Um den Einfluss auf die Abortrate und damit indirekt die Lebendgeburtenrate zu prüfen, werden die folgenden Untersuchungen nur an der Subpopulation mit positiver Gravidität durchgeführt, bestehend aus 133 Patientinnen. [s. Tab. 12].

4.2.1. Alter, BMI

In diesem Kollektiv nahm das Alter auch auf die Abortrate keinen Einfluss. Die Gruppe jüngerer Patientinnen hatte sogar häufiger eine Fehlgeburt als die Gruppe mit Patientinnen älter oder gleich 34 Jahre (43,9% vs. 40,8%) [s. Tab. 43]. Auch statistisch lässt sich kein Zusammenhang zwischen dem Alter und der Abortrate nachweisen [s. Tab. 44]. Dass das Alter in dieser Untersuchung weder Einfluss auf die Graviditätsrate noch die Abortrate nimmt ist ungewöhnlich und vermutlich zufällig der zu kleinen Studienpopulation geschuldet.

Tabelle 43: Gegenüberstellung Alter und Abortrate

	Alter		Gesamt
	Alter <34 Jahre	Alter ≥34 Jahre	
Kein Abort	32 (56,1%)	45 (59,2%)	77 (57,9%)
Abort	25 (43,9%)	31 (40,8%)	56 (42,1%)
Gesamt	57 (100%)	76 (100%)	133 (100%)

Tabelle 44: Statistischer Zusammenhang zwischen Alter und Abortrate

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,126 ^a	1	,723
Anzahl der gültigen Fälle	133		

^a 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Die minimale erwartete Häufigkeit ist 24,00.

Variablen: Alter / Abort

Chi-Quadrat-Test. N=133.

Cramer-V = ,031

Der BMI korreliert in diesem Kollektiv auch nicht mit der Abortrate. Das heißt die bereits bekannten fertilitätseinschränkenden Parameter Alter und BMI haben in diesem Kollektiv weder einen Einfluss auf die Graviditätsrate noch auf die Abortrate [s. Tab. 24 und 45].

Tabelle 45: Punktbiseriale Korrelation zwischen BMI und Abortrate

		Abort
BMI	Korrelation nach Pearson	,092
	Signifikanz (2-seitig)	,294
	N	133

4.2.2. Männliche Fertilität, Weibliche Fertilität

57,5% der Patientinnen deren Partner ein unauffälliges Spermogramm aufwiesen hatten im Rahmen dieser Untersuchung keinen Abort. Mit 58% fast identisch ist die Rate für Patientinnen mit andrologisch vielfältig subfertilen Partnern. [s. Tab. 46]. Bei diesen Zahlen ist es keine

Überraschung, keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der andrologischen Fertilität und der Abortrate nachweisen zu können [s. Tab. 47].

Tabelle 46: Gegenüberstellung männlicher Fertilität und Abortrate

	Andr. Fertilität		Gesamt
	Normozoospermie	Andrl. Subfertilität	
Kein Abort	23 (57,5%)	54 (58%)	77 (57,9%)
Abort	17 (42,5%)	39 (42%)	56 (42,1%)
Gesamt	40 (100%)	93 (100%)	133 (100%)

Tabelle 47: Statistischer Zusammenhang zwischen männlicher Fertilität und Abortrate

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,004 ^a	1	,952
Anzahl der gültigen Fälle	133		

^a 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Die minimale erwartete Häufigkeit ist 16,84.

Variablen: Männliche Fertilität / Abort

Chi-Quadrat-Test. N=133.

Cramer-V = ,005

Die weibliche Fertilität scheint in diesem Kollektiv ebenfalls keinen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eines Aborts zu nehmen. Patientinnen mit sekundärer Sterilität hatten zwar zu 5,4% häufiger einen Abort als primär sterile Patientinnen [s. Tab. 48], der nicht signifikante P-Wert von 0,578 im Chi-Quadrat-Test zeigt jedoch, dass kein Zusammenhang besteht [s. Tab. 49].

Tabelle 48: Gegenüberstellung weiblicher Fertilität und Abortrate

	Weibliche Fertilität		Gesamt
	Primäre Sterilität	Sekundäre Sterilität	
Kein Abort	57 (59,4%)	20 (54%)	77 (57,9%)
Abort	39 (40,6%)	17 (46%)	56 (42,1%)
Gesamt	96 (100%)	37 (100%)	133 (100%)

Tabelle 49: Statistischer Zusammenhang zwischen weiblicher Fertilität und Abortrate

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,310 ^a	1	,578
Anzahl der gültigen Fälle	133		

^a 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Die minimale erwartete Häufigkeit ist 17,73.

Variablen: Weibliche Fertilität / Abort

Chi-Quadrat-Test. N=133.

Cramer-V = ,048

4.2.3. Uterusformation, Pathologien-HSK, Pathologien-TVUS

Der Einfluss der verschiedenen Uterusformationen auf die Abortwahrscheinlichkeit wurde ebenfalls mittels binär logistischer Regression überprüft [s. Tab. 51]. Die Nullhypothese, dass alle B-Koeffizienten gleich 0 sind, kann jedoch nicht zurückgewiesen werden, da ein Chi-Quadrat von 0,119 bei einem Freiheitsgrad nicht signifikant ist und somit auch das Modell nicht

signifikant ist [s. Tab. 50]. Auch Nagelkerkes R^2 zeigt lediglich eine Fehlerreduktion des Modells von 0,1% an. [s. Tab. 50]. In dieser Untersuchung sollten daher keine Rückschlüsse zwischen der Uterusformation und der Abortrate getroffen werden.

Tabelle 50: Modellsignifikanz und Erklärungskraft des Modells: Uterusformation

	Chi-Quadrat	df	Sig.	Nagelkerkes R^2
Modell	,119	1	,730	,001

Omnibus-Test der Modellkoeffizienten und Modellzusammenfassung
df = Zahl der Freiheitsgrade. Sig. = Signifikanz.

Tabelle 51: Zusammenhang zwischen Uterusformation und Abortrate

	Regressions- koeffizient B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Uterusformation	,090	,261	,120	1	,730	1,094
Konstante	-,334	,182	3,386	1	,066	,716

Binär logistische Regression. Variablen in der Gleichung. N=133. AV: Abortrate.
UV: Uterusformation. SE = Standardfehler. df = Zahl der Freiheitsgrade. Sig. = Signifikanz.

Sowohl der Chi-Quadrat als auch Cramers V zeigen, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer in der HSK oder im TVUS detektierten Pathologie und der Abortwahrscheinlichkeit gibt (Cramer-V=0,039/0,129, P=0,653/0,136) [s. Tabs. 53 und 54]. Bei Betrachtung des gesamten Kollektivs fiel bereits auf, dass die Sensitivität des TVUS geringer war als der der oHSK. Daraus resultierte, dass bei 13% aller Patientinnen im TVUS eine Pathologie übersehen wurde. Betrachtet man nur die Patientinnen, die erfolgreich im Rahmen der ART schwanger wurden (n=133), wären alleinig durch den TVUS 18 Pathologien nicht detektiert worden (121 vs. 102 abzüglich eines frustranen Versuches) [s. Tab. 52]. Dieses Ergebnis entspricht 13,5% oder ca. jeder 7. Patientin. Da in diesem Kollektiv kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer uterinen Pathologie und der Graviditäts- bzw. Abortrate feststellbar war, ist es auch nicht verwunderlich, dass Pathologien zu gleichen Teilen im Gesamtkollektiv und der gravidaren Teilpopulation vorkamen und auch zu gleichen Teilen übersehen wurden [s. Tab. 52].

Tabelle 52: Gegenüberstellung detektierter Pathologien in einer HSK/TVUS und Abortrate

		Abort					Abort		
		Nein	Ja	Ges.			Nein	Ja	Ges.
H	Keine	61	41	102	T	Keine	69	52	121
S	Path.	(59,8%)	(40,2%)	(100%)	V	Path.	(57%)	(43%)	(100%)
K					U				
					S				
	Polyp	11	7	18		Polyp	4	3	7
		(61,1%)	(38,9%)	(100%)			(57,1%)	(42,9%)	(100%)
	Myom	3	0	3		Myom	4	0	4
		(100%)	(0%)	(100%)			(100%)	(0%)	(100%)
	Septum	0	1	1		Septum	0	0	0
		(0%)	(100%)	(100%)			(0%)	(0%)	(100%)
	CE ^b	1	0	1		Syn. ^c	0	1	1
		(100%)	(0%)	(100%)			(0%)	(100%)	(100%)
	Syn. ^c	1	2	3		X ^a	0	0	0
		(33,3%)	(66,7%)	(100%)					
	Adeno	0	4	4		Gesamt	77	56	133
	myose	(0%)	(100%)	(100%)			(57,9%)	(42,1%)	(100%)
	Frustra	0	1	1					
	n	(0%)	(100%)	(100%)					
	Gesamt	77	56	133					
		(57,9%)	(42,1%)	(100%)					

^a:Cavum nicht beurteilbar

^b:Chronische Endometritis

^c:Synechien

Tabelle 53: Statistischer Zusammenhang zwischen Pathologie-HSK und Abortrate

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,202 ^a	1	,653
Anzahl der gültigen Fälle	133		

^a 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Die minimale erwartete Häufigkeit ist 13,89.

Variablen: Pathologie-HSK dichotom / Abortrate

Chi-Quadrat-Test. N=133.

Cramer-V = ,039

Tabelle 54: Statistischer Zusammenhang zwischen Pathologie-TVUS und Abortrate

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,221 ^a	1	,136
Anzahl der gültigen Fälle	133		

^a 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Die minimale erwartete Häufigkeit ist 6,32.

Chi-Quadrat-Test. N=133.

Variablen: Pathologie-TVUS dichotom / Gravidität

Cramer-V = ,129

4.2.4. Tubendurchgängigkeit, Verfahren

Patientinnen mit fehlender indirekter Tubendurchgängigkeit hatten in 45,2% der Fälle einen Abort. Demgegenüber stehen 38,3% Patientinnen mit durchgängigen Tuben und einem Abort im weiteren Behandlungsverlauf [s. Tab. 55].

Dieser deskriptive Unterschied von einer um 7% erhöhten Abortwahrscheinlichkeit, wenn im Douglas-Raum nach der Hydrosonographie kein Wasser detektierbar ist, ist für einen statistischen Beweis jedoch zu gering.

Der Chi-Quadrat Test mit einem P-Wert von 0,424 lässt keinen statistischen Schluss zu [s. Tab. 56].

Tabelle 55: Gegenüberstellung Tubendurchgängigkeit und Abortrate

	Tubendurchgängigkeit		Gesamt
	Nicht durchgängig	durchgängig	
Kein Abort	40 (54,8%)	37 (61,7%)	77 (57,9%)
Abort	33 (45,2%)	23 (38,3%)	56 (42,1%)
Gesamt	73 (100%)	60 (100%)	133 (100%)

Tabelle 56: Statistischer Zusammenhang zwischen Tubendurchgängigkeit und Gravidität

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,638 ^a	1	,424
Anzahl der gültigen Fälle	133		

^a 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Die minimale erwartete Häufigkeit ist 25,26.

Chi-Quadrat-Test. N=133.

Variablen: Tubendurchgängigkeit dichotom / Gravidität

Cramer-V = ,069

Es überrascht nicht, dass sich auch bezüglich der Abortrate kein gesonderter Unterschied für die Wahl des Verfahrens ergibt. ICSI-behandelte Patientinnen hatten zu 2,1% seltener Aborte als IVF-behandelte Patientinnen [s. Tab. 57].

Dieses Ergebnis passt zu den Voruntersuchungen der Graviditätsrate und dem deutschen IVF-Register (Deutsches IVF-Register, 2016). Statistisch lässt sich somit auch kein Zusammenhang nachweisen [s. Tab. 58].

Tabelle 57: Gegenüberstellung Verfahren und Abortrate

	Verfahren		Gesamt
	IVF	ICSI	
Kein Abort	22 (56,4%)	55 (58,5%)	77 (57,9%)
Abort	17 (43,6%)	39 (41,5%)	56 (42,1%)
Gesamt	39 (100%)	94 (100%)	133 (100%)

Tabelle 58: Statistischer Zusammenhang zwischen Verfahren und Abortrate

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,050 ^a	1	,823
Anzahl der gültigen Fälle	133		

^a 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Die minimale erwartete Häufigkeit ist 16,42.

Variablen: Verfahren / Abortrate

Chi-Quadrat-Test. N=133.

Cramer-V = ,019

4.2.5. Eizellen, Embryonen, Embryoskope

Anzahl punktierter und gewonnener Eizellen, transferierter Embryonen und die Benutzung des Embryoskopes wurden in ein binär logistisches Regressionsmodell inkludiert und auf Zusammenhänge mit der Abortrate geprüft. Die Nullhypothese, dass alle B-Koeffizienten gleich 0 sind, kann nicht zurückgewiesen werden, da ein Chi-Quadrat von 1,335 bei drei Freiheitsgraden nicht signifikant ist und somit auch das Modell nicht signifikant ist [s. Tab. 59]. Zusätzlich ergibt sich für keine der Variablen eine Signifikanz, sodass ein Zusammenhang zwischen den Variablen und der Abortrate nicht interpretierbar ist.

Tabelle 59: Modellsignifikanz und Erklärungskraft des Modells: Eizellen, Embryonen, Embryoskope

	Chi-Quadrat	df	Sig.	Nagelkerkes R ²
Modell	1,335	3	,721	,013

Omnibus-Test der Modellkoeffizienten und Modellzusammenfassung

df = Zahl der Freiheitsgrade. Sig. = Signifikanz.

Tabelle 60: Zusammenhang zwischen Eizellen, Embryonen, Embryoskope und Abortrate

	Regressions- koeffizient-B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Eizellen	-,008	,028	,088	1	,767	,992
Embryonen	-,177	,385	,211	1	,646	,838
Embryoskope	,367	,357	1,057	1	,304	1,444
Konstante	-,114	,774	,022	1	,883	,892

Binär logistische Regression. Variablen in der Gleichung. N=133. AV: Abortrate.

UV: Eizellen, Embryonen, Embryoskope.

4.2.6. AMH, FSH

Mit Hilfe der Korrelation nach Pearson wurde die Stärke der statistischen Beziehung zwischen AMH- und FSH-Spiegeln und der Abortrate überprüft. Die AMH-Konzentration korrelierte in dieser Untersuchung nicht mit der Abortwahrscheinlichkeit.

Interessanterweise korrelierte jedoch das FSH positiv mit der Abortwahrscheinlichkeit, nachvollziehbar durch einen positiven Korrelationskoeffizienten von 0,194 und einer Signifikanz von 0,025 [s. Tab. 62]. Dies war für die Graviditätsrate nicht der Fall.

In diesem Kollektiv korrelieren höhere FSH-Spiegel somit mit einer steigenden Abortwahrscheinlichkeit. Es ist allgemein bekannt, dass erhöhte FSH-Spiegel ein Zeichen für die Menopause, wie auch eine reduzierte ovarielle Reserve sind. Mechanismen, die im Rahmen einer FSH-Erhöhung ein steigendes Abortrisiko begründen sind nicht bekannt und diskussionswürdig.

Tabelle 61: Punktbiseriale Korrelation zwischen Abort und AMH

		AMH
Abort	Korrelation nach Pearson	,042
	Signifikanz (2-seitig)	,634
	N	133

Tabelle 62: Punktbiseriale Korrelation zwischen Abort und FSH

		FSH
Abort	Korrelation nach Pearson	,194*
	Signifikanz (2-seitig)	,025
	N	133

4.3. Weitere inferenzielle Untersuchungen

Bei den vorherigen Analysen zur Graviditäts- und Abortrate kamen weitere Fragen auf, die im folgenden Abschnitt behandelt werden sollen.

Da in vorherigen Tests gezeigt wurde, dass die Daten dieser Untersuchung nicht normalverteilt sind, wurde, um die Korrelation zweier metrischer Variablen zu überprüfen, der nicht-parametrische Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Zusammenhänge nominaler Variablen wurden weiterhin mit Chi-Quadrat-Tests überprüft. Um Korrelationen zwischen metrischen und nominalen Variablen zu prüfen, eigneten sich punktbiseriale Korrelationen.

4.3.1. Korrelation zwischen Alter und Anzahl punktierter Eizellen

Es wurde die Korrelation nach Spearman-Rho zwischen dem Alter und der Anzahl punktierter Eizellen analysiert. Der Korrelationskoeffizient ist negativ und beträgt -0,222 [s. Tab. 63].

Daher kann man annehmen, dass zwischen dem Alter und der Anzahl punktierter Eizellen ein negativer Zusammenhang besteht.

Der Signifikanztest mit einem p-Wert von sogar unter 1% zeigt, dass die Nullhypothese verworfen werden kann und der Zusammenhang zwischen den Merkmalen hochsignifikant ist. Mit steigendem Alter sinkt die Anzahl gewonnener Eizellen in der Follikelpunktion.

Es sei zu erwähnen, dass ein statistisch stochastischer Zusammenhang jedoch nicht zwangsläufig auch ein kausaler Zusammenhang ist. Da das Alter der Frau aber bereits erwiesenermaßen neben der Eizell-Qualität auch die Eizell-Quantität verringert, ist es plausibel von einem kausalen Zusammenhang auszugehen.

Tabelle 63: Spearman-Rho-Korrelation zwischen dem Alter und der Anzahl punktierter Eizellen

		Eizellen
Alter	Korrelationskoeffizient	-,222
	Sig. (2-seitig)	,000
	N	420

4.3.2. Korrelation zwischen Alter und Anzahl transferierter Embryos

Auch für die Prüfung der Korrelation zwischen dem Alter und der Anzahl erfolgreich befruchteter transferierter Embryos bot sich eine Spearman-Rho-Korrelation an. Der Korrelationskoeffizient ist ebenfalls negativ mit -0,97, die Korrelation noch im 5%igen Signifikanzniveau signifikant [s. Tab. 64]. Dementsprechend korreliert das Alter mit der Anzahl transferierter Embryos ebenfalls negativ. Damit verhält es sich der Zusammenhang mit dem Alter äquivalent zur Anzahl punktierter Eizellen, nur weniger deutlich.

Tabelle 64: Spearman-Rho-Korrelation zwischen Alter und Anzahl transferierter Embryos

		Embryonen
Alter	Korrelationskoeffizient	-,097
	Sig. (2-seitig)	,046
	N	420

4.3.3. Korrelation zwischen dem Alter und der Konzentration von AMH/FSH

Da sowohl steigendes Alter als auch niedrige AMH-Spiegel als Faktoren verringerter ovarieller Reserve gelten, interessierte, ob sich dieser Zustand in diesem Kollektiv bestätigt und somit auch Alter und AMH miteinander korrelieren. Für die Spearman-Rho-Korrelation zwischen Alter und AMH ergibt sich eine hochsignifikante negative Korrelation [s. Tab. 65].

Tabelle 65: Spearman-Rho-Korrelation zwischen Alter und AMH

		AMH
Alter	Korrelationskoeffizient	-,331**
	Sig. (2-seitig)	,000
	N	419

Für die Korrelation zwischen Alter und FSH ergibt sich in diesem Kollektiv jedoch kein signifikantes Ergebnis. Da die FSH-Spiegel normalerweise erst mit Erreichen der Menopause signifikant ansteigen, ist dieses Ergebnis nicht verwunderlich. Die Menopause bei Europäerinnen setzt nämlich im Durchschnitt erst mit 51 Jahren ein, das Durchschnittsalter dieses Kinderwunschkollektivs war mit ca. 34 Jahren selbstverständlich deutlich geringer (Oppelt & Beckmann, 2001)

Tabelle 66: Spearman-Rho-Korrelation zwischen Alter und FSH

		FSH
Alter	Korrelationskoeffizient	,090
	Sig. (2-seitig)	,065
	N	420

4.3.4. Korrelation zwischen Anzahl punktierter Eizellen und transferierter Embryonen

Es wurde die Korrelation zwischen der Anzahl punktierter Eizellen und der Anzahl anschließend transferierter Embryonen analysiert. Der Korrelationskoeffizient ist positiv und beträgt 0,298. Daher kann man wie erwartet annehmen, dass zwischen der Anzahl punktierter Eizellen und der Anzahl transferierter Embryonen ein positiver Zusammenhang besteht.

Der Signifikanztest mit einem p-Wert von sogar unter 1% zeigt, dass die Nullhypothese verworfen werden kann und der Zusammenhang zwischen den Merkmalen hochsignifikant ist. Mit steigender Anzahl erfolgreich punktierter Eizellen wurden also auch mehr Embryonen transferiert.

Es bleibt erneut zu erwähnen, dass ein statistisch stochastischer Zusammenhang jedoch nicht zwangsläufig auch ein kausaler Zusammenhang ist. In diesem Fall wäre ein kausaler Zusammenhang allerdings ebenfalls gut vorstellbar.

Tabelle 67: Spearman-Rho-Korrelation zwischen Anzahl punktierter Eizellen und transferierter Embryonen

		Eizellen
Embryonen	Korrelationskoeffizient	,298**
	Sig. (2-seitig)	,000
	N	420

4.3.5. Zusammenhang zwischen männlicher Subfertilität und der Wahl des Verfahrens

Da insbesondere die männliche Subfertilität eine ICSI indiziert, eine IVF vorwiegend durch tubare Sterilität, sollte überprüft werden, ob dies auch in diesem Kollektiv der Fall war. Von den 290 Patientinnen, die durch eine ICSI behandelt wurden, hatten 218 (75,2%) ein auffälliges Spermogramm [s. Tab. 68]. Dieser Zusammenhang ist hochsignifikant und bestätigt die Bedeutung der Indikationsstellung. Aus welchen Gründen das verbleibende Viertel mit Normozoospermie eine ICSI erhielten, erschließt sich aus dieser Untersuchung nicht.

Tabelle 68: Gegenüberstellung Männliche Fertilität und Wahl des Verfahrens

	Verfahren		Gesamt
	IVF	ICSI	
Normozoospermie	75 (57,7%)	72 (24,8%)	147 (35%)
Andrl. Subfertilität	55 (42,3%)	218 (75,2%)	273 (65%)
Gesamt	130 (100%)	290 (100%)	420 (100%)

Tabelle 69: Statistischer Zusammenhang zwischen männlicher Fertilität und der Wahl des Verfahrens

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	42,616 ^a	1	,000
Anzahl der gültigen Fälle	420		

^a 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Die minimale erwartete Häufigkeit ist 45,50.

Variablen: Männliche Fertilität / Wahl des Verfahrens

Chi-Quadrat-Test. N=420.

Cramer-V = ,319

4.3.6. Korrelation zwischen BMI und Anzahl punktierter Eizellen

Da der BMI bekanntermaßen die weibliche Fertilität mindert, in diesem Kollektiv aber kein Zusammenhang zwischen BMI und einer reduzierten Graviditätsrate, sehr wohl aber eine Korrelation zwischen BMI und der Anzahl intakter Schwangerschaften bestand, wurde geprüft, ob der BMI auch mit der Eizellquantität korreliert. Dies ist in diesem Kollektiv jedoch nicht der Fall [s. Tab. 70].

Tabelle 70: Punktbiseriale Korrelation zwischen BMI und Anzahl punktierter Eizellen

		Eizellen
BMI	Korrelation nach Pearson	-,077
	Signifikanz (2-seitig)	,116
	N	420

4.3.7. Zusammenhang zwischen cavitären Pathologien und der Tubendurchgängigkeit

Es wurde getestet, ob zwischen dem Vorhandensein cavitärer Pathologien, hysteroskopisch oder sonographisch detektiert, und der indirekten Überprüfung der Tubendurchgängigkeit ein Zusammenhang besteht. Interessanterweise besteht ein hochsignifikanter statistischer Zusammenhang, unabhängig der Diagnoseart. Wurden im Rahmen der oHSK Pathologien detektiert, ließ sich nur noch bei einem Drittel dieser Patientinnen Flüssigkeit im Douglas-Raum nachweisen. Bei Pathologien detektiert via TVUS sogar nur noch bei 28,3% [s. Tab. 71]. Die Stärke des Zusammenhangs, ausgedrückt durch Cramer-V, ist dennoch bei der hysteroskopischen Diagnose, im Vergleich mit der transvaginal-sonographischen, überlegen (0,201 vs. 0,160) [s. Tab. 71].

Tabelle 71: Gegenüberstellung Pathologien HSK/TVUS und Tubendurchgängigkeit

	Pathologien HSK			Cra ^a	Pathologien TVUS			Cra ^a
	Nein	Ja	Gesamt		Nein	Ja	Gesamt	
Nicht durchgängig	137 (44,6%)	76 (67,2%)	213 (50,7%)	,000	175 (47,7%)	38 (71,7%)	213 (50,7%)	,001
Durchgängig	170 (55,4%)	37 (32,8%)	207 (49,3%)	,201	192 (52,3%)	15 (28,3%)	207 (49,3%)	,160
Gesamt	307 (100%)	113 (100%)	420 (100%)		367 (100%)	53 (100%)	420 (100%)	

Cra^a : χ^2 / Cramer-V

Inkl. P-Wert des Chi-Quadrat Test und Cramer-V

4.4. Vergleich oHSK und Kontrollgruppe

Nach deskriptiver Betrachtung der Studienpopulation und der Beleuchtung der Einflüsse einzelner Faktoren auf die Kinderwunschbehandlung, sollte sich abschließend der entscheidenden Fragestellung dieser Arbeit gewidmet werden, inwiefern die prophylaktische office Hysteroskopie einen Einfluss auf das Outcome assistierter Reproduktionstechniken nehmen kann. Dafür wurde zunächst mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Test allgemein auf einen Zusammenhang zwischen einer prophylaktischen oHSK vor der ersten Kinderwunschbehandlung und der Graviditäts-/Abortrate geprüft. Anschließend wurden alle getesteten Parameter in die binär logistische Regression inkludiert um explizit einzelne Zusammenhänge, im Zusammenspiel aller Parameter, sowohl mit der Graviditäts- als auch der Abortrate zu beleuchten. Um die Hauptfragestellung dieser Arbeit beantworten zu können, wurden dafür die Gesamtmodelle sowohl für die Patientinnen mit als auch ohne prophylaktischer oHSK berechnet und miteinander verglichen.

Bei Betrachtung der Kreuztabelle wird ersichtlich, dass lediglich 28,1% der Patientinnen schwanger wurden, die zuvor nicht hysteroskopiert wurden aber 33,6% der Patientinnen, die eine prophylaktische oHSK erhielten [s. Tab. 72]. Anhand des Ergebnisses des Chi-Quadrat-Tests ist dieser 5,5%ige Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant ($P=0,249$, Cramer-V=0,249) [s. Tab. 73]. Daher kann nicht geschlossen werden, dass die prophylaktische oHSK den Outcome assistierter Reproduktionstechniken verbessert.

Tabelle 72: Gegenüberstellung prophylaktische oHSK und Gravidität

	HSK vor 1. KWB		Gesamt
	Nein	Ja	
Keine Gravidität	105 (71,9%)	182 (66,4%)	287 (68,4%)
Gravidität	41 (28,1%)	92 (33,6%)	133 (31,6%)
Gesamt	146 (100%)	274 (100%)	420 (100%)

Tabelle 73: Statistischer Zusammenhang zwischen HSK vor 1. KWB und Gravidität

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,329 ^a	1	,249
Anzahl der gültigen Fälle	420		

^a 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Die minimale erwartete Häufigkeit ist 46,23.

Variablen: HSK vor 1. KWB / Gravidität

Chi-Quadrat-Test. $N=420$.

Cramer-V = 0,249

Anschließend wurden ausschließlich die Patientinnen ohne prophylaktische oHSK vor der ersten Kinderwunschbehandlung betrachtet, um nachvollziehen zu können, welche Faktoren bei gemeinsamer Betrachtung in Zusammenhang mit der Graviditätsrate stehen ($n=146$).

Die Nullhypothese, dass alle B-Koeffizienten gleich 0 sind, kann zurückgewiesen werden, da ein Chi-Quadrat von 25,395 bei 13 Freiheitsgraden signifikant ist und demnach auch das Modell signifikant ist.

Das Pseudo R^2 zeigt, dass alle unabhängigen Variablen zusammen für eine Erklärungskraft des Modells von 23% sorgen.

Tabelle 74: Modellsignifikanz und Erklärungskraft des Modells ohne prophylaktische oHSK

	Chi-Quadrat	df	Sig.	Nagelkerkes R2
Modell	25,395	13	,020	,230

Omnibus-Test der Modellkoeffizienten und Modellzusammenfassung

df = Zahl der Freiheitsgrade. Sig. = Signifikanz.

In dieser Untersuchung bestand interessanterweise kein Zusammenhang zwischen der Graviditätsrate und dem Alter oder dem BMI. Bei der männlichen Subfertilität mit einem P-Wert von 0,051 ließe sich höchstens von einer Tendenz eines negativen Zusammenhangs

sprechen. Einzig die Anzahl transferierter Embryonen und die FSH-Spiegel nahmen bei Patientinnen ohne prophylaktische oHSK einen Einfluss auf die Graviditätswahrscheinlichkeit.

Tabelle 75: Logistisches Gesamtmodell: Einfluss aller Kofaktoren auf die Gravidität bei Patientinnen ohne prophylaktische oHSK

	Regressions- koeffizient B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Alter	-,018	,051	,124	1	,724	,982
BMI	,020	,044	,198	1	,656	1,020
männliche Subfertilität	-,953	,489	3,802	1	,051	,386
weibliche Fertilität	,448	,478	,879	1	,349	1,566
Tubendurchgängigkeit	,212	,346	,377	1	,539	1,237
Verfahren	,041	,517	,006	1	,936	1,042
Eizellen	-,011	,030	,140	1	,708	,989
Embryonen	1,332	,452	8,686	1	,003	3,790
Embryoscope	,270	,416	,423	1	,516	1,310
AMH	,062	,049	1,622	1	,203	1,064
FSH	,171	,067	6,496	1	,011	1,186
Patho. HSK Ja/Nein	-,118	,520	,052	1	,820	,889
Patho. TVUS Ja/Nein	-,119	,694	,030	1	,863	,888
Konstante	-4,616	2,682	2,962	1	,085	,010

Binär logistische Regression. Variablen in der Gleichung.

Nur Patientinnen ohne prophylaktische oHSK in der Berechnung. N=146.

AV: Gravidität. SE = Standardfehler. df = Zahl der Freiheitsgrade. Sig. = Signifikanz.

Als nächstes wurden ausschließlich die Patientinnen mit prophylaktischer oHSK vor der ersten Kinderwunschbehandlung betrachtet, um nachvollziehen zu können, welche Faktoren bei gemeinsamer Betrachtung in Zusammenhang mit der Graviditätsrate stehen (n=274).

Die Nullhypothese, dass alle B-Koeffizienten gleich 0 sind, kann zurückgewiesen werden, da ein Chi-Quadrat von 53,623 bei 13 Freiheitsgraden signifikant ist und demnach auch das Modell signifikant ist. Das Pseudo R² zeigt, dass alle unabhängigen Variablen zusammen für eine Erklärungskraft des Modells von 24,7% sorgen.

Tabelle 76: Modellsignifikanz und Erklärungskraft des Modells

	Chi-Quadrat	df	Sig.	Nagelkerkes R ²
Modell	53,623	13	,000	,247

Omnibus-Test der Modellkoeffizienten und Modellzusammenfassung

df = Zahl der Freiheitsgrade. Sig. = Signifikanz

Auch in der Subpopulation der Patientinnen mit prophylaktischer oHSK nehmen die Basisparameter Alter und BMI keinen Einfluss auf die Graviditätsrate. Die männliche Subfertilität hingegen nimmt mit einem P-Wert von 0,015 und einem

Regressionskoeffizienten von 0,783 nun einen deutlichen statistisch nachvollziehbaren positiven Einfluss auf die Graviditätsrate. Die Anzahl der transferierten Embryos hängt mit der Graviditätsrate weiterhin hochsignifikant zusammen. Der FSH-Spiegel steht im Vergleich zu den Patientinnen ohne prophylaktische oHSK in keinem Zusammenhang mehr mit der Graviditätsrate.

Tabelle 77: Logistisches Gesamtmodell: Einfluss aller Kofaktoren auf die Gravidität bei Patientinnen mit prophylaktischer oHSK

	Regressions- koeffizient B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Alter	-,011	,037	,082	1	,775	,990
BMI	-,036	,027	1,728	1	,189	,965
männliche Subfertilität	,783	,321	5,954	1	,015	2,187
weibliche Fertilität	-,612	,330	3,451	1	,063	,542
Tubendurchgängigkeit	-,349	,277	1,581	1	,209	,706
Verfahren	,237	,327	,526	1	,468	1,267
Eizellen	-,007	,030	,062	1	,803	,993
Embryonen	1,336	,262	25,985	1	,000	3,803
Embryoscope	,061	,296	,043	1	,836	1,063
AMH	,013	,058	,048	1	,827	1,013
FSH	,009	,042	,043	1	,835	1,009
Patho. HSK Ja/Nein	-,114	,423	,073	1	,787	,892
Patho. TVUS Ja/Nein	-,148	,578	,065	1	,798	,863
Konstante	-1,398	1,672	,699	1	,403	,247

Binär logistische Regression. Variablen in der Gleichung.

Nur Patientinnen mit prophylaktischer oHSK in der Berechnung. N=274.

AV: Gravidität. SE = Standardfehler. df = Zahl der Freiheitsgrade. Sig. = Signifikanz.

Das Abortrisiko scheint von der Durchführung einer prophylaktischen oHSK beeinflusst zu werden. Das Risiko für einen Abort war in dieser Untersuchung bei Patientinnen ohne prophylaktische oHSK, verglichen mit Patientinnen mit oHSK, doppelt so hoch (20,5% vs. 9,5%). Dieser Unterschied ist auch statistisch hochsignifikant, sodass sich ein Zusammenhang vermuten lässt.

Tabelle 78: Gegenüberstellung HSK vor 1. KWB und Abort

	HSK vor 1. KWB		Gesamt
	Nein	Ja	
Kein Abort	116 (79,5%)	248 (90,5%)	364 (86,7%)
Abort	30 (20,5%)	26 (9,5%)	56 (13,3%)
Gesamt	146 (100%)	274 (100%)	420 (100%)

Tabelle 79: Statistischer Zusammenhang zwischen prophylaktischer oHSK

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	10,081 ^a	1	,001
Anzahl der gültigen Fälle	420		

^a 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5.

Die minimale erwartete Häufigkeit ist 19,47.

Variablen: HSK vor 1. KWB / Abort

Chi-Quadrat-Test. N=420.

Cramer-V = 0,155

In den zwei nachfolgenden Berechnungen kann man sehen, dass sich weder für die Gruppe mit noch ohne prophylaktische oHSK interessante signifikante Ergebnisse ergaben. Damit kommt diese Untersuchung zu dem Ergebnis, dass sich prophylaktische office Hysteroskopien vor der ersten Kinderwunschbehandlung nur eingeschränkt lohnen.

Tabelle 80: Logistisches Gesamtmodell: Einfluss aller Kofaktoren auf die Abortrate bei Patientinnen ohne prophylaktische oHSK

	Regressions- koeffizient B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Alter	-,050	,056	,788	1	,375	,952
BMI	,029	,047	,377	1	,539	1,029
männliche Subfertilität	-,146	,552	,070	1	,791	,864
weibliche Fertilität	,809	,518	2,443	1	,118	2,246
Tubendurchgängigkeit	,527	,383	1,889	1	,169	1,693
Verfahren	-,131	,573	,052	1	,819	,877
Eizellen	,003	,033	,007	1	,933	1,003
Embryonen	,872	,463	3,542	1	,060	2,391
Embryoskope	,521	,463	1,269	1	,260	1,685
AMH	,024	,054	,202	1	,653	1,025
FSH	,204	,073	7,674	1	,006	1,226
Patho.. HSK Ja/Nein	-,309	,575	,289	1	,591	,734
Patho. TVUS Ja/Nein	,343	,742	,214	1	,644	1,410
Konstante	-4,730	2,946	2,577	1	,108	,009

Binär logistische Regression. Variablen in der Gleichung.

Nur Patientinnen ohne prophylaktische oHSK in der Berechnung. N=146.

AV: Abort. SE = Standardfehler. df = Zahl der Freiheitsgrade. Sig. = Signifikanz.

Tabelle 81: Logistisches Gesamtmodell: Einfluss aller Kofaktoren auf die Abortrate bei Patientinnen mit prophylaktischer oHSK

	Regressions- koeffizient B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Alter	-,047	,057	,689	1	,407	,954
BMI	,016	,037	,196	1	,658	1,017
männliche Subfertilität	,337	,493	,467	1	,494	1,401
weibliche Fertilität	-,381	,512	,554	1	,457	,683
Tubendurchgängigkeit	,067	,416	,026	1	,873	1,069
Verfahren	-,034	,488	,005	1	,944	,967
Eizellen	-,067	,049	1,926	1	,165	,935
Embryonen	1,030	,398	6,676	1	,010	2,800
Embryoscope	,148	,446	,110	1	,741	1,159
AMH	,046	,085	,296	1	,586	1,047
FSH	,064	,060	1,155	1	,283	1,066
Patho. HSK Ja/Nein	-,382	,721	,280	1	,596	,683
Patho. TVUS Ja/Nein	,850	,865	,966	1	,326	2,340
Konstante	-2,424	2,541	,910	1	,340	,089

Binär logistische Regression. Variablen in der Gleichung.

Nur Patientinnen mit prophylaktischer oHSK in der Berechnung. N=274. AV: Abort.

SE = Standardfehler. df = Zahl der Freiheitsgrade. Sig. = Signifikanz.

4.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Abschließend kommt diese Untersuchung zu dem Ergebnis, dass die office HSK notwendig ist, um keine Pathologien bei Kinderwunschpatientinnen zu übersehen. Dennoch sollte nicht unerwähnt bleiben, dass die Auswirkungen der einzelnen Pathologien in diesem Kollektiv so gering waren, dass die prophylaktische oHSK den Outcome der IVF- und ICSI-Behandlungen nicht verbessern konnte. Interessanterweise reduzierte sich jedoch bei isolierter Betrachtung die Abortrate, wurden die Patientinnen im Vorfeld hysteroskopiert (s. Tab. 78 u. 79).

Im Folgenden werden die wesentlichen statistischen Ergebnisse zusammengefasst dargestellt. Hierbei sei nochmal ausdrücklich zu erwähnen, dass die Ergebnisse ausschließlich für das hier beschriebene Kollektiv gelten und keine allgemeingültigen Rückschlüsse erlauben.

Alter

1. Statistisch lässt sich weder für die Graviditätsrate noch für die Abortrate ein Zusammenhang mit dem Alter feststellen ($\chi^2 = 0,499$ und $0,723$ / Cramer-V = $0,033$ und $0,031$)

2. Das Alter korreliert hochsignifikant negativ mit der Anzahl punktierter Eizellen und signifikant negativ mit der Anzahl transferierter Embryonen (Spearman-Rho = 0,000 und 0,046 / Korrelationskoeffizient = -0,222 und -0,097)
3. Das Alter korreliert in dieser Untersuchung hochsignifikant negativ mit dem AMH-Spiegel (Spearman-Rho = 0,000 / Korrelationskoeffizient = -0,331)

BMI

1. Der BMI korreliert weder mit der Graviditätsrate noch mit der Abortrate (Spearman-Rho = 0,275 und 0,294 / Korrelationskoeffizient = -0,053 und 0,092)
2. Der BMI korreliert signifikant negativ mit der Anzahl intakter Schwangerschaften (Spearman-Rho = 0,048 / Korrelationskoeffizient = -0,097)
3. Der BMI korreliert nicht mit der Anzahl transferierter Embryonen (Pearson = 0,116 / Korrelationskoeffizient = -0,077)

Männliche Fertilität

1. Statistisch lässt sich weder für die Graviditätsrate noch für die Abortrate ein Zusammenhang feststellen ($\chi^2 = 0,150$ und $0,952$ / Cramer-V = 0,070 und 0,005)
2. Es besteht ein statistisch hochsignifikanter Zusammenhang mit der Wahl des Verfahrens ($\chi^2 = 0,000$ / Cramer-V = 0,319)

Weibliche Fertilität

1. Statistisch lässt sich weder für die Graviditätsrate noch für die Abortrate ein Zusammenhang feststellen ($\chi^2 = 0,249$ und $0,578$ / Cramer-V = 0,056 und 0,048)

Uterusformation

1. Zwischen dem Vorhandensein einer Uterusformation und der Wahrscheinlichkeit schwanger zu werden besteht ein positiver Zusammenhang (BLR = 0,015 / Regressionskoeffizient = 0,634)

Pathologien HSK

1. Statistisch lässt sich weder für die Graviditätsrate noch für die Abortrate ein Zusammenhang feststellen ($\chi^2 = 0,510$ und $0,653$ / Cramer-V = 0,032 und 0,039)

2. Insgesamt wurden bei 55 Patientinnen mehr eine Pathologie detektiert als im TVUS (13%)

Pathologien TVUS

1. Statistisch lässt sich weder für die Graviditätsrate noch für die Abortrate ein Zusammenhang feststellen ($\chi^2 = 0,573$ und $0,136$ / Cramer-V = $0,027$ und $0,129$)
2. Insgesamt wurden bei 55 Patientinnen weniger eine Pathologie detektiert als durch die HSK (13%)

Tubendurchgängigkeit

1. Statistisch lässt sich weder für die Graviditätsrate noch für die Abortrate ein Zusammenhang feststellen ($\chi^2 = 0,244$ und $0,424$ / Cramer-V = $0,057$ und $0,069$)
2. Es besteht ein hochstatistischer Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein HSK/TVUS detektierter Pathologien und der Tubendurchgängigkeit ($\chi^2 = 0,000$ und $0,001$ / Cramer-V = $0,201$ und $0,160$)

Verfahren

1. Statistisch lässt sich weder für die Graviditätsrate noch für die Abortrate ein Zusammenhang feststellen ($\chi^2 = 0,623$ und $0,823$ / Cramer-V = $0,024$ und $0,019$)

Eizellen / Embryonen / Embryoscope

1. In einer binär logistischen Regression beeinflusst lediglich die Anzahl transferierter Embryonen hochsignifikant positiv die Graviditätsrate (BLR = $0,000$ / Regressionskoeffizient = $1,266$)
2. Die Abortrate wird von keinem dieser Parameter beeinflusst

AMH/FSH

1. Ausschließlich FSH korreliert positiv mit der Abortrate (Pearson = $0,025$ / Korrelationskoeffizient = $0,194$)

5. Diskussion

5.1. Office-HSK und ihr Einfluss auf die Fertilität

Auch wenn die Studienlage bisher spärlich ist, geht man schon lange davon aus, dass uterine Abnormalitäten die Fertilität negativ beeinflussen (Nieuwenhuis et al., 2017; Tavmergen, 2010). Uterine Pathologien sind häufig und vielfältig. Dazu zählen unter anderem Zervix- und Cavumpolypen, submuköse Myome, Uterussepten, Adhäsionen, Endometriumhyperplasien oder chronische Endometritis (CE) und Anomalien (Elsetohy, Askalany, Hassan, & Dawood, 2015). Die Prävalenz solcher Pathologien bei infertilen Frauen wird auf 10-25% geschätzt (Bosteels et al., 2013b, 2013a; El-Toukhy et al., 2016). Bei Frauen mit Recurrent Implantation Failure (RIF) wird die Prävalenz intrauteriner Pathologien sogar auf bis zu 50% geschätzt (El-Toukhy et al., 2016). Diese Zahlen lassen verstehen, weshalb vermutet wird, dass die Korrektur solcher Pathologien die Behandlungsergebnisse verbessern könnten. Insbesondere Mikropolypen und CE können jedoch im TVUS nur schwer detektiert werden. In einem Kinderwunschkollektiv mit Frauen mit Recurrent Pregnancy Loss (RPL) kann die Prävalenz der CE aber bis zu 30% betragen und sollte in ihren Auswirkungen daher nicht unterschätzt werden (Cicinelli et al., 2015). Eine Visualisierung ist auf viele verschiedene Arten und Weisen, die alle sowohl Vor- als auch Nachteile aufweisen, möglich. Die am schnellsten durchführbare, am häufigsten verfügbare, kostengünstigste und am wenigsten invasive Möglichkeit stellt der transvaginale Ultraschall (TVUS) dar (Nieuwenhuis et al., 2017; Seshadri, El-Toukhy, Douiri, Jayaprakasan, & Khalaf, 2015). Daher wird der absolute Großteil der Kinderwunschpatientinnen zu Beginn der Behandlung auch transvaginal geschallt. Weitere Techniken sind die Hysterosonographie (HS), die Hysterokontrastsalpingografie (HKSG) und die diagnostische HSK, entweder als office-HSK oder unter Vollnarkose. Letzteres kann sowohl mit einer Laparoskopie kombiniert werden als auch alleinig durchgeführt werden (N. et al., 2017). Diese Verfahren gehen zwar mit einem größeren Aufwand einher und sind zum Teil belastender für die Patientinnen, generieren aber hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität bessere Ergebnisse (Aslam et al., 2007; Bakas et al., 2014; Kelekci et al., 2005). Den Goldstandard, wenn es um die Detektion von Uterusanomalien und cavitäre Pathologien geht, stellt neben dem TVUS, die Hysteroskopie dar (Seshadri et al., 2015).

Uterusanomalien wie der Arcuatus, Unicornis oder Bicornis haben eine Prävalenz von 2-4% und verringern die weibliche Fertilität vermutlich mitunter deutlich. Dieser Umstand ist aber nach wie vor Bestandteil der wissenschaftlichen Diskussion, weshalb auch diese Arbeit die Thematik aufgriff (Gruszka, Wilczyński, & Nowakowska, 2012; Surrey et al., 2018).

Weiteres Augenmerk beim TVUS lag auf der Detektion cavitärer Pathologien.

Dazu zählen Endometriumpolypen, submuköse Myome, uterine Septen und cavitäre Synechien. Ähnlich wie bei den Uterusanomalien, divergiert die wissenschaftliche Datenlage bezüglich des fertilitäts-einschränkenden Effekte der einzelnen cavitären Pathologien zum Teil

deutlich. Dies betrifft auch die Prävalenz mit einer in der Literatur beschriebenen Schwankung von 10 bis 40%. (Abrao, Muzii, & Marana, 2013; Bosteels et al., 2013a; Lorusso et al., 2008; Munro, 2019; Sanders, 2006). Am besten gesichert scheint die Evidenz bei submukösen Myomen zu sein (Hurst, 2014).

Erfreulicherweise können ein Großteil der cavitären Anomalien, und insbesondere ausgeprägte Befunde, beispielsweise Polypen > 1cm, bereits im TVUS detektiert werden (Babacan et al., 2014). Daher kam es in den vergangenen Jahren vermehrt zum Auftreten der Frage, ob ein unauffälliger TVUS einer Kinderwunschpatientin eine weitere Abklärung vor Beginn des Therapiezyklus nicht überflüssig macht. Insbesondere die professionell durchgeführten Insight- und Trophy-Studien brachten den bis dato herrschenden Ansatz ins Wanken, aber auch viele andere Arbeiten stellten sich diese Frage (Carneiro, 2014; Di Spiezio Sardo et al., 2016; El-Toukhy et al., 2016; Smit et al., 2016).

In der großangelegten retrospektiven Studie von Rabbachin et al. mit insgesamt 3087 infertilen Patienten kam allerdings ein anderes Ergebnis heraus. In 16% aller Fälle, kam es trotz unauffälligem TVUS zu einer auffälligen HSK. Demnach würde fast jede 6. Patientin nicht vollständig therapiert ihre Kinderwunschbehandlung beginnen oder fortführen, würde sich einzig auf das Ergebnis des TVUS verlassen werden. Der Untersuchung von Rabbachin können sich die Ergebnisse dieser Arbeit anschließen, in der bei 13% aller Patientinnen eine Pathologie übersehen worden wäre, verließ man sich ausschließlich auf den Befund des TVUS.

Die Arbeit von Fatemi et al. spricht sogar von 20-40% positiven Befunden in der oHSK, bei zuvor negativem TVUS (Fatemi et al., 2010). Keine Antwort gibt die aktuelle Studienlage jedoch auf die Frage, inwieweit diese Abnormalitäten, wie zum Beispiel Mikropolypen oder CE, die im TVUS leicht übersehen werden können, überhaupt Einfluss auf die Fertilität nehmen. Fatemi betont ebenfalls, dass Studien fehlen, die zeigen ob es von Vorteil ist, intrauterine Pathologien vor der Kinderwunschbehandlung zu diagnostizieren und zu behandeln (Fatemi et al., 2010). Diese Frage müsste in einer großangelegten randomisierten kontrollierten Studie noch beantwortet werden, um abschließend den TVUS als alleinig ausreichend für die Standard- Kinderwunschdiagnostik zu deklarieren. Solange gilt, wie unter anderem auch von Rabbachin et al. aufgezeigt, der TVUS ist der diagnostischen HSK mit endometrialer Biopsie unterlegen und sollte nicht als alleiniges Diagnostikum, sondern als Wegweiser für weitere diagnostische Maßnahmen fungieren.

5.2. Einschätzung und Interpretation der wesentlichen Ergebnisse

Die Arbeit setzte sich mit der Fragestellung auseinander, inwieweit Kinderwunschpatientinnen durch die routinemäßige oHSK einen Benefit im Outcome assistierter Reproduktionstechniken erfahren. Um eine möglichst spezifische Aussage treffen zu können, wurden viele weitere Parameter untersucht und mit in die statistischen Berechnungen aufgenommen. Auch die

Basisparameter Alter, BMI und andrologische Subfertilität, die in der Beleuchtung eines Kinderwunschkollektives nicht fehlen dürfen, wurden mit untersucht. Interessant ist jedoch die Tatsache, dass für diese bereits wissenschaftlich mehrfach erwiesenen, fertilitätsbeeinflussenden Faktoren in diesem Kollektiv kein statistischer Einfluss auf die Erfüllung des Kinderwunsches detektierbar ist. Dadurch wird deutlich, dass auch bei einem verhältnismäßig großem Studienkollektiv, bestehend aus 420 Patientinnen, eine natürliche Bias nicht gänzlich zu verhindern ist. Zudem wurde im Rahmen dieser retrospektiven Untersuchung kein computergestützter Algorithmus verwendet, der die Gruppen ausgeglichener anhand dieser Schlüsselfaktoren hätte verteilen können. Wie im Methoden-Teil ersichtlich (s. Seite 34), ähneln sich erfreulicherweise die oHSK-Gruppe und die Kontrollgruppe dennoch, wenn gleich zufälligerweise, hinsichtlich ihrer spezifischen demografischen Aspekte. Ein Nachteil für die Bewertung der Ergebnisse liegt jedoch in der Verteilung der Anzahl transferierter Embryonen und der damit indirekt im Zusammenhang stehenden Serumkonzentration des AMH, dem biochemischen Marker der funktionellen Eizellreserve. Dass sich die Vergleichsgruppen in der Anzahl transferierter Embryonen, logischerweise einem entscheidenden Faktor hinsichtlich der Kinderwunscherfüllung, statistisch unterscheiden, verzerrt die Ergebnisse dieser Untersuchung.

Ein weiteres wesentliches Ergebnis dieser Untersuchung, das diskutiert werden soll, ist die Prävalenz der Pathologien in diesem Kollektiv. Hinsichtlich der unterschiedlichen Diagnoseverfahren, dem TVUS und der oHSK, ergab sich in dieser Untersuchung nämlich ein deutlicher Unterschied in der Detektion intrauteriner Pathologien.

Die Prävalenz von Pathologien, detektiert in einer HSK, betrug in diesem Kollektiv 25,5%. Mit Abstand am häufigsten wurden Endometriumpolypen detektiert (70/420; 16,7%). Alle anderen Pathologien wurden jeweils lediglich in unter 3% diagnostiziert. Auch im TVUS wurden mit 8,6% am häufigsten Polypen entdeckt. Insgesamt wurden aber nur bei 12,4% aller Patientinnen eine Pathologie gefunden.

Daraus resultieren demnach 13,1% an Pathologien, die im TVUS übersehen worden sind. Betrachtet man nur diese Zahl, scheint der TVUS unzuverlässig. Bei jeder sechsten bis siebten Patientin würde vor Beginn einer teuren und für die Patientin belastenden Kinderwunschbehandlung mit übersehener Pathologie und damit vermeintlich nicht optimalen Bedingungen gestartet werden. Als entscheidendes Ergebnis dieser Untersuchung ergibt sich jedoch die Tatsache, dass dem nicht so ist.

33,6% der Patientinnen, die eine prophylaktische oHSK erhielten, wurden im Anschluss ihrer ersten Kinderwunschbehandlung schwanger. Demgegenüber stehen 28,1% der Patientinnen die schwanger wurden, ohne zuvor hysteroskopiert worden zu sein. Anhand des Ergebnisses des Chi-Quadrat-Tests ist dieser 5,5%ige Unterschied statistisch nicht signifikant.

Der Grund für diesen nicht signifikanten und geringen Unterschied in der Graviditätsrate bei doch eindrucklichem Unterschied in der Detektion der Pathologien liegt vermutlich an den unterschiedlichen Pathologien. Auffällig ist der sowohl absolut als auch relativ gesehene große Anteil der Endometriumpolypen. Leider wurden die einzelnen Pathologien nicht weiter spezifiziert. Dabei ist es gut vorstellbar, dass ein beispielweise fünf Zentimeter großer, das Cavum vollständig einnehmender Corpus-Polyp einen stärkeren Einfluss auf das Implantationsgeschehen nimmt als ein Mikropolyp am isthmozervikalen Übergang. In aller Regel nimmt die Befundgröße für die Detektion verschiedener Pathologien im TVUS eine entscheidendere Rolle ein als für die oHSK. Würde man nun vereinfacht von dem Fall ausgehen, dass die Größe der Pathologie einen Haupteinfluss auf das Implantationsgeschehen nimmt, wäre die Diskrepanz zwischen großem Unterschied in der Detektion aber geringem Einfluss auf die Graviditätsrate erklärt. Um den Einfluss einzelner intrauteriner Pathologien auf die Fertilität besser zu beleuchten, sollten diese in zukünftigen Arbeiten jedoch für eine bessere Aussagekraft stärker spezifiziert werden.

Insgesamt sei zu sagen, dass anhand dieser Ergebnisse die allgemeine Empfehlung zur prophylaktischen oHSK für Kinderwunschpatientinnen eher kritisch betrachtet werden muss und dieses Vorgehen mit einer längeren Behandlungsdauer, erhöhten Kosten und unzufriedeneren Patientinnen, ohne signifikanten Benefit, einhergehen kann. Letztlich ergeben sich wie auch in dieser Arbeit aus jeder weiteren Untersuchung auch neue Fragestellungen, die es gilt in zukünftigen Arbeiten zu beantworten, um den allgemeinen wissenschaftlichen Konsens zu hinterfragen und zu erweitern.

5.3. Vergleich inSIGHT/Trophy - Vor- und Nachteile dieser Untersuchung?

Die entscheidenden Studien, mit denen diese Arbeit verglichen werden soll sind zum einen die 2016 erschienene, niederländische inSIGHT-Studie, veröffentlicht im Lancet und zum anderen die ebenfalls 2016 im Lancet veröffentlichte TROPHY-Studie aus England (El-Toukhy et al., 2016; Smit et al., 2016). Grund für die Studien waren, dass es nach wie vor als nicht verstanden gilt, welche Faktoren eine erfolgreiche Implantation in utero bedingen. Denn auch im „Best-Case-Szenario“ mit Selektion der besten Embryonen erreichen die Implantationsraten lediglich höchstens 66% (Pellicer & Galliano, 2016) – als dementsprechend wichtig muss die Rolle des Uterus, neben der Qualität der Embryonen, für das Implantationsgeschehen angesehen werden.

5.3.1. inSIGHT-Studie

Die erste Studie, die es im Rahmen dieser Diskussion zu vergleichen galt, war die niederländische inSIGHT-Studie um Smit und Torrance. Da sich deren Studie mit einer ganz ähnlichen Fragestellung wie diese Arbeit auseinandersetzte, interessierte ob sich die Ergebnisse der inSIGHT-Studie replizieren ließen oder sich gänzlich andere Ergebnisse

ergeben. Ein großer Vorteil der inSIGHT-Studie ist das Studiendesign. Ein prospektiver, multizentrischer und randomisiert kontrollierter Versuchsaufbau ist ohne Frage einer retrospektiven Untersuchung überlegen. Allerdings unterscheidet sich der Aufbau der inSIGHT-Studie von dieser Untersuchung, weshalb auch bei schlechterem Studien-Design ein Benefit aus den Ergebnissen dieser Arbeit zu ziehen ist. In die inSIGHT-Studie wurden lediglich Patientinnen inkludiert, mit unauffälligem TVUS. Diese wurden anschließend 1:1 zufällig in eine Hysteroskopie-/Behandlungsgruppe und eine Gruppe mit sofortigem Start der IVF-Therapie aufgeteilt. Da Patientinnen mit auffälligem TVUS aus der Studie exkludiert wurden, zielen die Ergebnisse der inSIGHT-Studie mehr auf die Beantwortung der Frage ab, ob Mikropathologien und schwer visualisierbare Pathologien wie z.B. die CE einen so großen Einfluss nehmen, dass eine prophylaktische oHSK bei ansonsten unauffälligem TVUS notwendig sein sollte. Da für diese Untersuchung keine Patientinnen auf diese Art exkludiert wurden, spiegelt unsere Studienpopulation ein normales Kinderwunschkollektiv wider. Die Ergebnisse sind somit auf einen großen Teil der Kinderwunschpatientinnen übertragbar und nicht nur eine Subpopulation.

Die hysteroskopische Prävalenz uteriner Anomalien bei unauffälligem TVUS betrug in der inSIGHT-Studie 12%. Das passt zu den Ergebnissen dieser Untersuchung, wie auch der Untersuchung von Rabbachin. Die inSIGHT-Studie kommt außerdem zu dem Ergebnis, dass prophylaktische HSKs vor dem ersten IVF- oder ICSI-Behandlungszyklus keine positiven Auswirkungen auf die Fertilität haben, sollten die Patientinnen einen unauffälligen TVUS-Befund haben. Eine HSK sollte unter diesen Umständen nur bei symptomatischen Patientinnen erfolgen. Es sei allerdings zu erwähnen, dass von den 43 Pathologien, die in der Behandlungsgruppe der inSIGHT-Studie gefunden wurden, lediglich 31 therapiert wurden. 28% der Patientinnen mit Pathologien in der Behandlungsgruppe wurden demnach nicht therapiert und reduzieren somit den therapeutischen Vergleich zur Gruppe, die vor der IVF-Behandlung nicht hysteroskopiert wurde. Auch in dieser Untersuchung konnte jedoch kein Unterschied im Outcome nach ART gezeigt werden, unabhängig davon ob die Patientinnen eine oHSK vor der 1. KWB hatten oder nicht.

5.3.2. TROPHY-Studie

Auf den ersten Blick unterscheiden sich die Trophy- und die inSIGHT-Studie in ihrem Studiendesign kaum. Sowohl die Fragestellung als auch das Ergebnis sind nahezu identisch. Resultiert aus der routinemäßigen, prophylaktischen oHSK, bei unauffälligem Ultraschallbefund, vor Beginn einer ART eine signifikant erhöhte Lebendgeburtenrate? Mit dieser Fragestellung setzte sich die Trophy-Studie auseinander. Als Ergebnis hatten 102 (29%) der Patientinnen in der oHSK-Gruppe nach ART eine Lebendgeburt und 102 (29%) der Patientinnen in der Kontrollgruppe ohne oHSK vor ART. Der für die Bewertung der

Ergebnisse entscheidende Unterschied der beiden Studien liegt jedoch in der Patientenrekrutierung. Während die inSIGHT-Studie nur Patientinnen rekrutierte, die bis dato keine Kinderwunschbehandlung hatten, wurden für die Trophy-Studie nur Patientinnen mit bereits zwischen zwei und vier misslungenen Behandlungszyklen assistierter Reproduktionstechniken rekrutiert. Damit beleuchten die Trophy- und die inSIGHT-Studie zwei gänzlich verschiedene Patientenkollektive. Während sich die Ergebnisse der inSIGHT-Studie auf einen Großteil der Patientinnen projizieren lassen, die noch am Beginn des Weges der Erfüllung Ihres Kinderwunsches stehen, besteht ein Großteil der Patientinnen der Trophy-Studie aus einem Risikokollektiv mit vermutlich prozentual deutlich erhöhtem RIF-Anteil, der laut einer Arbeit von Pirtea et al., die erst kürzlich im Fertility and Sterility erschien, im Regelfall nur bei ca. 5 % liegen dürfte (Pirtea et al., 2021). Wenn auch beide Studien zu dem gleichen Resultat kommen, dass sich die Lebendgeburtenrate durch die prophylaktische oHSK weder vor erstem noch wiederholten Kinderwunschzyklen nicht verbessern lässt (El-Toukhy et al., 2016; Smit et al., 2016), so fällt trotzdem die große Differenz in der absoluten Lebendgeburtenrate beider Studien auf. Wie bereits eingangs erwähnt scheint aus der unterschiedlichen Patientenrekrutierung in der inSIGHT-Studie, verglichen mit der TROPHY-Studie, eine absolut gesehen deutlich höhere LBR zu resultieren (57% vs. 29%).

Wenn es um das Outcome assistierter Reproduktionstechniken geht, ist die Lebendgeburtenrate, bzw. plakativ formuliert die „Baby-take-home“-Rate der entscheidende Parameter. In den prospektiven Studien wurde diese Rate direkt ermittelt. Jede Patientin, die nach der 24. Schwangerschaftswoche eine Lebendgeburt hatte, wurde telefonisch für die Studie ermittelt und in die Auswertung inkludiert. Ein Nachteil dieser Arbeit jedoch ist, dass die Lebendgeburtenrate nur indirekt ermittelt werden konnte. Die Lebendgeburtenrate ergibt sich theoretisch aus der Differenz der Graviditätsrate und der Abortrate. Ein gezieltes Follow-up, zur direkten Bestimmung der Lebendgeburtenrate, war jedoch leider in dieser retrospektiven Untersuchung nicht möglich. Frühaborte wurden im Rahmen der Nachsorge der Kinderwunschbehandlung suffizient detektiert. Inwieweit und wie häufig es aber im Verlauf der Schwangerschaft noch zu einem Spätabort kam, wurde gegebenenfalls von den Patientinnen nicht gemeldet und somit nicht dokumentiert. Der letzte Eintrag der elektronischen Patientenakte wäre in solchen Fällen die erfolgreiche Schwangerschaft, woraus sich aber nicht automatisch auf eine äquivalente Lebendgeburtenrate schließen lassen darf. Die Unterscheidung zwischen der Graviditätsrate und der Lebendgeburtenrate ist jedoch insofern von Relevanz, als dass verschiedene Einflüsse die Früh- und/oder Spätschwangerschaft beeinflussen können. So wird diskutiert, dass Cavumpathologien eher das Implantationsgeschehen behindern und somit Einfluss auf die Graviditätsrate nehmen. Faktoren, die hingegen die Abortrate erhöhen, wie zum Beispiel chromosomale Aberrationen,

Störungen der Blutgerinnung oder auch Adenomyose, behindern weniger die Implantation, verringern dennoch die Lebendgeburtenrate. Daher ist es interessant, dass das Abortrisiko in dieser Untersuchung von der Durchführung einer prophylaktischen oHSK beeinflusst zu sein scheint. Das Risiko für einen Abort war in dieser Untersuchung bei Patientinnen ohne prophylaktische oHSK, verglichen mit Patientinnen mit oHSK, doppelt so hoch (20,5% vs. 9,5%) und dieser Unterschied ist auch statistisch hochsignifikant.

In der TROPHY-Studie hatten 44% der inkludierten Patientinnen bereits in der Historie eine durchgeführte Hysteroskopie, die bis zu zwei Monate vor Start der Studie gewesen sein durfte. Da für die verschiedenen intrauterinen Pathologien unterschiedlich starke Einflüsse auf die weibliche Fertilität bekannt sind, wirft das die Frage aus, inwiefern ein Kollektiv ohne bereits vorherige Hysteroskopie mit ggf. Korrektur von der oHSK mehr profitiert hätten. Da in dieser Untersuchung jedoch sogar die Patientinnen mit auffälligem TVUS in aller Regel auch in der oHSK-Gruppe waren und kein statistischer Einfluss auf die Graviditätsrate feststellbar war, schmälert das die Ergebnisse der TROPHY-Studie nur geringfügig.

In diesem Kollektiv wurden 33,6% der Patientinnen nach prophylaktischer oHSK schwanger. Geht man davon aus, dass die LBR entsprechend niedriger ausfällt, ähnelt dieses Ergebnis deutlich mehr dem Ergebnis der TROPHY-Studie, obwohl es von der Patientenrekrutierung her eher der inSIGHT-Studie ähneln müsste, da auch dieses Kollektiv vor dem ersten Zyklus untersucht wurde. Die Tatsache, dass Patientinnen über 38 Jahre und mit BMI >35 exkludiert wurden, und auch Patienten unter 38 nur inkludiert wurden, wenn in vorherigen Zyklen mindestens 8 Eizellen punktiert werden konnten, revidiert diese Tatsache jedoch, da die TROPHY- und inSIGHT-Studien, anders als diese Untersuchung, kein durchschnittliches Kinderwunschkollektiv widerspiegeln, sondern eine experimentelle Kohorte.

Zusammenfassend lässt sich damit sagen, dass auch diese retrospektive Untersuchung mit anderem Studiendesign als die beiden prospektiven Vergleichsstudien zu demselben Ergebnis

kommt – routinemäßige office-Hysteroskopien lohnen sich in der Kinderwunschbehandlung nicht und sollten nur mit gezielter Fragestellung indiziert werden bzw. frustranen Behandlungsverläufen vorbehalten sein. Inwieweit die spezifische Korrektur einzelner Pathologien für die Erfüllung des individuellen Kinderwunsches doch relevant sein könnte, gilt es in zukünftigen Untersuchungen herauszufinden.

6. Literaturverzeichnis

Abdalla, H., & Thum, M. Y. (2004). An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve: *Human Reproduction*.

<https://doi.org/10.1093/humrep/deh141> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Abrao, M. S., Muzii, L., & Marana, R. (2013). Anatomical causes of female infertility and their management: *International Journal of Gynecology and Obstetrics*.

<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.09.008> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Agostini, A., Cravello, L., Bretelle, F., Shojai, R., Roger, V., & Blanc, B. (2002). Risk of uterine perforation during hysteroscopic surgery: *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*.

[https://doi.org/10.1016/S1074-3804\(05\)60401-X](https://doi.org/10.1016/S1074-3804(05)60401-X) (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Angioli, R., De Cicco Nardone, C., Plotti, F., Cafà, E. V., Dugo, N., Damiani, P., ...

Terranova, C. (2014). Use of Music to Reduce Anxiety during Office Hysteroscopy: Prospective Randomized Trial: *Journal of Minimally Invasive Gynecology*.

<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2013.07.020> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Aslam, M., Ijaz, L., Tariq, S., Shafqat, K., Meher-Un-Nisa, Ashraf, R., & Kazmi, T. (2007). Comparison of transvaginal sonography and saline contrast sonohysterography in women with abnormal uterine bleeding: correlation with hysteroscopy and histopathology: *International Journal of Health Sciences*.

Babacan, A., Gun, I., Kizilaslan, C., Ozden, O., Muhcu, M., Mungen, E., & Atay, V. (2014). Comparison of transvaginal ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of uterine pathologies: *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*.

Bakas, P., Hassiakos, D., Grigoriadis, C., Vlahos, N., Liapis, A., & Gregoriou, O. (2014). Role of hysteroscopy prior to assisted reproduction techniques: *Journal of Minimally Invasive Gynecology*.

<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2013.07.023> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Bellver, J., Pellicer, A., García-Velasco, J. A., Ballesteros, A., Remohí, J., & Meseguer, M. (2013). Obesity reduces uterine receptivity: Clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors: *Fertility and Sterility*.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.001> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Bosteels, J., Kasius, J., Weyers, S., Broekmans, F. J., Mol, B. W. J., & D'Hooghe, T. M. (2013a). Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities: Cochrane Database of Systematic Reviews.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009461.pub2> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Bosteels, J., Kasius, J., Weyers, S., Broekmans, F. J., Mol, B. W. J., & D'Hooghe, T. M. (2013b). Treating suspected uterine cavity abnormalities by hysteroscopy to improve reproductive outcome in women with unexplained infertility or prior to IUI, IVF, or ICSI: Gynecological Surgery.

<https://doi.org/10.1007/s10397-013-0798-0> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Carneiro, M. M. (2014). What Is the Role of Hysteroscopic Surgery in the Management of Female Infertility? A Review of the Literature: Surgery Research and Practice.

<https://doi.org/10.1155/2014/105412> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Carp, H., Dolitzky, M., & Inbal, A. (2003). Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia: Journal of Thrombosis and Haemostasis.

<https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00066.x> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Carp, Howard, Feldman, B., Oelsner, G., & Schiff, E. (2004). Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage: Fertility and Sterility.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.09.059> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Chavarro, J. E., Ehrlich, S., Colaci, D. S., Wright, D. L., Toth, T. L., Petrozza, J. C., & Hauser, R. (2012). Body mass index and short-term weight change in relation to treatment outcomes in women undergoing assisted reproduction: Fertility and Sterility.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.04.012> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Cicinelli, E., Matteo, M., Tinelli, R., Lepera, A., Alfonso, R., Indraccolo, U., ... Resta, L. (2015). Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy: Human Reproduction, 30(2), 323–330.

<https://doi.org/10.1093/humrep/deu292> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Committee opinion no. 589: Female age-related fertility decline. (2014): Obstetrics and Gynecology.

<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000444440.96486.61> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Crawford, N. M., & Steiner, A. Z. (2015). Age-related infertility: Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.

<https://doi.org/10.1016/j.ogc.2014.09.005> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Deutsches IVF-Register. (2016). Jahrbuch 2015 DIR: Journal Für Reproduktionsmedizin Und Endokrinologie.

Dewailly, D., Gronier, H., Poncelet, E., Robin, G., Leroy, M., Pigny, P., ... Catteau-Jonard, S. (2011). Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): Revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries: Human Reproduction.

<https://doi.org/10.1093/humrep/der297> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Di Spiezio Sardo, A., Di Carlo, C., Minozzi, S., Spinelli, M., Pistotti, V., Alviggi, C., ... Bifulco, G. (2016). Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: A systematic review and meta-analysis: Human Reproduction Update, 22(4).

<https://doi.org/10.1093/humupd/dmw008> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Donnez, J., & Jadoul, P. (2002). What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate?: Human Reproduction.

<https://doi.org/10.1093/humrep/17.6.1424> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

El-Toukhy, T., Campo, R., Khalaf, Y., Tabanelli, C., Gianaroli, L., Gordts, S. S., ... Coomarasamy, A. (2016). Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial: The Lancet, 387(10038), 2614–2621.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00258-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00258-0) (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Elsetohy, K. A. A. A., Askalany, A. H., Hassan, M., & Dawood, Z. (2015). Routine office hysteroscopy prior to ICSI vs. ICSI alone in patients with normal transvaginal ultrasound: a randomized controlled trial: Archives of Gynecology and Obstetrics, 291(1).

<https://doi.org/10.1007/s00404-014-3397-z> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Ergin, E. G., Çalışkan, E., Yalçinkaya, E., Öztel, Z., Çökelez, K., Özay, A., & Özörnek, H. M. (2014). Frequency of embryo multinucleation detected by time-lapse system and its impact on pregnancy outcome: Fertility and Sterility.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.030> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Fatemi, H. M., Kasius, J. C., Timmermans, A., Van Disseldorp, J., Fauser, B. C., Devroey, P., & Broekmans, F. J. (2010). Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization: *Human Reproduction*.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deq150> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Fresenius, M., Heck, M., & Busch, C. (2017). TUR-Syndrom In: *Repetitorium Anästhesiologie*.
https://doi.org/10.1007/978-3-662-46829-6_57 (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Gross, P., Reimann, D., Henschkowski, J., & Damian, M. (2001). Treatment of severe hyponatremia: conventional and novel aspects: *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*.

Gruszka, M., Wilczyński, J., & Nowakowska, D. (2012). [Prevalence of uterine malformations and their impact on fertility]: *Ginekologia Polska*.

Hafner, L. M. (2015). Pathogenesis of fallopian tube damage caused by Chlamydia trachomatis infections: *Contraception*.
<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.01.004> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Hurst, B. S. (2014). Uterine fibroids. In *Ultrasound Imaging in Reproductive Medicine: Advances in Infertility Work-Up, Treatment, and Art*.
https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9182-8_10 (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Istre, O. (2009). Managing bleeding, fluid absorption and uterine perforation athysteroscopy.: *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*.
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2009.03.003> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Jokela, M., Elovainio, M., & Kivimäki, M. (2008). Lower fertility associated with obesity and underweight: The US National Longitudinal Survey of Youth: *American Journal of Clinical Nutrition*.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/88.4.886> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Kelekci, S., Kaya, E., Alan, M., Alan, Y., Bilge, U., & Mollamahmutoglu, L. (2005). Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography, and office hysteroscopy in reproductive-aged women with or without abnormal uterine bleeding: *Fertility and Sterility*.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.03.036> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Keyhan, S., & Munro, M. G. (2014). Office Diagnostic and Operative Hysteroscopy Using Local Anesthesia Only: An Analysis of Patient Reported Pain and Other Procedural Outcomes: *Journal of Minimally Invasive Gynecology*.

<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2014.03.006> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Lindemann, H. J. (1973). Historical aspects of hysteroscopy: *Fertility and Sterility*.

[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)39559-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)39559-0) (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Lorusso, F., Ceci, O., Bettocchi, S., Lamanna, G., Costantino, A., Serrati, G., & Depalo, R. (2008). Office hysteroscopy in an in vitro fertilization program: *Gynecological Endocrinology*.

<https://doi.org/10.1080/09513590802246232> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Maheshwari, A., Hamilton, M., & Bhattacharya, S. (2008). Effect of female age on the diagnostic categories of infertility: *Human Reproduction*.

<https://doi.org/10.1093/humrep/dem431> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Munro, M. G. (2001). Dysfunctional uterine bleeding: Advances in diagnosis and treatment: *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*.

<https://doi.org/10.1097/00001703-200110000-00006> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Munro, M. G. (2010). Complications of hysteroscopic and uterine resectoscopic surgery: *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*.

<https://doi.org/10.1016/j.ogc.2010.05.006> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Munro, M. G. (2019). Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity: *Fertility and Sterility*.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.008> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Munro, M. G., & Brooks, P. G. (2010). Use of local anesthesia for office diagnostic and operative hysteroscopy: *Journal of Minimally Invasive Gynecology*.

<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2010.07.009> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

N., R., V., U., P., D., M., C., H., T., & M., D. B. (2017). Is diagnostic hysteroscopy more useful than transvaginal ultrasound prior to IVF?: *Human Reproduction*.

Nieuwenhuis, L. L., Hermans, F. J. R., Bij de Vaate, A. J. M., Leeftang, M. M. G., Brölmann, H. A. M., Hehenkamp, W. J. K., ... Huirne, J. A. F. (2017). Three-dimensional saline infusion sonography compared to two-dimensional saline infusion sonography for the diagnosis of focal intracavitary lesions: Cochrane Database of Systematic Reviews.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011126.pub2> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Oppelt, P. G., & Beckmann, M. W. (2001). Risikofaktoren und -beurteilung in der menopause: Geburtshilfe Und Frauenheilkunde.

<https://doi.org/10.1055/s-2001-14150> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Paulo, A. A. S., Solheiro, M. H. R., & Paulo, C. O. S. (2015). Is pain better tolerated with mini-hysteroscopy than with conventional device? A systematic review and meta-analysis: Hysteroscopy scope size and pain: Archives of Gynecology and Obstetrics.

<https://doi.org/10.1007/s00404-015-3731-0> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Paulo, A. A. S., Solheiro, M. H. R., Paulo, C. O. S., & Afreixo, V. M. A. (2016). What proportion of women refers moderate to severe pain during office hysteroscopy with a mini hysteroscope? A systematic review and meta-analysis: Archives of Gynecology and Obstetrics.

<https://doi.org/10.1007/s00404-015-3836-5> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Pellicer, A., & Galliano, D. (2016). Hysteroscopy before IVF: can it improve outcomes?: The Lancet, 387(10038), 2578–2579.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00549-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00549-3) (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Piette, C., De Mouzon, J., Bachelot, A., & Spira, A. (1990). In-vitro fertilization: Influence of women's age on pregnancy rates: Human Reproduction.

<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137041> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Pirtea, P., De Ziegler, D., Tao, X., Sun, L., Zhan, Y., Ayoubi, J. M., ... Scott, R. T. (2021). Rate of true recurrent implantation failure is low: results of three successive frozen euploid single embryo transfers: Fertility and Sterility.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.07.002> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen oder Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion, umschriebene Fortschreibung 2022. (2022): Deutsches Ärzteblatt Online.

https://doi.org/10.3238/arztebl.2022.rili_assreproduktion_2022 (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Romani, F., Guido, M., Morciano, A., Martinez, D., Gaglione, R., Lanzone, A., & Selvaggi, L. (2013). The use of different size-hysteroscope in office hysteroscopy: Our experience: Archives of Gynecology and Obstetrics.

<https://doi.org/10.1007/s00404-013-2932-7> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Rubio, I., Kuhlmann, R., Agerholm, I., Kirk, J., Herrero, J., Escribá, M. J., ... Meseguer, M. (2012). Limited implantation success of direct-cleaved human zygotes: A time-lapse study: Fertility and Sterility.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1135> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Russell, J. B. (1988). History and development of hysteroscopy: Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.

Sanders, B. (2006). Uterine factors and infertility: J Reprod Med.

Serocki, G., Hanss, R., Bauer, M., Scholz, J., & Bein, B. (2009). Das gynäkologische "TUR-Syndrom.": Der Anaesthesist.

<https://doi.org/10.1007/s00101-008-1446-3> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Seshadri, S., El-Toukhy, T., Douiri, A., Jayaprakasan, K., & Khalaf, Y. (2015). Diagnostic accuracy of saline infusion sonography in the evaluation of uterine cavity abnormalities prior to assisted reproductive techniques: A systematic review and meta-analyses: Human Reproduction Update.

<https://doi.org/10.1093/humupd/dmu057> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Smit, J. G., Kasius, J. C., Eijkemans, M. J. C., Koks, C. A. M., van Golde, R., Nap, A. W., ... Torrance, H. L. (2016). Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial: The Lancet, 387(10038), 2622–2629.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00231-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00231-2) (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Somigliana, E., Paffoni, A., Busnelli, A., Filippi, F., Pagliardini, L., Vigano, P., & Vercellini, P. (2016). Age-related infertility and unexplained infertility: An intricate clinical dilemma: *Human Reproduction*.

<https://doi.org/10.1093/humrep/dew066> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Strowitzki, T. (2000). Indikationsbereiche IVF vs. ICSI: *Gynakologe*.

<https://doi.org/10.1007/s001290050639> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Surrey, E. S., Katz-Jaffe, M., Surrey, R. L., Small, A. S., Gustofson, R. L., & Schoolcraft, W. B. (2018). Arcuate uterus: is there an impact on in vitro fertilization outcomes after euploid embryo transfer?: *Fertility and Sterility*.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.12.001> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Tavmergen, E. (2010). Surgery before ART: Can we improve pregnancy outcomes: *Journal Fur Reproduktionsmedizin Und Endokrinologie*.

Török, P. (2014). [Use of hysteroscopy at the office in gynaecological practice]: *Orvosi Hetilap*.

<https://doi.org/10.1556/OH.2014.29962> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Török, P., & Major, T. (2012). Accuracy of Assessment of Tubal Patency With Selective Pertubation at Office Hysteroscopy Compared With Laparoscopy in Infertile Women: *Journal of Minimally Invasive Gynecology*.

<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2012.03.016> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Tsankova, M., Nalbanski, B., Borisov, I., & Borisov, S. (2000). [A comparative study between hysterosalpingography and laparoscopy in evaluating female infertility]: *Akush Ginekol (Sofia)*.

Valle, R. F. (2007). Development of hysteroscopy: From a dream to a reality, and its linkage to the present and future: *Journal of Minimally Invasive Gynecology*.

<https://doi.org/10.1016/j.jmig.2007.03.002> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

WHO. (2017). WHO | Mean Body Mass Index (BMI).

<https://doi.org/10.4324/9781315179834> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

Yakin, K., Balaban, B., & Urman, B. (2005). Impact of the presence of one or more multinucleated blastomeres on the developmental potential of the embryo to the blastocyst stage: Fertility and Sterility.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.08.016> (Zuletzt abgerufen am 12.11.2022)

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Diagramm 1: Histogramm - Eizellenverteilung der Studienpopulation	20
Diagramm 2: Kreisdiagramm - Anzahl der transferierten Embryonen	21
Diagramm 3: Histogramm – Altersverteilung	22
Diagramm 4: Histogramm – BMI	24
Diagramm 5: Säulendiagramm – Uterusformationen	25
Diagramm 6: Kreisdiagramm - Pathologien detektiert in HSK	26
Diagramm 7: Kreisdiagramm - Pathologien detektiert im TVUS	27

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: oHSK vor 1. KWB	17
Tabelle 2: Kollektivverteilung nach Behandlungsverfahren	18
Tabelle 3: Männliche Fertilität	18
Tabelle 4: Weibliche Fertilität	19
Tabelle 5: Deskriptive Statistik – Eizellen	19
Tabelle 6: Anzahl transferierter Embryonen	20
Tabelle 7: Deskriptive Statistik – Alter	22
Tabelle 8: Deskriptive Statistik – BMI	23
Tabelle 9: Uterusformationen	24
Tabelle 10: Pathologien detektiert in HSK Tabelle 11: Pathologien detektiert im TVUS	26
Tabelle 12: Indirekte Überprüfung der Tubendurchgängigkeit	27
Tabelle 13: Gravidität (1. Zyklus)	28
Tabelle 14: Abortrate der schwangeren Patientinnen	28
Tabelle 15: Anzahl intakter Schwangerschaften	28
Tabelle 16: Deskriptive Statistik - AMH/FSH	29
Tabelle 17: Deskriptiver Gruppenvergleich - Alter	31
Tabelle 18: Deskriptiver Gruppenvergleich - BMI	32
Tabelle 19: Tests auf Normalverteilung	32
Tabelle 20: Mann-Whitney-U: Alter/BMI/männliche und weibliche Fertilität/ Uterus-formation /Pathologien-HSK – Gruppenvariable: oHSK vor 1. KWB Ja/Nein	33
Tabelle 21: Mann-Whitney-U: Pathologien-TVUS/Tubendurchgängigkeit/Verfahren/ Eizellen/Embryonen/AMH/FSH – Gruppenvariable: oHSK vor 1. KWB Ja/Nein	33
Tabelle 22: Gegenüberstellung Alter und Gravidität	34
Tabelle 23: Statistischer Zusammenhang zwischen Alter und Gravidität	34
Tabelle 24: Punktbiseriale Korrelation zwischen BMI und Gravidität	35
Tabelle 25: Korrelation zwischen BMI und der Anzahl intakter Schwangerschaften	35
Tabelle 26: Gegenüberstellung männlicher Fertilität und Gravidität	35
Tabelle 27: Statistischer Zusammenhang zwischen männlicher Fertilität und Gravidität	36
Tabelle 28: Gegenüberstellung weiblicher Fertilität und Gravidität	36
Tabelle 29: Statistischer Zusammenhang zwischen weiblicher Fertilität und Gravidität	36
Tabelle 30: Modellsignifikanz und Erklärungskraft des Modells: Uterusformation	37
Tabelle 31: Zusammenhang zwischen Uterusformation und Gravidität	37
Tabelle 32: Gegenüberstellung detektierter Pathologien in einer HSK/TVUS und Gravidität	38
Tabelle 33: Statistischer Zusammenhang zwischen Pathologie-HSK und Gravidität	38
Tabelle 34: Statistischer Zusammenhang zwischen Pathologie-TVUS und Gravidität	38
Tabelle 35: Gegenüberstellung Tubendurchgängigkeit und Gravidität	39
Tabelle 36: Statistischer Zusammenhang zwischen Tubendurchgängigkeit und Gravidität	39
Tabelle 37: Gegenüberstellung Verfahren und Gravidität	40
Tabelle 38: Statistischer Zusammenhang zwischen Verfahren und Gravidität	40
Tabelle 39: Modellsignifikanz und Erklärungskraft des Modells: Eizellen, Embryonen, Embryoscope	41
Tabelle 40: Zusammenhang zwischen Eizellen, Embryonen, Embryoscope und Gravidität	41
Tabelle 41: Korrelation zwischen Gravidität und AMH	41
Tabelle 42: Korrelation zwischen Gravidität und FSH	41
Tabelle 43: Gegenüberstellung Alter und Abortrate	42
Tabelle 44: Statistischer Zusammenhang zwischen Alter und Abortrate	42

Tabelle 45: Punktbiseriale Korrelation zwischen BMI und Abortrate	42
Tabelle 46: Gegenüberstellung männlicher Fertilität und Abortrate	43
Tabelle 47: Statistischer Zusammenhang zwischen männlicher Fertilität und Abortrate	43
Tabelle 48: Gegenüberstellung weiblicher Fertilität und Abortrate	43
Tabelle 49: Statistischer Zusammenhang zwischen weiblicher Fertilität und Abortrate	43
Tabelle 50: Modellsignifikanz und Erklärungskraft des Modells: Uterusformation	44
Tabelle 51: Zusammenhang zwischen Uterusformation und Abortrate	44
Tabelle 52: Gegenüberstellung detektierter Pathologien in einer HSK/TVUS und Abortrate	45
Tabelle 53: Statistischer Zusammenhang zwischen Pathologie-HSK und Abortrate	45
Tabelle 54: Statistischer Zusammenhang zwischen Pathologie-TVUS und Abortrate	46
Tabelle 55: Gegenüberstellung Tubendurchgängigkeit und Abortrate	46
Tabelle 56: Statistischer Zusammenhang zwischen Tubendurchgängigkeit und Gravidität	46
Tabelle 57: Gegenüberstellung Verfahren und Abortrate	47
Tabelle 58: Statistischer Zusammenhang zwischen Verfahren und Abortrate	47
Tabelle 59: Modellsignifikanz und Erklärungskraft des Modells: Eizellen, Embryonen, Embryoscope	47
Tabelle 60: Zusammenhang zwischen Eizellen, Embryonen, Embryoscope und Abortrate	47
Tabelle 61: Punktbiseriale Korrelation zwischen Abort und AMH	48
Tabelle 62: Punktbiseriale Korrelation zwischen Abort und FSH	48
Tabelle 63: Spearman-Rho-Korrelation zwischen dem Alter und der Anzahl punktierter Eizellen	49
Tabelle 64: Spearman-Rho-Korrelation zwischen Alter und Anzahl transferierter Embryos	49
Tabelle 65: Spearman-Rho-Korrelation zwischen Alter und AMH	50
Tabelle 66: Spearman-Rho-Korrelation zwischen Alter und FSH	50
Tabelle 67: Spearman-Rho-Korrelation zwischen Anzahl punktierter Eizellen und transferierter Embryonen	50
Tabelle 68: Gegenüberstellung Männliche Fertilität und Wahl des Verfahrens	51
Tabelle 69: Statistischer Zusammenhang zwischen männlicher Fertilität und der Wahl des Verfahrens	51
Tabelle 70: Punktbiseriale Korrelation zwischen BMI und Anzahl punktierter Eizellen	51
Tabelle 71: Gegenüberstellung Pathologien HSK/TVUS und Tubendurchgängigkeit	52
Tabelle 72: Gegenüberstellung prophylaktische oHSK und Gravidität	53
Tabelle 73: Statistischer Zusammenhang zwischen HSK vor 1. KWB und Gravidität	53
Tabelle 74: Modellsignifikanz und Erklärungskraft des Modells ohne prophylaktische oHSK	53
Tabelle 75: Logistisches Gesamtmodell: Einfluss aller Kofaktoren auf die Gravidität bei Patientinnen ohne prophylaktische oHSK	54
Tabelle 76: Modellsignifikanz und Erklärungskraft des Modells	54
Tabelle 77: Logistisches Gesamtmodell: Einfluss aller Kofaktoren auf die Gravidität bei Patientinnen mit prophylaktischer oHSK	55
Tabelle 78: Gegenüberstellung HSK vor 1. KWB und Abort	55
Tabelle 79: Statistischer Zusammenhang zwischen prophylaktischer oHSK	56
Tabelle 80: Logistisches Gesamtmodell: Einfluss aller Kofaktoren auf die Abortrate bei Patientinnen ohne prophylaktische oHSK	56
Tabelle 81: Logistisches Gesamtmodell: Einfluss aller Kofaktoren auf die Abortrate bei Patientinnen mit prophylaktischer oHSK	57