

Aus der Frauenklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Achim Wöckel

**Auswirkungen von Endometriose und ihrer vollständigen Resektion
auf die Embryonenqualität**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Theresa Veronika Wallner
aus Reichertshofen

Würzburg, Juli 2023

Referent: Prof. Dr. med. Achim Wöckel

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Manfred Alsheimer

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.01.2024

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Grundlagen der Endometriose.....	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Epidemiologie	2
1.1.3	Pathogenese	3
1.1.4	Klinik	5
1.1.5	Diagnostik	6
1.1.6	Klassifikation	10
1.1.7	Therapie	13
1.2	Endometriose und Sterilität	16
1.2.1	Tube und Ovar	17
1.2.2	Embryo.....	22
1.2.3	Uterus und Endometrium.....	23
1.3	Fragestellung	25
2	Material und Methoden.....	29
2.1	Ethikvotum	29
2.2	Kurzbeschreibung der Studie	29
2.3	Auswahl des Probandenkollektivs.....	29
2.4	Ablauf von IVF und ICSI und Generierung der Embryonendaten	30
2.4.1	Kontrollierte ovarielle Stimulation und Follikelpunktion	30
2.4.2	IVF/ICSI und Embryokultivierung	30
2.4.3	Embryonen-Monitoring und Annotation	31
2.4.4	Embryotransfer	33
2.4.5	Feststellung der Schwangerschaft.....	34

2.5	Endometriose-Resektion	34
2.6	Statistische Analyse.....	35
3	Ergebnisse	36
3.1	Charakteristika und klinische Daten des Probandenkollektivs	36
3.2	Unterschiede im KIDScore™ bei Embryonen von Patientinnen mit und ohne Endometriose	38
3.2.1	Anwendung des KIDScores™ D3	38
3.2.2	Anwendung des KIDScores™ D5	39
3.3	Unterschiede im KIDScore™ bei Embryonen von Patientinnen mit vollständig resezierter und nicht resezierter Endometriose.....	40
3.3.1	Anwendung des KIDScores™ D3	41
3.3.2	Anwendung des KIDScores™ D5	42
3.4	Einfluss von Endometriose auf Schwangerschafts- und Abortraten	43
3.4.1	Einfluss von Endometriose auf die Schwangerschaftsrate	44
3.4.2	Einfluss von Endometriose auf die Abortrate	46
3.5	Fallserie: Veränderung des KIDScores™ bei vollständiger Resektion der Endometriose im Verlauf der IVF-/ICSI-Behandlungen	48
3.5.1	Beschreibung der Fälle	48
3.5.2	Ergebnisse der Fallserie	50
4	Diskussion.....	52
4.1	Diskussion der Methodik.....	52
4.1.1	Auswahl des Probandenkollektivs und Studiendesign	52
4.1.2	KIDScore™ als Maß für die Embryonenqualität	53
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	57
4.2.1	Einfluss von Endometriose auf die Embryonenqualität	57
4.2.2	Einfluss von vollständiger Resektion der Endometriose auf die Embryonenqualität.....	64

4.2.3	Einfluss von Endometriose auf Schwangerschafts- und Abortraten.....	67
4.2.4	Einfluss einer im Verlauf der IVF-/ICSI-Behandlungen erfolgenden vollständigen Endometriose-Resektion auf die Embryonenqualität.....	69
5	Zusammenfassung.....	72
6	Literaturverzeichnis	73

Appendix

I	Abkürzungsverzeichnis
II	Abbildungsverzeichnis
III	Tabellenverzeichnis
IV	Danksagung
V	Lebenslauf
VI	Eigene Veröffentlichungen

1 Einleitung

1.1 Grundlagen der Endometriose

1.1.1 Definition

Endometriose ist eine gutartige gynäkologische Erkrankung, bei der sich funktionsfähige Endometriumschleimhaut ektop, also außerhalb der Gebärmutterhöhle ansiedelt und eine chronische Entzündungsreaktion hervorruft. Nachfolgend kann diese mit Verwachsungen und Narbenbildung einhergehen (Giudice und Kao, 2004). Die Endometriose äußert sich vorwiegend in Schmerzen und eingeschränkter Fertilität (Hickey et al., 2014). Obwohl sie als östrogenabhängige Krankheit (Giudice und Kao, 2004) hauptsächlich Frauen im reproduktiven Alter betrifft (Eisenberg et al., 2018), wurde auch ein Auftreten vor der Menarche bereits histologisch dokumentiert (Ebert et al., 2009). Nur 2 bis 5 Prozent der betroffenen Frauen werden postmenopausal diagnostiziert, wobei häufig eine erhöhte endogene Östrogenaktivität oder eine exogene Östrogenzufuhr im Rahmen einer Hormonersatztherapie zugrunde liegen (Oxholm et al., 2007, Punnonen et al., 1980).

In der deutschsprachigen Literatur werden standortbezogen drei Erscheinungsformen der Endometriose unterschieden: Die „Endometriosis genitalis interna“ mit Befall der Gebärmtermuskulatur (Adenomyosis uteri), die „Endometriosis genitalis externa“ mit Herden innerhalb des übrigen inneren weiblichen Genitaltrakts in Gebärmutterbändern, Tuben, Ovarien und Douglas-Raum und die „Endometriosis extragenitalis“ mit Herden in beispielsweise Darm, Harnblase, Ureter, Vagina, Bauchnabel und Lunge (Halis et al., 2010). International erfolgt die Einteilung in peritoneale Endometriose, ovarielle Endometriose mit Bildung von blutgefüllten Zysten – sogenannten Endometriomen – in den Eierstöcken und tief infiltrierende Endometriose (TIE) mit dem Eindringen von Herden unter die Peritonealoberfläche und Infiltration der Muskelschichten umliegender Beckenorgane (Ashrafi et al., 2019, Hickey et al., 2014, Kennedy et al., 2005). Die Adenomyosis uteri wird hierbei meist als eigene Entität gesehen (Olive und Schwartz, 1993).

Wenngleich zu den benignen Erkrankungen zählend, können sich auf dem Boden einer Endometriose in seltenen Fällen Malignome, am häufigsten Ovarialkarzinome des klarzelligen oder endometrioiden Typs, entwickeln (Kvaskoff et al., 2021, Kim et al.,

2014). Kvaskoff et al. (2021) errechneten in ihrer Metaanalyse ein für Endometriose-Patientinnen 1,9-fach erhöhtes Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Aufgrund des insgesamt sehr geringen Lebenszeitriskos von 1,3 Prozent ist ein routinemäßiges Screening auf Ovarialkarzinom bei Frauen mit Endometriose jedoch nicht empfohlen. Auch zu weiteren genitalen wie extragenitalen Tumorentitäten besteht eine Assoziation, deren klinische Bedeutung aber noch weitgehend unklar ist (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe et al., 09/2020).

Endometriose hat einen Einfluss auf das physische, psychische und soziale Wohlbefinden (Kennedy et al., 2005). Nnoaham et al. (2011) fanden unter Einsatz eines validierten Fragebogens, der die Lebensqualität aus der subjektiven Wahrnehmung der Probanden erfasste, signifikant schlechtere Werte bei Patientinnen mit Endometriose, korrelierend mit der Schwere der Erkrankung und dem Vorhandensein von Beckenschmerzen. Pro symptomatischer Patientin ergeben sich jährlich hohe Kosten durch Behandlung und Arbeitsausfall. Die ökonomischen Auswirkungen von Endometriose sind deshalb vergleichbar mit denen anderer chronischer Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder Diabetes mellitus (Simoens et al., 2012).

1.1.2 Epidemiologie

In Deutschland liegt die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr bei etwa 40.000 (Mechsner, 2022). Die Endometriose ist somit die nach den Myomen zweithäufigste gutartige Erkrankung der Frau (Halis et al., 2010).

Schätzungen zur Prävalenz weisen je nach Studienpopulation eine große Bandbreite auf. Klinische Studien gehen von Raten zwischen 6 und 11 Prozent aus, jedoch sind diese Studien durch die Auswahl von Hochrisikopatientinnen, die sich gynäkologisch indiziert einer Laparoskopie (LSK) unterzogen haben, begrenzt aussagekräftig (Eskenazi und Warner, 1997). Prävalenzschätzungen auf der Grundlage bevölkerungsbezogener Daten ergeben Raten von nur etwa 1 bis 1,5 Prozent (Eisenberg et al., 2018, Abbas et al., 2012, Ballard et al., 2008), allerdings kann das Fehlen der Erkrankung bei denjenigen nicht bestätigt werden, die symptomfrei sind beziehungsweise nicht laparoskopiert wurden (Eskenazi und Warner, 1997). Die Prävalenz von Endometriose bei Frauen mit chronischen Unterbauchschmerzen beträgt etwa 30 Prozent (Vercellini et al., 1989), bei Frauen mit Sterilität etwa 50 Prozent (Meuleman et al., 2009).

1.1.3 Pathogenese

Obwohl die Endometriose bereits im Jahr 1860 erstbeschrieben wurde (Rokitansky, 1860), sind die Mechanismen zur Entstehung dieses Krankheitsbildes bis heute nicht abschließend geklärt. Folgende Theorien werden als Ursachen diskutiert:

Die Transplantationstheorie, formuliert von Sampson (1927), geht davon aus, dass Endometriumgewebe durch retrograde Menstruation über die Eileiter in die Bauchhöhle gelangt und dort nach Anheften an das Peritoneum proliferiert. Gestützt wird diese Hypothese dadurch, dass in Frauen mit Endometriose im Vergleich zu Frauen ohne Endometriose ein höheres Volumen an refluxiertem Menstrualblut und endometrialem Gewebe nachgewiesen werden konnte (Halme et al., 1984). Darüber hinaus zeigte D'Hooghe (1997) im Tiermodell, dass Paviane mit einer durch Zervixverschluss künstlich herbeigeführten retrograden Menstruation weitaus häufiger eine Endometriose entwickelten als Tiere ohne Zervixverschluss. Die Transplantationstheorie bietet trotzdem keine alleinige Erklärung für die Entstehung von Endometriose, da bei gesunden Frauen 50 Prozent der Kontraktionen in den späten Phasen der Menstruation eine zervikofundale, also retrograde Richtung aufweisen und die retrograde Menstruation somit auch physiologisch auftritt (Leyendecker et al., 1996).

Die Zölom-Metaplasietheorie nach Meyer (1919) besagt, dass sich aus den undifferenzierten embryonalen Zellen des Zölomepithels, das die gesamte Abdominal- und Thorakalhöhle auskleidet, neben Peritonealzellen auch metaplastische endometriumähnliche Zellen entwickeln können. Verantwortlich hierfür sollen beispielsweise hormonelle oder inflammatorische Stimuli sein.

Transplantations- und Zölom-Metaplasietheorie werden vereint durch die sogenannte Induktionstheorie nach Levander und Normann (1955). Ihr liegt zugrunde, dass das während der Menstruation refluxierte Endometrium Substanzen produziert, die undifferenziertes Mesenchym zur Bildung von Endometrioseläsionen veranlassen (Olive und Schwartz, 1993). Der Nachweis von endometrialen Drüsen, angrenzend an Areale mit subkutanen Ablagerungen von denaturiertem Endometrium, unterstützt diese Theorie (Merrill, 1966).

Leyendecker et al. (1998) sind die Begründer des sogenannten Archimetra-Konzepts, wobei die Archimetra die Einheit aus Endometrium und Stratum subvasculare des Myometriums bezeichnet. Ursächlich für Endometriose ist diesem Konzept zufolge die

Überaktivierung archimetraler Funktionen, zu denen die Proliferation und Differenzierung des Endometriums sowie die uterine Peristaltik für den gerichteten Spermientransport zählen. Weiterentwickelt wurde das Konzept zur Tissue-Injury-and-Repair-Theorie, die sich auf durch uterine Hyperperistaltik verursachte Mikrotraumen des basalen Endometriums stützt. Sich hierdurch lösende endometriale Zellen dislozieren in die Peritonealhöhle oder das Myometrium, induzieren Reparaturmechanismen und führen zur Freisetzung lokaler Östrogene, die die Dysperistaltik weiter verstärken. Ein Circulus vitiosus ist die Folge (Leyendecker et al., 2009).

Ein fünftes Konstrukt beruht auf der lymphatischen und vaskulären Metastasierung von endometrialen Zellen in verschiedene Gewebe des Körpers (Halban, 1925). Hierdurch ließe sich erklären, weshalb Endometrioseherde vereinzelt auch in weit entfernten Gebieten wie Lunge oder Retroperitonealraum auftreten (Seli et al., 2003).

Eine allumfassende Erklärung für das Entstehen von Endometriose kann keine der genannten Theorien liefern. Vielmehr bedingt wohl ein Zusammenspiel verschiedener Prozesse die Erkrankung, wobei vor diesem Hintergrund auch auf die wahrscheinlich dysregulierte Immunkontrolle bei Patientinnen mit Endometriose eingegangen werden muss (Giudice und Kao, 2004). So wurde beispielsweise in der Peritonealflüssigkeit und im peripheren Blut im Vergleich zu gesunden, fertilen Frauen eine verminderte Aktivität von zytotoxischen Natürlichen Killerzellen festgestellt. Deren eigentliche Aufgabe ist es, intraperitoneales Fremdmaterial zu phagozytieren, in diesem Zusammenhang also die durch retrograde Menstruation in den Bauchraum gelangten endometrialen Zellen zu entfernen (Oosterlynck et al., 1992). Weiterhin gibt es Hinweise dafür, dass das peritoneale Milieu in Patientinnen mit Endometriose für die Differenzierung von Makrophagenvorläufern in einen alternativen Phänotyp verantwortlich ist. Alternativ aktivierte Makrophagen sind erforderlich, damit Endometrioseläsionen vaskularisieren und wachsen können (Bacci et al., 2009). Zuletzt fanden Braundmeier et al. (2012) in ektopen Endometrioseherden eine erhöhte Population regulatorischer T-Zellen, die immunsuppressiv wirken und somit entscheidend sind für die körpereigene Akzeptanz von Gewebeeinpflanzungen.

Nicht nur auf zellulärer, sondern auch auf humoraler Ebene treten Veränderungen auf. So wurde bei Patientinnen mit Endometriose eine erhöhte Expression von Entzündungsmediatoren in Serum und Peritonealflüssigkeit nachgewiesen (Samimi et al.,

2019, Monsanto et al., 2016), wobei unter anderem dem Interleukin-(IL-)8 eine entscheidende Rolle zuzukommen scheint. Dieses nimmt in der Peritonealhöhle an Adhäsion, Invasion, Implantation und Proliferation ektooper Endometriumzellen teil und trägt zudem zum Schutz der Zellen vor Apoptose bei (Sikora et al., 2017). Für IL-6 in der Peritonealflüssigkeit von Frauen mit Endometriose gibt es Hinweise auf eine Korrelation mit Sterilität und Schmerzen (Gomez-Torres et al., 2002, Velasco et al., 2010).

Die Endometriose gilt als eine multifaktorielle Erkrankung, für deren individuelle Suszeptibilität ein Zusammenspiel aus Umwelt und Genen verantwortlich ist (Tanbo und Fedorcsak, 2017). Simpson et al. (1980) konnten bereits vor dreißig Jahren eine familiäre Häufung nachweisen, die Identifikation von spezifischen genetischen und epigenetischen Veränderungen bei Endometriose ist jedoch noch Gegenstand aktueller Forschung (Zubrzycka et al., 2020). Von Bedeutung könnten beispielsweise die sogenannten Hox-Gene sein, die während der Embryogenese die axiale und funktionale Entwicklung des Müllerschen Gangs in Eileiter, Gebärmutter und obere Vagina mitbestimmen (Eun Kwon und Taylor, 2004) und die in einem experimentellen Endometriosemodell ein verändertes Methylierungsmuster aufwiesen (Lee et al., 2009). Eine aberrante Differenzierung des Müllerschen Gangs im Rahmen der fetalen Organogenese könnte sowohl fehlplatziertes Endometriumgewebe im kleinen Becken erklären (Mai et al., 1998) als auch für die Korrelation von Endometriose mit Störungen im strukturellen Aufbau des weiblichen Genitales, wie beispielsweise uterine Malformationen, verantwortlich sein (Piriyev und Römer, 2020).

1.1.4 Klinik

Das klinische Erscheinungsbild der Endometriose ist variabel, häufig wird vom „Chamäleon“ unter den gynäkologischen Erkrankungen gesprochen (Wimberger et al., 2014). Während es auch Betroffene ohne jegliche Beschwerden gibt (Moen und Stokstad, 2002), zählen Schmerzen, ein unerfüllter Kinderwunsch und Blutungsstörungen zu den wichtigsten anamnestischen Angaben, die differentialdiagnostisch an eine Endometriose denken lassen sollten (Halis et al., 2010).

Typische Endometriose-assoziierte Schmerzsymptome umfassen Schmerzen vor und/oder während der Menstruation (Dysmenorrhö), schmerzhaften Geschlechtsverkehr (Dyspareunie), zyklusabhängige Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie) und beim

Stuhlgang (Dyschezie) – zuweilen mit Blutbeimengungen oder begleitet von Miktions- und Stuhlregulationsstörungen – und chronische, auch zyklusunabhängige Schmerzen im Beckenbereich und unteren Rücken (Hickey et al., 2014, Vercellini et al., 1989, Dunselman et al., 2014, Ballard et al., 2008). Ballard et al. (2008) fanden in einer Fallkontrollstudie heraus, dass vor allem die Dysmenorrhö spezifisch auf Endometriose hindeutet, sie trat in 24,6 Prozent der Patientinnen mit Endometriose und nur 3,4 Prozent der Kontrollpersonen ohne Endometriose auf. Das Ausmaß der Schmerzen korreliert nicht linear mit dem Schweregrad und der anatomischen Ausbreitung von Endometriose (Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi, 2001).

Nicht selten wird die Endometriose erst bei Abklärung eines unerfüllten Kinderwunsches diagnostiziert. Sie kann dabei sowohl das Zustandekommen einer Schwangerschaft behindern – dieser Aspekt der Sterilität wird gesondert an anderer Stelle ausgeführt – als auch den Verlauf einer bereits eingetretenen Schwangerschaft beeinträchtigen. Als mögliche post-implantative Komplikationen diskutiert werden Plazentationsstörungen, intrauterine Wachstumsretardierung, Präeklampsie, ein höheres Abortrisiko, Frühgeburtlichkeit und postpartale Hämorrhagien (Stephansson et al., 2009, Huang et al., 2020), jedoch ist die Datenlage widersprüchlich. Die Metaanalyse von Chen et al. (2018) konnte nach Bereinigung von Störfaktoren und demographischen Unterschieden lediglich für die Plazenta praevia eine gering erhöhte Prävalenz bei Endometriose-Patientinnen ausmachen.

Endometriose kann mit psychosomatischen Beeinträchtigungen wie depressiven Stimmungsschwankungen und chronischer Fatigue einhergehen (Halis et al., 2010), weshalb ein diesbezügliches Screening im Rahmen der gynäkologischen Primärversorgung empfohlen ist (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe et al., 09/2020).

1.1.5 Diagnostik

Der Zeitraum zwischen dem ersten Auftreten von Symptomen und der Diagnosestellung von Endometriose umfasst gemäß einer fragebogengestützten, multizentrischen Querschnittsstudie aus Deutschland und Österreich im Mittel 10,4 Jahre (Hudelist et al., 2012). Verschiedene Ursachen könnten zu dieser Verzögerung beitragen: die komplexe Pathogenese der Endometriose (Giudice und Kao, 2004), die variablen, mit anderen

gynäkologischen und gastrointestinalen Krankheiten überlappenden Symptome, die zu Fehldiagnosen führen können (Kennedy et al., 2005, Vercellini et al., 1989, Hudelist et al., 2012), die weitverbreitete gesellschaftliche Bagatellisierung von Dysmenorrhö (Hudelist et al., 2012) sowie das Fehlen eines etablierten, nicht-invasiven Diagnoseinstruments (Tomassetti und D'Hooghe, 2018).

Im diagnostischen Algorithmus kommt der strukturierten Anamneseerhebung mit präziser Symptomabfrage, gegebenenfalls in Form eines Fragebogens, eine wichtige Rolle zu (Burghaus et al., 2016). Besteht der Verdacht auf Endometriose, sollte daraufhin eine klinische Untersuchung erfolgen, die auf SpekulumEinstellung sowie bimanueller und gegebenenfalls rektaler Palpation fußt. Die SpekulumEinstellung erlaubt eine Identifizierung von bläulich und knotig imponierenden Endometrioseherden im Fornix posterior, durch Palpation können Endometrioseläsionen im Douglasraum, am Ligamentum sacrouterinum und am Septum rectovaginale als derbe Indurationen ertastet werden. Ein unauffälliger Befund ist je nach Größe und Position der Herde möglich und schließt die Diagnose nicht aus (Chapron et al., 2002).

Der klinischen Untersuchung sollte sich bei Endometriose-Verdacht deshalb eine Bildgebung anschließen. Unter den bildgebenden Verfahren ist primär die transvaginale Sonographie zum Abklären eines Verdachts auf Endometriose indiziert (Noventa et al., 2015). Sie ist am aussagekräftigsten, um Endometriosezysten des Ovars (siehe Abbildung 1) von anderen Raumforderungen wie Dermoidzysten und hämorrhagischen Zysten zu unterscheiden (Moore et al., 2002), erlaubt die Detektion einer Adenomyosis uteri (siehe Abbildung 2) und kann eine TIE mit möglicher Darminfiltration aufzeigen (Bazot et al., 2009, Noventa et al., 2015). Für letzteres sollte durch ein Bewegen der transvaginalen Ultraschallsonde gegen die von abdominal palpierende Hand das sogenannte „sliding sign“ – Verschieblichkeit der Rektumvorderwand gegen die Uterusrückwand – evaluiert werden. Ist es negativ, spricht dies für eine Obliteration des Douglas-Raums, wie sie häufig bei TIE auftritt (Reid et al., 2013). Bei Endometriomen oder TIE ist eine beidseitige Nierenultraschalluntersuchung angezeigt, um eine stille Beteiligung des Harnleiters mit drohender Hydronephrose auszuschließen (Carmignani et al., 2010).



Abbildung 1: Transvaginale Ultraschall-Darstellung eines Endometrioms. Die dargestellte Endometriosezyste (siehe Cursor) zeigt sich echoarm und ist umgeben von ovariellen Gewebe mit flüssigkeitsgefüllten, echofrei imponierenden Follikeln. Das Bild wurde zur Verfügung gestellt von Dr. med. Saskia-Laureen Herbert, Universitätsfrauenklinik Würzburg.

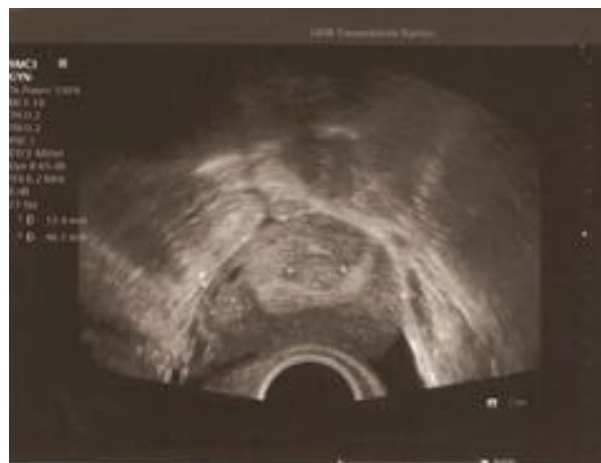


Abbildung 2: Transvaginale Ultraschall-Darstellung einer Adenomyosis uteri. Das Myometrium erscheint heterogen, ein Adenomyosis-Knoten (siehe Cursor) lässt sich an der Uterusvorderwand abgrenzen. Das Bild wurde zur Verfügung gestellt von Dr. med. Saskia-Laureen Herbert, Universitätsfrauenklinik Würzburg.

Ergänzend zur transvaginalen Sonographie kann vor allem bei komplexer TIE zur OP-Planung eine MRT des Beckens durchgeführt werden (Moura et al., 2019). Bei oberflächlicher, peritonealer Endometriose im milden Stadium zeigt diese aber ebenso wie die Sonographie nur eine geringe Sensitivität (Stratton et al., 2003).

Bisheriger Goldstandard zur Diagnosesicherung der Endometriose war eine LSK (siehe Abbildungen 3 und 4) mit Probenentnahme auffälliger Bereiche (Dunselman et al., 2014, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe et al., 09/2020).

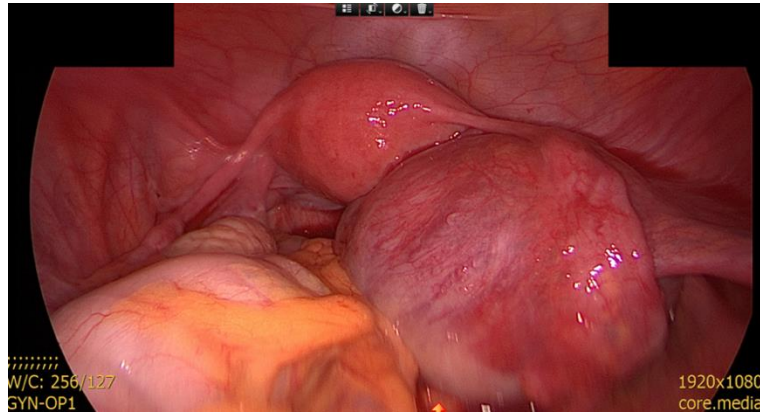


Abbildung 3: OP-Situs mit Endometriom. Zu sehen ist eine vom rechten Ovar ausgehende, im Douglasraum liegende Endometriosezyste. Das Bild wurde zur Verfügung gestellt von Dr. med. Saskia-Laureen Herbert, Universitätsfrauenklinik Würzburg.

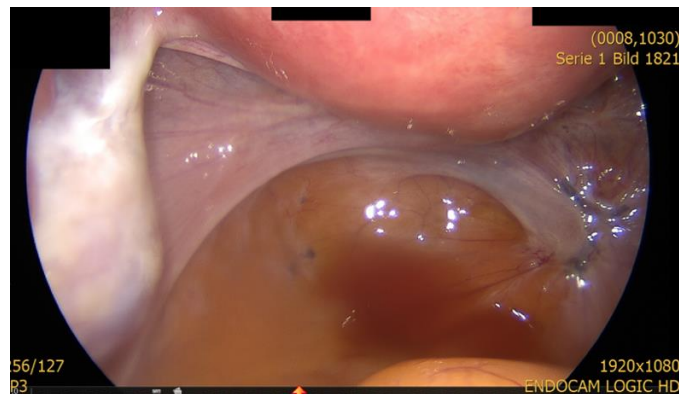


Abbildung 4: OP-Situs mit peritonealer Endometriose. Abgebildet sind bläulich schimmernde Endometrioseherde mit Fibrosierung (rechter Bildrand) im Douglasraum. Das Bild wurde zur Verfügung gestellt von Dr. med. Saskia-Laureen Herbert, Universitätsfrauenklinik Würzburg.

Ektopes Endometriumgewebe zeichnet sich dabei histologisch aus durch die Kombination aus endometrialen Drüsen, endometrialem Stroma und Hämosiderin-beladenen Histozyten (Barkan et al., 2013). Die Histologie hat einen hohen Stellenwert, wie Wykes et al. (2004) in ihrem systematischen Review zur Genauigkeit der LSK zeigten. Sie errechneten ausgehend von einer hypothetischen 20-prozentigen Prävalenz von Endometriose, dass ein positiver, allein visuell durch LSK erbrachter Befund in der Hälfte der Fälle falsch wäre. Die neueste Leitlinie der European Society of Human

Reproduction and Embryology (ESHRE) empfiehlt eine diagnostische LSK erstmals nur noch im Falle von negativen Bildgebungsergebnissen und/oder erfolgloser empirischer Therapie (Becker et al., 2022).

Ein nicht-invasives Diagnoseinstrument könnte ohne die Risiken einer OP eine Sicherung der Endometriose ermöglichen, somit zur Verkürzung des Diagnoseintervalls beitragen und im Falle von Biomarkern zusätzlich zur Überwachung der Behandlungswirksamkeit eingesetzt werden. Bislang konnte noch kein Biomarker identifiziert werden, der sich eindeutig als klinisch nützlich erwiesen hat (May et al., 2010), die Forschung hierzu dauert jedoch an. Eine Studie aus dem Jahr 2020 fand beispielsweise Hinweise für die spezifische Expression des Apoptose-hemmenden Gens BIRC5 im peripheren Blut von Endometriose-Patientinnen (Filipchiuk et al., 2020). Eine Forschungsgruppe aus Frankreich konnte erst kürzlich durch Next-Generation-Sequencing von MicroRNAs im Speichel von Frauen mit chronischen Unterbauchschmerzen ein über verschiedene Moleküle übereinstimmendes Expressionsprofil bei Patientinnen mit Endometriose nachweisen (Bendifallah et al., 2022). Auf Grundlage dessen wurde ein nicht-invasiver Speicheltest entwickelt (Ziwig, 2022), der aufgrund der spärlichen Datenlage in Deutschland aber noch nicht etabliert ist.

1.1.6 Klassifikation

In den vergangenen Jahrzehnten wurden zahlreiche Versuche unternommen, die Vielfalt und Komplexität der Endometriose in einer Klassifikation abzubilden. Heutzutage am weitesten verbreitet ist die zweifach modifizierte rASRM-Klassifikation (American Society for Reproductive Medicine, 1997), die mit einem Punktesystem den Schweregrad der Endometriose quantifiziert (siehe Abbildung 5). Beurteilt werden die Größe und Ausdehnung intraperitonealer Läsionen und ovarieller Zysten, die Obliteration des Douglasraums und die Ausdehnung von Adhäsionen. Darüber hinaus wird die Aktivität oberflächlicher Läsionen anhand ihrer Farbe eingeschätzt. Je nach Punktzahl ergibt sich ein rASRM-Stadium I (minimal), II (mild), III (moderat) oder IV (schwer). Die wesentlichen Nachteile der rASRM-Klassifikation sind zum einen die Nichtberücksichtigung der TIE beziehungsweise extragenitalen Endometriose, zum anderen die unzureichende Korrelation der Schweregrade mit Schmerzen und Sterilität (Adamson, 2011).

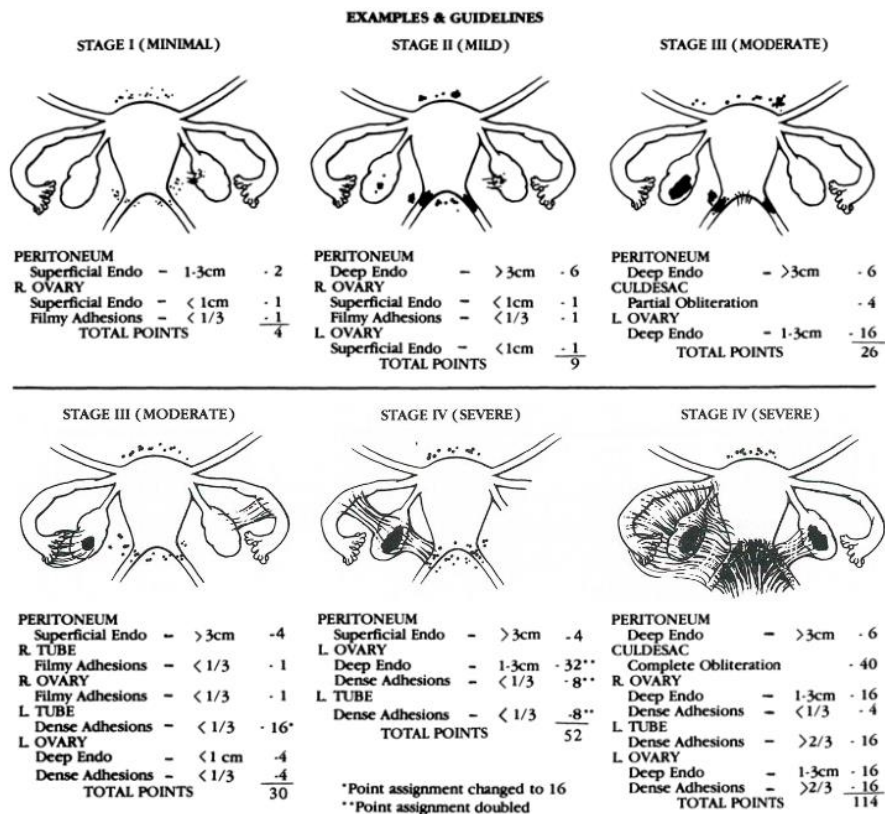


Abbildung 5: Systematik des rASRM-Scores (American Society for Reproductive Medicine, 1997). Die Abbildung zeigt beispielhaft Verteilungsmuster von Endometrioseherden und ihre jeweilige Bepunktung, aus der sich die rASRM-Scores I-IV ergeben. Die freundliche Genehmigung zu Verwendung und Druck der Abbildung wurde durch die American Society for Reproductive Medicine erteilt.

Um der TIE Rechnung zu tragen, wurde ursprünglich ergänzend zum rASRM-Score die sogenannte ENZIAN-Klassifikation entwickelt (Tuttles et al., 2005). Die Einteilung der Endometrioseherde erfolgt anhand ihrer Lokalisation in die drei Beckenkompartimente A, B und C und anhand ihrer Größe in die drei Stadien 1, 2 und 3. Extragenitale Läsionen erhalten das Präfix F, gefolgt von einem zweiten Buchstaben zur genauen Organbezeichnung. Das Ergebnis entspricht einer systematischen morphologischen Beschreibung von TIE-Läsionen (Haas et al., 2013). In dem Versuch, peritoneale und tuboovarielle Endometriose in den ENZIAN-Score miteinzubinden, existiert seit Kurzem der sogenannte #ENZIAN-Score (siehe Abbildung 6), der somit auch ohne rASRM-Score die Endometriose in all ihren Ausprägungen erfassen und klassifizieren kann (Keckstein et al., 2021).

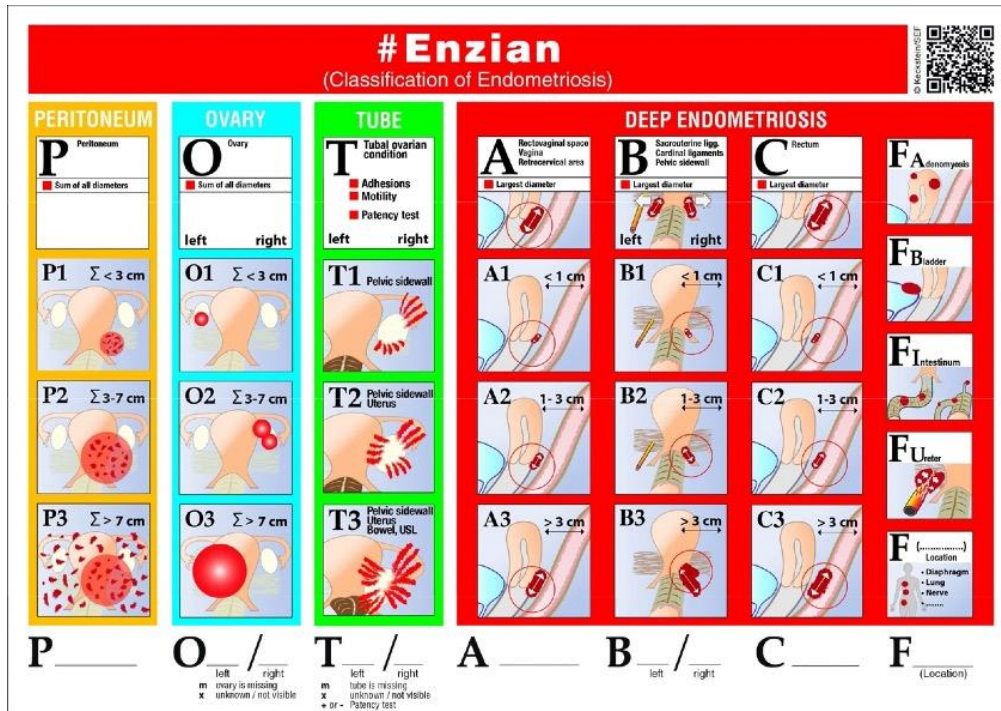


Abbildung 6: Systematik des #ENZIAN-Scores (Keckstein und SEF, 2021). Von rechts nach links sind Beckenkompartimente aufgliedert, von oben nach unten ist die Größe der dort jeweils lokalisierten Endometrioseherde klassifiziert. Formen der extragenitalen Endometriose sind mit Präfix F in der ganz rechten Spalte erfasst. Die freundliche Genehmigung zu Verwendung und Druck der Abbildung wurde durch die Stiftung Endometriose-Forschung erteilt.

Mit dem Endometriosis Fertility Index (EFI) entwickelten Adamson und Pasta (2010) schließlich das erste Klassifikationssystem, das mit einem klinischen Outcome korreliert. Der EFI prognostiziert die Schwangerschaftsraten bei Patientinnen mit chirurgisch dokumentierter Endometriose, die eine natürliche Konzeption planen. Einfließend in die EFI-Klassifikation sind anamnestische Faktoren (Alter, Jahre der Sterilität, vorherige Schwangerschaft) sowie operative Faktoren (rASRM-Score, Least-Function-Score). Für den Least-Function-Score wird die Funktionalität der reproduktiven Organe nach Abschluss des chirurgischen Eingriffs beurteilt, wobei der niedrigste Funktionswert zwischen Eileiter, Fimbrientrichter und Ovar auf der rechten Seite mit dem der linken Seite summiert wird. Der EFI ergibt letztlich Werte zwischen 0 und 10; je höher, desto besser die Prognose für eine spontan eintretende Schwangerschaft. Mehrfach validiert hat sich der EFI als nützlich erwiesen, individuelle Therapiepläne für Endometriose-Patientinnen mit eingeschränkter Fertilität zu entwickeln (Adamson und Pasta, 2010, Vesali et al., 2020, Maheux-Lacroix et al., 2017, Boujenah et al., 2017). Seine Anwendung ist von der ESHRE deshalb klar empfohlen (Becker et al., 2022).

1.1.7 Therapie

Die Therapie einer Endometriose beinhaltet operative wie medikamentöse Optionen, im Falle von Sterilität kommen auch assistierte Reproduktionstechniken (ART) in Betracht. Bei persistierenden Schmerzen, Organdestruktion und/oder zur Abklärung eines unerfüllten Kinderwunsches ist die operative Diagnosestellung und Therapie einer Endometriose indiziert (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe et al., 09/2020). Von Relevanz für die Planung des Zeitpunkts und der Radikalität der Operation sind insbesondere Lokalisation, Ausdehnung und Aktivität der Endometriose sowie das Alter und die Erwartungen der Patientin (Keckstein et al., 2020). Die LSK wird in der Regel der offenen OP vorgezogen, da sie mit kürzerem Krankenhausaufenthalt, schnellerer Genesung und besserem kosmetischem Ergebnis einhergeht (Dunselman et al., 2014). Für die Entfernung peritonealer Endometrioseherde können sowohl Ablation als auch Exzision in Betracht gezogen werden (Healey et al., 2010), wobei die Exzision eine histologische Aufarbeitung ermöglicht. In Bezug auf Endometriome gibt es Hinweise, dass die vollständige Ausschälung hinsichtlich des Rezidivrisikos, des Wiederauftretens von Schmerzen und der Wahrscheinlichkeit einer nachfolgenden spontanen Schwangerschaft ein günstigeres Ergebnis liefert als die alleinige Drainage und Elektrokoagulation der mit endometrialem Gewebe ausgekleideten Zystenwand (Hart et al., 2008, Sanchez et al., 2014). Eine Herausforderung der TIE besteht im Konflikt zwischen möglichst vollständiger Entfernung der Endometriose und der Notwendigkeit des Erhalts betroffener Organe für die Erfüllung eines noch vorliegenden Kinderwunsches. Bei Multiorganbeteiligung sollte die präoperative Planung interdisziplinär erfolgen, in Absprache mit beispielsweise der Viszeralchirurgie und/oder der Urologie (Keckstein et al., 2020).

Die Effektivität chirurgischer Maßnahmen im Hinblick auf die Schmerzsymptomatik ist belegt. In einer randomisierten kontrollierten Studie berichteten 80 Prozent der mittels Exzision operierten, aber nur 32 Prozent der lediglich diagnostisch laparoskopierten Endometriose-Patientinnen nach sechs Monaten von einer Besserung ihrer Beschwerden (Abbott et al., 2004). Mittelfristige Rezidive der Läsionen treten in 20 bis 50 Prozent der Fälle auf, etwa 25 Prozent der operierten Patientinnen unterziehen sich aufgrund von Endometriose-assoziierten Beschwerden weiteren Operationen (Vercellini et al., 2009a, Vercellini et al., 2010). Shakiba et al. (2008) errechneten eine sechsmal geringere Rate

an Re-Operationen, wenn statt lediglich lokaler Endometriose-Exzision Gebärmutter und Eierstöcke entfernt wurden, sodass dies bei schwerer Symptomatik und abgeschlossener Familienplanung unter Berücksichtigung des Alters der Patientin und möglicher Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden kann (Dunselman et al., 2014).

Auch vor dem Hintergrund der häufig mit Endometriose einhergehenden Sterilität zeigt sich die operative LSK mit Exzision oder Ablation von Herden und Adhäsiole erfolgreich. In der Gruppe der Endometriose-Patientinnen mit rASRM-Stadien I und II, die sich einer solchen unterzogen hatten, konnten im Vergleich zu lediglich diagnostischer LSK gesteigerte Schwangerschaftsraten im Verlauf beobachtet werden (Jacobson et al., 2010). Nichtsdestotrotz birgt explizit die Resektion von Endometriosezysten das Risiko einer Verringerung der ovariellen Reserve und eines schlechteren Ansprechens auf die Stimulation im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung (Kuroda et al., 2009, Somigliana et al., 2012, Somigliana et al., 2008, Matalliotakis et al., 2007). Um dies zu verhindern, die Zeit bis zur Schwangerschaft zu verkürzen, die Kosten für die Patientin zu senken und mögliche Komplikationen zu vermeiden, wird bei sterilen Frauen mit ovarieller Endometriose statt einer vorangehenden Operation auch der sofortige Beginn einer Kinderwunschtherapie diskutiert (Garcia-Velasco et al., 2004). Dabei sprechen insbesondere Faktoren wie asymptomatische Patientin, ältere Patientin mit bereits reduzierter ovarieller Reserve, Vorliegen bilateraler Endometriome sowie Rezidivsituationen für den primären Einsatz von In-vitro-Fertilisation (IVF) (Keyhan et al., 2015). Auch bei TIE in Verbindung mit eingeschränkter Fertilität sollte eine OP versus der unmittelbare Einsatz von IVF oder Intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) kritisch erörtert werden (Maignien et al., 2020, Breteau et al., 2020).

Alternativ oder ergänzend zur operativen Behandlung von Endometriose kommt die medikamentöse Therapie in Betracht. Nichtsteroidale Antiphlogistika können bei Dysmenorrhö zur Symptomkontrolle eingesetzt werden (Marjoribanks et al., 2015), vor dem Hintergrund der mit Endometriose assoziierten chronischen Entzündungsreaktion im Körper ist auch eine kausale Wirkweise denkbar. Die hormonelle Therapie beruht auf einer Unterdrückung der ovariellen Östrogenproduktion mit nachfolgend gehemmter Proliferation von Endometriumzellen, sowohl eutop als auch ektop (Giudice und Kao, 2004, Olive und Schwartz, 1993). Ihr wesentliches Ziel ist das Herbeiführen einer

therapeutischen Amenorrhö (Li et al., 2018). Als Erstliniensubstanz wird in Deutschland das Gestagenpräparat Dienogest eingesetzt. In der Zweitlinientherapie können kombinierte orale Kontrazeptiva, andere Gestagene oder GnRH-Analoga zum Einsatz kommen. Diesen Substanzen weiter nachgeordnet sind Progesteron-Rezeptor-Modulatoren, deren Datenlage begrenzt ist, sowie Aromatasehemmer, die nur noch Patientinnen mit therapierefraktären Beschwerden unter Erst- oder Zweitlinientherapie vorbehalten sind (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe et al., 09/2020). Bei der Wahl jeglichen Präparats spielt der etwaige Wunsch nach Kontrazeption ebenso eine Rolle wie das Nebenwirkungsprofil (Dunselman et al., 2014, Ferrero et al., 2018, Kalaitzopoulos et al., 2021). So stellt beispielsweise das synthetische Gestagen Dienogest im Gegensatz zu den GnRH-Agonisten, die mit Nebenwirkungen des Östrogenentzugs wie Knochendemineralisierung, Hitzewallungen und verminderter Libido in Verbindung gebracht werden, eine in Bezug auf die Schmerzlinderung ebenso wirksame und dabei besser verträgliche Option dar (Strowitzki et al., 2010). Bei geringerer Suppression des Östrogen-Spiegels beruht die Wirkung von Dienogest vermutlich weniger auf einer Hemmung der endometrialen Proliferation als auf Immunmodulation (Grandi et al., 2016). Das Gestagen Levonorgestrel kommt als Intrauterinpeessar insbesondere bei Adenomyose zum Einsatz, bekämpft mit dem langfristigen Ziel der Amenorrhö Blutungsstörungen und Dysmenorrhö und verringert das Uterusvolumen (Li et al., 2018).

Nach Endometriose-Resektion kann eine hormonelle Therapie im Sinne einer Sekundärprävention langfristig beziehungsweise bis zum Anstreben einer Schwangerschaft eingesetzt werden, da die Ovulationshemmung das Risiko von Endometriose-Rezidiven senkt (Vercellini et al., 2010). Die Notwendigkeit der Erhaltungstherapie nach erfolgter OP ist vor allem dem chronischen Charakter von Endometriose geschuldet (American Society for Reproductive Medicine, 2014). Patientinnen können zusätzlich auch zu komplementären Methoden der Schmerzlinderung wie Akupunktur, Manualtherapie oder den Einsatz verschiedener Phytotherapeutika beraten werden (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe et al., 09/2020).

Zum therapeutischen Vorgehen bei tatsächlichem Wiederauftreten von Endometrioseherden oder Endometriose-assoziierten Beschwerden nach primär erfolgter

Operation gibt es nur wenige Studien. Re-Laparoskopien bedürfen aber aufgrund ihrer erhöhten Schwierigkeit und des erhöhten Risikos iatrogenen de novo-Adhäsionen einer strengen Indikationsstellung sowie erfahrener Operateur:innen (Vercellini et al., 2009b, Berlanda et al., 2010). Im Sinne eines Langzeitkonzepts sollte es das Ziel sein, durch Ausschöpfen der medikamentösen Optionen wiederholte chirurgische Eingriffe zu vermeiden (American Society for Reproductive Medicine, 2014).

1.2 Endometriose und Sterilität

Von Sterilität spricht man, wenn im Verlauf eines Jahres trotz regelmäßigem, ungeschütztem Geschlechtsverkehr keine Schwangerschaft zustande gekommen ist. Hiervon abzugrenzen, jedoch heutzutage meist synonym verwendet, ist der Begriff der Infertilität als das Unvermögen, eine Schwangerschaft bis zur Geburt eines lebenden Kindes auszutragen (Ludwig et al., 2020). In dieser Arbeit wird der in englischsprachigen Publikationen verwendete Begriff der „infertility“ als Sterilität übersetzt, wann immer er das Nicht-Eintreten einer Schwangerschaft bezeichnet.

Das Sterilitätsrisiko ist gemäß einer Kohortenstudie von Prescott et al. (2016) in der Altersgruppe unter 35 Jahren bei Frauen mit Endometriose im Vergleich zu Frauen ohne Endometriose um das Zweifache erhöht. Dies impliziert ebenso einen kausalen Zusammenhang zwischen Endometriose und unerfülltem Kinderwunsch wie der Aspekt, dass die Fekundabilität (Empfängniswahrscheinlichkeit pro Monatszyklus) von Frauen mit Endometriose bei nur 2 bis 10 Prozent liegt (Hughes et al., 1993), während gesunde Paare 15 bis 20 Prozent erreichen (Schwartz und Mayaux, 1982).

Die Mechanismen der endometrioseassoziierten Sterilität sind nicht vollständig geklärt. Diskutiert wird insbesondere ein Einfluss von Endometriose auf die Integrität von Tube und Ovar und den Prozess der Eizellreifung, auf die Embryonenqualität sowie auf die uterine Peristaltik und die Funktionstüchtigkeit des Endometriums. Diese Aspekte werden in den folgenden Unterkapiteln genauer beleuchtet. Einen Überblick über die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Endometriose und Sterilität liefert bereits Abbildung 7.

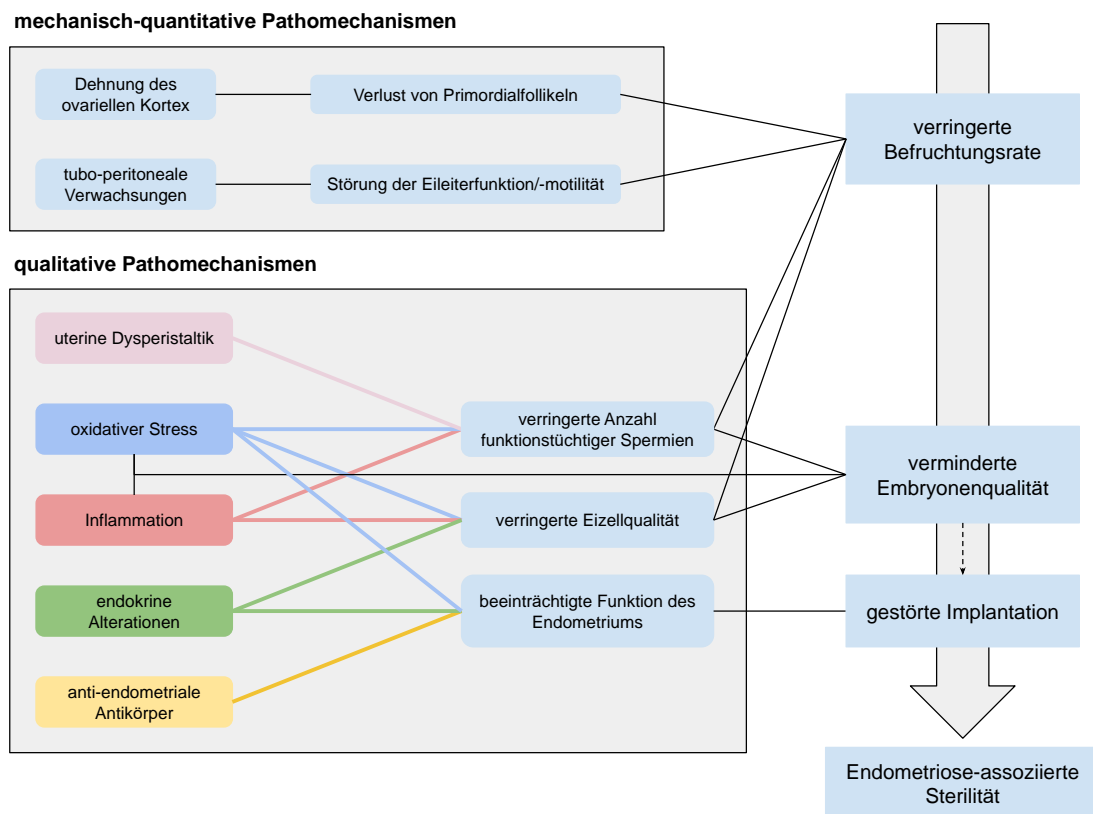


Abbildung 7: Zusammenhang zwischen Endometriose und Sterilität. Illustriert sind sich aus dem Krankheitsbild der Endometriose ergebende Pathomechanismen, durch die die Befruchtung, die Embryonenqualität oder die Implantation eines Embryos beeinträchtigt werden, was in Endometriose-assoziierte Sterilität münden kann.

1.2.1 Tube und Ovar

Kommt es im Rahmen der ausgedehnten Endometriose zu Verwachsungen um Eileiter und Eierstock, so können diese die Eileitermotilität vermindern sowie bei Verschluss des Eileiters (Tubenfaktor) die Eizellaufnahme des Fimbrientrichters und Spermienpassage durch das Tubenostium blockieren (Haydardedeoglu und Zeyneloglu, 2015, Tanbo und Fedorcsak, 2017). Ein Endometriom selbst kann größenabhängig durch Dehnung des Ovarialkortex und damit einhergehender Hypoperfusion den Verlust von Primordialfollikeln der ovariellen Reserve herbeiführen (Berlanda et al., 2015, Kitajima et al., 2011). Blutflussveränderungen innerhalb der ovariellen interstitiellen Arterien, die auf Endometriom-induzierte Gefäßverletzungen hindeuten, wurden von Qiu et al. (2012) zum einen mittels transvaginaler Farbdopplersonographie und zum andern mittels veränderter molekularer Marker der Angiogenese festgestellt.

Weil ein kortikales ovarielles Stroma mit verringerter Follikeldichte weit weniger häufig in der Nähe anderer ovarieller Raumforderungen wie Zystenomen oder Teratomen beobachtet wurde (Maneschi et al., 1993), reicht als Erklärungsmodell für eine verringerte ovarielle Reserve die alleinige mechanische Dehnung des Ovarialkortex mit konsekutiver Hypoperfusion und Follikelverlust nicht aus. Vielmehr tritt Sterilität auch in milderen Ausprägungsformen von Endometriose auf, in denen keine tuboperitonealen oder ovariellen Distorsionen manifest sind (Coccia et al., 2011). Insbesondere dann könnten andere, eher qualitative Pathomechanismen in den Vordergrund treten; in Bezug auf das Ovar kann Endometriose die Eizellreifung beeinträchtigen. Dieser Aspekt wird im Folgenden genauer ausgeführt, wobei der Fokus hierbei, orientierend an der Grundlagenrecherche von Sanchez et al. (2017), auf Inflammation, oxidativen Stress und endokrine Alterationen gelegt wird.

Mit dem Hauptaugenmerk auf proinflammatorischen Zytokinen untersuchten Singh et al. (2016) als unmittelbare Mikroumgebung der sich entwickelnden Eizelle im Ovar die Follikelflüssigkeit, die im Rahmen der Eizellentnahme bei IVF aspiriert wird. Patientinnen mit Endometriose wiesen im Vergleich zu Kontrollpersonen mit Tubenfaktorsterilität erhöhte intrafollikuläre Spiegel von IL-8 und IL-12 auf. Diese proinflammatorischen Zytokine wurden weiterhin in geringerer Konzentration in Follikeln mit reifer Oozyte im Vergleich zu Follikeln mit unreifer Oozyte festgestellt, was eine negative Korrelation zwischen Endometriose und dem Vorgang der Follikulogenese nahelegt. Wie bereits im Kapitel zur Pathogenese der Endometriose ausgeführt, zeichnet sich auch die Peritonealflüssigkeit von Frauen mit Endometriose durch eine erhöhte Expression von Entzündungsmediatoren aus (Samimi et al., 2019). Die Peritonealflüssigkeit wiederum umgibt die beim Eisprung freigesetzte Oozyte. Zur Nachbildung dieses Szenarios wurden im Tiermodell die Eizellen von Mäusen mit der Peritonealflüssigkeit von sterilen Frauen mit Endometriose und von Kontrollpersonen ohne Endometriose kultiviert. Induziert durch die Peritonealflüssigkeit von Frauen mit Endometriose zeigte sich ein verändertes Level an Wachstumsfaktoren und eine verringerte Befruchtungsfähigkeit der Eizellen (Ding et al., 2010), was auf eine durch Inflammation bedingte Schädigung hindeutet.

In einem anderen Mausmodell lag der Fokus auf dem Spindelapparat und der Chromosomenausrichtung von Metaphase-II-Oozyten, wobei Abnormalitäten ebenfalls

vermehrt dann auftraten, wenn diese zuvor mit der Peritonealflüssigkeit von Frauen mit Endometriose inkubiert worden waren (Mansour et al., 2010). Die letztgenannten Autor:innen vermuteten hinter diesem Effekt einen erhöhten oxidativen Stress-Status in der Peritonealflüssigkeit von Frauen mit Endometriose, da eine vorherige Studie bereits gezeigt hatte, dass oxidativer Stress zu Veränderungen der Spindelstruktur von Oozyten führen kann (Choi et al., 2007).

Ein erhöhter oxidativer Stress-Status im peritonealen Milieu von Frauen mit Endometriose könnte auch Spermien beeinträchtigen, die beim Geschlechtsverkehr durch Vagina und Uterus in die Eileiter gelangt und zum Zeitpunkt des Eisprungs der Peritonealflüssigkeit ausgesetzt sind. Oxidativer Stress kann zu Fragmentierung von Spermien-DNA führen (Ménézo et al., 2007). Mansour et al. (2009), die modelhaft Proben aufbereiteter Spermien mit der Peritonealflüssigkeit von Frauen mit Endometriose inkubierten, konnten bei diesen Spermien signifikant mehr DNA-Schädigungen ausmachen als bei solchen, die mit der Peritonealflüssigkeit von gesunden Frauen oder mit menschlicher Eileiterflüssigkeit inkubiert worden waren. Auch die Plasmamembran von Spermatozoen ist aufgrund ihres hohen Gehalts an mehrfach gesättigten Fettsäuren sehr anfällig für oxidative Schäden (Ménézo et al., 2007). Kommt es zu einer Lipidperoxidation der Membran, so werden die Spermatozoen dysfunktional und sind nicht mehr in der Lage, durch Membranfusion die Befruchtung einzuleiten (Irvine et al., 2000).

Matsuzaki und Schubert (2010) konnten 8-Hydroxydeoxyguanosin, einen Marker für oxidativen DNA-Schaden, auch im Ovarialkortex von Patientinnen mit Endometriomen im Vergleich zu Patientinnen mit anderen Zysten in 10-fach höherer Konzentration nachweisen. Ursächlich für die oxidative Schädigung sind freie Häm- und Eisenmoleküle, die in Endometriosezysten durch Blutung und Hämolyse freigesetzt werden und Biomoleküle einschließlich DNA, Proteine und Lipide oxidieren, wodurch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) entstehen (Iwabuchi et al., 2015). Diese können die dünne Wand der Endometriome durchdringen und das angrenzende kortikale ovarielle Gewebe im Sinne von Fibrosierung und Follikelverlust schädigen (Sanchez et al., 2014). Oxidativer Stress bietet somit eine ergänzende Erklärung für die erwähnte geringere Follikeldichte in der Umgebung von Endometriomen (Maneschi et al., 1993) und kann neben Inflammation die Eizellqualität in Patientinnen mit Endometriose beeinträchtigen.

Schließlich muss noch eingegangen werden auf die mögliche endokrine Beteiligung an der endometrioseassoziierten Sterilität. Frauen mit Endometriose scheinen im Vergleich zu Frauen mit nicht endometriosebedingter Tubenfaktorsterilität eine länger andauernde Follikelphase, eine niedrigere präovulatorische Östradiolsekretion sowie reduzierte Östradiolkonzentrationen in der Follikelflüssigkeit aufzuweisen (Cahill et al., 1995). Zugrunde liegt am ehesten eine abnormale Follikulogenese, basierend auf einer gestörten Steroidogenese der Granulosazellen (Harlow et al., 1996). Hierfür spricht unter anderem, dass das Schlüsselenzym der Östrogenproduktion, die P450-Aromatase, in den folliculären Granulosazellen von Endometriose-Patientinnen eine geringere Expression zeigt und mit den niedrigen Serumkonzentrationen von 17- β -Östradiol korreliert (Du et al., 2013). Da Östradiol entscheidend ist für die Follikelentwicklung und die Produktion einer kompetenten, befruchtungsfähigen Eizelle (Dumesic et al., 2015), könnte eine reduzierte Serumkonzentration die von Du et al. (2013) beobachtete Verringerung der Zahl und Qualität der im Rahmen einer künstlichen Befruchtung entnommenen Eizellen in Frauen mit Endometriose erklären.

Die verringerte Eizellqualität in Frauen mit Endometriose äußert sich in biologisch-morphologischer sowie in klinischer Hinsicht (Sanchez et al., 2017), wobei zunächst biologisch-morphologische Gesichtspunkte ausgeführt werden. Goud et al. (2014) führten Studien an unreifen Eizellen von Frauen mit Endometriose durch, die im Rahmen von IVF-Programmen gewonnen, aber nicht klinisch verwendet wurden. Im Gegensatz zu unreifen Eizellen von Frauen ohne Endometriose wiesen sie einen erhöhten kortikalen Granula-Verlust sowie eine Verhärtung der Zona pellucida auf. Dies kann die Befruchtung, die Auflösung der Zona pellucida, das Schlüpfen und letztendlich die Fähigkeit des Embryos zur Einnistung ins Endometrium behindern. Darüber hinaus waren in der Endometriose-Gruppe weniger unreife Oozyten dazu imstande, per in-vitro-Reifung das Metaphase II-Stadium zu erreichen und ein höherer Prozentsatz zeigte abnormale Spindelapparate. Xu et al. (2015) fokussierten sich auf die Ultrastruktur von Eizellen von Frauen mit minimaler oder milder Endometriose. Im Vergleich zu Eizellen der Kontrollgruppe mit männlicher oder Tubenfaktorsterilität fielen sie in der Transmissionselektronenmikroskopie durch eine abnormale mitochondriale Struktur und eine insgesamt verringerte Mitochondrienmasse auf. In der Echtzeit-PCR-Analyse war zudem die Anzahl der mitochondrialen DNA-Kopien signifikant reduziert. Bedeutend ist

dies dahingehend, dass Funktionsstörungen der Mitochondrien die Eizellbefruchtung und Embryonalentwicklung beeinträchtigen können (Au et al., 2005).

Um ihren Schwangerschaftswunsch zu erfüllen, entscheiden sich zahlreiche Frauen mit Endometriose und eingeschränkter Fertilität letztendlich für ART. Diese dienten bereits vielen Studien als Möglichkeit, die Eizellqualität bei Endometriose in klinischer Hinsicht zu untersuchen. Da die Kompetenz von Oozyten definiert ist als Fähigkeit, eine vollständige Reifung zu durchlaufen und erfolgreich befruchtet zu werden (Assidi et al., 2008), sind vor allem die beiden bei IVF und ICSI erhebbaren Parameter Anzahl der entnommenen Eizellen und Befruchtungsrates zur Beurteilung geeignet (Sanchez et al., 2017). Yang et al. (2015) untersuchten in einer Metaanalyse den Einfluss von explizit ovarieller Endometriose auf die Ergebnisse von IVF und ICSI. Bei Patientinnen mit uni- oder bilateralen Endometriomen war die Zahl der entnommenen reifen Metaphase-II-Oozyten signifikant reduziert. In zahlreichen weiteren Studien, die den Zusammenhang zwischen Endometriose und IVF-Ergebnis untersuchten, wurde eine verringerte Befruchtungsrates von Eizellen von Frauen mit Endometriose im Vergleich zu Eizellen von Frauen ohne Endometriose festgestellt (Barnhart et al., 2002, Singh et al., 2016, Harb et al., 2013, Shebl et al., 2017, Coccia et al., 2011). Sowohl die Metaanalysen von Barnhart et al. (2002) und Harb et al. (2013) als auch die retrospektive Kohortenstudie von Coccia et al. (2011) zeigten diesen Effekt nur stadienabhängig bei rASRM I/II und nicht bei rASRM III/IV. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass es die sekretorischen Komponenten einer aktiven Endometrioseläsion sind, die die Eizellqualität und somit die Befruchtung beeinträchtigen und weniger die mit schwerer Endometriose assoziierten „ausgebrannten“ Läsionen, die zu Verwachsungen im Beckenbereich führen können (Redwine, 1990). Limitierend in Bezug auf die Aussagekraft der genannten Studien ist die Tatsache, dass abgesehen von der Metaanalyse von Yang et al. (2015) und der Metaanalyse von Harb et al. (2013) keine Endometriose-Patientinnen ausgeschlossen wurden, die vor IVF medikamentös oder operativ behandelt wurden. Darüber hinaus tritt die Endometriose häufig auch in Kombination mit anderen Fertilitätsdiagnosen auf, was es schwierig macht, die alleinige Assoziation zwischen Endometriose und IVF-Ergebnissen zu beurteilen (Senapati et al., 2016).

In Zusammenschau der diskutierten Aspekte könnte eine beeinträchtigte Eizellreifung und folglich verminderte Eizellqualität der wichtigste Faktor sein, der mit Unfruchtbarkeit von Frauen mit Endometriose in Verbindung gebracht werden muss; insbesondere gilt dies für milde Ausprägungen der Endometriose, die nicht mit Verwachsungen oder mechanischen Distorsionen in der Umgebung von Tube und Ovar einhergehen (Xu et al., 2015).

1.2.2 Embryo

Da der Embryo zur Hälfte aus dem mütterlichen Potenzial der Eizelle gebildet wird, ist es naheliegend, dass sich Defizite der Eizelle direkt auf die Qualität des Embryos auswirken. Jedoch kann nicht nur die Eizelle, sondern auch der entstandene Embryo per se noch durch die der Endometriose zugrundeliegenden Pathomechanismen in seiner Entwicklung beeinträchtigt werden. Physiologischerweise geschieht die Befruchtung der Oozyte in der Ampulle der Tuba uterina. Die entstandene Zygote durchläuft bei ihrer Wanderung zur Uterushöhle eine Entwicklung bis zur fertigen Blastozyste, die sich dann in das Endometrium einnisteten kann (siehe Abbildung 8). Jin et al. (2021) konnten eine verringerte Blastozysten-Bildungsrate bei Frauen mit Endometriose feststellen.

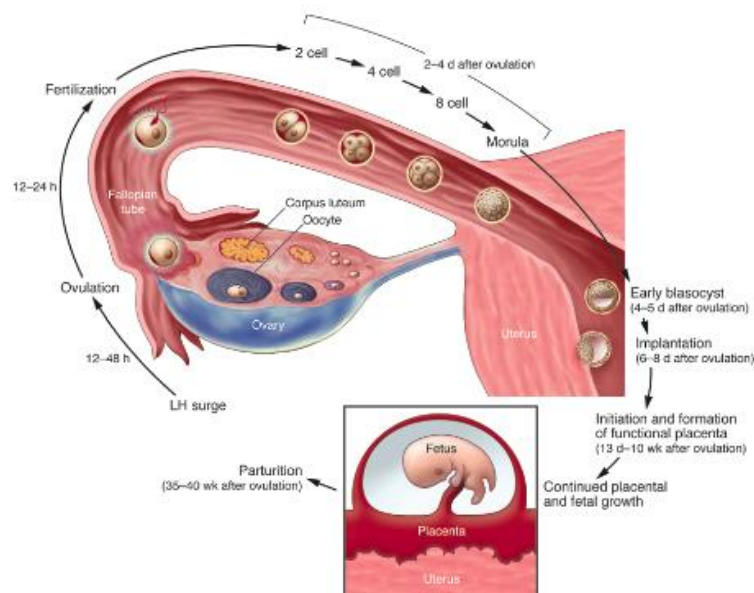


Abbildung 8: Zeitleiste der Schwangerschaftsereignisse (Dey, 2010). Graphisch dargestellt ist der Verlauf einer Schwangerschaft über Befruchtung einer Eizelle, Furchungsteilungen, Implantation einer Blastozyste, Bildung der Plazenta, Wachstum des Fetus bis zur Geburt. Die freundliche Genehmigung zur Verwendung und Druck der Abbildung wurde durch die American Society for Clinical Investigation erteilt.

Zwischen der Peritonealhöhle und dem Lumen des Eileiters existiert keine physikalische Barriere (Ding et al., 2010). Während die Peritonealflüssigkeit also beim Eisprung die Oozyte umgibt, umgibt sie vermischt mit dem Eileitersekret vermutlich auch noch den sich entwickelnden Embryo. Ding et al. (2010), die Mausembryonen im Zwei-Zell-Stadium mit Peritonealflüssigkeit von Frauen mit milder Endometriose kultivierten, stellten signifikant erhöhte Apoptoseraten sowie verringerte Teilungs- und Blastulationsraten fest als bei Kultivierung der Embryonen mit Peritonealflüssigkeit von Frauen ohne Endometriose. Hier kommen folgende, bereits erwähnte Pathomechanismen zum Tragen:

Die Peritonealflüssigkeit von Endometriose-Patientinnen zeichnet sich auf zellulärer Ebene durch eine veränderte Aktivität von Immunzellen aus (Oosterlynck et al., 1992, Braundmeier et al., 2012, Bacci et al., 2009), auf humoraler Ebene durch eine erhöhte Expression von Entzündungsmediatoren wie IL-1, IL-6 und IL-8 (Samimi et al., 2019, Miller et al., 2017, Sikora et al., 2017). Insbesondere entzündliche Zytokine stehen unter dem Verdacht, embryotoxisch zu sein und die Entwicklungsfähigkeit des Embryos zu beeinträchtigen (Simón et al., 1992), was die Ergebnisse von Ding et al. (2010) erklären würde. Darüber hinaus kann die vermehrte ROS-Produktion von Endometrioseläsionen durch Modulation der Mikroumgebung der Eileiter die Qualität des Embryos durch direkte Dysregulation der zellulären Prozesse oder indirekt durch Entzündungsphänomene beeinträchtigen (Máté et al., 2018, Simopoulou et al., 2021). Mögliche Schäden durch ROS sind wie bereits erwähnt die Fragmentierung der DNA (Ménézo et al., 2007) und die Lipidperoxidation von Membranen (Irvine et al., 2000). Am Mausmodell wurden kultivierte Embryonen mit Wasserstoffperoxid (H_2O_2) behandelt, was vermehrt eine Dysregulierung des Zellzyklus mit konsekutivem Zellzyklusarrest sowie einen Entwicklungsstillstand des Embryos hervorrief (Zhang et al., 2016, Qian et al., 2016).

1.2.3 Uterus und Endometrium

Auch auf uteriner Ebene ist eine Beeinträchtigung durch Endometriose denkbar. Leyendecker et al. (1996), Begründer des Archimeta-Konzepts, konnten bei Frauen mit Endometriose mittels Vaginalsonographie eine uterine Dysperistaltik in der präovulatorischen Phase messen. Sie vermuteten eine dadurch verminderte Aspiration

von Spermien aus dem äußeren Muttermund in das Cavum uteri sowie einen gestörten gerichteten Transport in den zum dominanten Follikel führenden Eileiter. Belegen konnten sie ihre Hypothese mittels Hysterosalpingoszintigraphie, die eine dreifache Abnahme des Spermiengehalts im isthmischen Schleimpropf dieses Eileiters aufzeigte. Der Aspekt der uterinen Dysperistaltik bei Endometriose-Patientinnen kann den Reproduktionsprozess somit maßgeblich behindern und zur endometriosebedingten Sterilität beitragen.

Für eine letztlich erfolgreiche Einnistung und Schwangerschaft ist neben einem adäquat entwickelten Embryo auch eine rezeptive Gebärmutter Schleimhaut und die Interaktion zwischen beiden erforderlich (Garrido et al., 2002). Im Folgenden soll auf das eutopie Endometrium in Frauen mit Endometriose eingegangen werden. Der Fokus wird auf eine Auswahl von möglichen endometrialen Veränderungen gelegt, die Anteil an der mit Endometriose assoziierten Sterilität haben könnten:

Vielfach diskutiert wird zunächst der im Serum von Frauen mit Endometriose erhöhte Spiegel von anti-endometrialen Antikörpern. Durch eine Autoimmunreaktion gegen das Endometrium könnte die Implantation gestört und auf diese Weise die Fruchtbarkeit beeinträchtigt werden (Fernández-Shaw et al., 1993, Sarapik et al., 2010). Desweiteren sind hormonelle Aspekte von Bedeutung. Damit das Endometrium von einem proliferativen zu einem sekretorischen und rezeptiven Stadium übergehen kann, ist eine ordnungsgemäße Reaktionsfähigkeit auf Progesteron erforderlich (Tanbo und Fedorcsak, 2017). Bei Endometriose wird jedoch eine verminderte Expression von Progesteronrezeptoren im Endometrium vermutet (Bulun et al., 2006), was für eine unwirtliche Umgebung bei embryonaler Implantation sorgen könnte (Kao et al., 2003). Nicht zuletzt könnte der Glutathionperoxidase, einem Enzym, das freie Radikale eliminiert, eine Rolle zukommen. Gemäß einer Studie von Ota et al. (2000) zeigte das Enzym im eutopen Endometrium von Frauen mit Endometriose im Vergleich zu Frauen ohne Endometriose keine Varianz während des Menstruationszyklus, was einer verminderten Protektion vor oxidativem Stress gleichkommen könnte.

Zur Untersuchung der Implantation in klinischer Hinsicht helfen erneut Studien, die den Zusammenhang zwischen Endometriose und den Ergebnissen von IVF und ICSI erforschen. Die Metaanalysen von Barnhart et al. (2002) und Harb et al. (2013) sowie die Beobachtungsstudie von Kuivasaari et al. (2005) fanden signifikant verringerte

Implantations- sowie klinische Schwangerschaftsraten in Patientinnen mit Endometriose, insbesondere des rASRM-Stadiums III bis IV. Andere, ähnlich angelegte Studien konnten dies nicht bestätigen (Shebl et al., 2017, Matalliotakis et al., 2007).

Eine weitere Möglichkeit zur Untersuchung der Reproduktionsergebnisse bei Endometriose bietet die Eizellspende, bei der die Einflüsse von Eizelle und Endometrium getrennt betrachtet werden können. In der retrospektiven Studie von Simon et al. (1994) zeigten in diesem Zusammenhang Frauen mit Eizellen von Spenderinnen, die an Endometriose leiden, signifikant geringere Implantationsraten als Frauen mit Eizellen von Spenderinnen ohne Endometriose. Ein Rückgang der Implantationsraten konnte umgekehrt jedoch nicht gefunden werden bei Patientinnen mit Endometriose im Vergleich zu Patientinnen ohne Endometriose, die Eizellen von Spenderinnen ohne Endometriose erhalten hatten. Um Störfaktoren hinsichtlich der Eizellqualität in diesem Versuchsaufbau auszuschließen, wurden in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie Eizellen von ein und derselben Spenderin ohne Endometriose auf Frauen mit beziehungsweise ohne Endometriose übertragen. Es zeigte sich auch hier kein Unterschied hinsichtlich der Implantationsrate (Diaz et al., 2000).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die beeinträchtigte Einnistung von Embryonen bei Endometriose-Patientinnen weniger auf die Veränderungen am Endometrium und mehr auf die Veränderungen innerhalb der Eizelle zurückzuführen sind.

1.3 Fragestellung

Als potenziell fertilitätseinschränkende Erkrankung kann Endometriose die Erfüllung eines Kinderwunsches maßgeblich erschweren. Den damit einhergehenden hohen Leidensdruck zahlreicher Paare im Blick, ist die Suche nach möglichen Therapiestrategien von großem wissenschaftlichem Interesse. Hierzu soll auch diese Arbeit ihren Beitrag leisten.

Die in der Einleitung ausgeführten Pathomechanismen der Endometriose-bedingten Sterilität geben Anlass zur Annahme, dass insbesondere der Embryonenqualität ein hoher Einfluss auf die Erfüllung eines Kinderwunsches zukommt. Dies macht die Embryonenqualität zum geeigneten Zielparameter der im Zuge dieser Arbeit durchgeführten Studie, zumal ihre Beurteilung in den vergangenen Jahren einen Wandel durchlaufen hat. Bislang wurden Embryonen anhand ihrer Morphologie in zu festgelegten

Zeitpunkten durchgeführten mikroskopischen Momentaufnahmen bewertet (Alpha Scientists in Reproductive Medicine und ESHRE Special Interest Group of Embryology, 2011, Filippi et al., 2014), was dem dynamischen Prozess der Embryonalentwicklung mit ihren permanenten subtilen Veränderungen nicht gerecht wird. Seit Entwicklung der Time-Lapse-Technologie ist ein kontinuierliches Monitoring von Embryonen ohne deren Entnahme aus dem Inkubator möglich, sodass eine ungestörte Kultivierung jederzeit gewährleistet ist (Cruz et al., 2011, Pribenszky et al., 2017). Mit den hochauflösenden Bildinformationen können retrospektiv sämtliche Entwicklungsstadien und morphologischen Ereignisse der Embryonen beobachtet und mit dem genauen Zeitpunkt ihres Auftretens in Bezug gesetzt werden, was als Morphokinetik bezeichnet wird (Ciray et al., 2014, Cruz et al., 2012). Durch Bewertung und Vergleich der Morphokinetik von Embryonen, deren Einnistungsergebnisse bekannt sind, konnte eine direkte Verbindung zwischen morphokinetischen Parametern und nachfolgendem Implantationspotenzial hergestellt werden (Meseguer et al., 2011, Petersen et al., 2016). Bisher existieren nur sehr wenige Studien, die für die Erforschung der Embryonenqualität unter dem Einfluss von Endometriose ihren Schwerpunkt auf Morphokinetik legen; die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Studie ist die erste, die hier ansetzt und durch Anwendung eines Scores die Morphokinetik mit dem Implantationserfolg korreliert.

Für die Erfüllung ihres Kinderwunsches nehmen Patientinnen mit Endometriosebedingter Sterilität im Verlauf häufig ART in Anspruch, wobei die Erfolgsraten niedriger sind als bei Patientinnen ohne Endometriose (Barnhart et al., 2002, Harb et al., 2013). Da nach wie vor umstritten ist, ob durch eine vor IVF oder ICSI erfolgende vollständige operative Entfernung der Endometriose die Chance auf eine Schwangerschaft gesteigert werden kann, oder ob sich eine Operation gar nachteilig auf die Fertilität auswirkt, soll diese Maßnahme in der vorliegenden Studie als Einflussfaktor untersucht werden. Während die vorhandene Literatur ihren Fokus aber vor allem auf klinische Zielparameter wie Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten legt, könnte es für ein fundierteres Verständnis unter Minimierung von Störeinflüssen von Interesse sein, inwiefern durch Resektion auf die einzelnen pathophysiologisch relevanten Komponenten der Endometriose-bedingten Unfruchtbarkeit Einfluss genommen werden kann. Eine Optimierung dieser könnte dabei helfen, die Erfolgchancen einer künstlichen Befruchtung für unter Sterilität leidende Endometriose-Patientinnen zu verbessern.

Die Vorteile einer durch neue Technologie möglichen präziseren Embryonenbeurteilung mit der Notwendigkeit von Strategien für fertilitätsgeminderte Endometriose-Patientinnen vereinend, soll diese Arbeit folgende primären Forschungsfragen beantworten:

- Inwiefern beeinflusst Endometriose die Qualität von Embryonen gemessen an ihrem morphokinetischen Entwicklungspotenzial?
- Welche Auswirkungen hat eine vollständige Endometriose-Resektion auf morphokinetische, mit dem Implantationserfolg korrelierende Aspekte der Embryonenqualität?

Methodisch werden hierfür retrospektiv, unter Verwendung eines morphokinetischen Scores, Embryonen von Frauen mit klinischer Endometriose mit Embryonen von Frauen mit laparoskopischem Endometriose-Ausschluss verglichen. In einem zweiten Schritt und zusätzlich in einer Fallserie wird eine Unterscheidung zwischen resezierter und nicht-resezierter Endometriose vorgenommen.

Übergeordnetes Ziel von Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch ist eine intakte Schwangerschaft und das Erreichen einer Lebendgeburt. Für eine Einbettung der Arbeit in ihren klinischen Kontext soll deshalb nachgeordnet, losgelöst von morphokinetischen Gesichtspunkten, folgende weitere Forschungsfrage untersucht werden:

- Wie wirkt sich die Endometriose beziehungsweise ihre Resektion auf Schwangerschafts- und Abortraten im Rahmen von IVF und/oder ICSI aus?

Schwangerschafts- und Abortraten werden hierfür retrospektiv zwischen Frauen mit (resezierter) Endometriose und Frauen ohne Endometriose verglichen.

Gesamthaft soll die Beantwortung der genannten Fragestellungen eine fundierte Diskussionsgrundlage zu den Aussagen folgender Hauptthese bieten: Patientinnen mit Endometriose-bedingter Sterilität profitieren in Bezug auf die Qualität ihrer Embryonen von einer chirurgischen Entfernung ihrer Endometrioseherde, weshalb ihnen zu einer Operation vor Aufnahme von IVF oder ICSI geraten werden sollte.

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen eines Projekts der Universitätsfrauenklinik Würzburg zum Einfluss von Endometriose auf die Embryonenqualität. Im Zuge dessen gleichen die Inhalte des Methodenteils, des Ergebnisteils und in Teilen der Diskussion der Publikation von Herbert et al. (2023).

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Eine Genehmigung zur Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Würzburg erteilt. Die Antragsnummer lautet AZ-2019100701.

2.2 Kurzbeschreibung der Studie

Vorhandene, mit dem Embryoskop erhobene Embryonendaten der Universitätsfrauenklinik Würzburg wurden retrospektiv zwischen Patientinnen mit und ohne Diagnose einer Endometriose verglichen. Die zugrundeliegenden Embryonen entstammten IVF- und ICSI-Behandlungen aus den Jahren 2014 bis 2017 und waren den jeweiligen Patientinnen im Rahmen der Zyklen transferiert worden.

2.3 Auswahl des Probandenkollektivs

Das Probandenkollektiv umfasste 87 weibliche Patienten im Alter von 18 bis 45 Jahren, die sich in den Jahren 2014 bis 2017 einer IVF- und/oder ICSI-Behandlung unterzogen hatten. Das Zeitintervall ergab sich daraus, dass in diesen drei Jahren gleichbleibende Kernteams für die Durchführung von Endometriose-Operationen und ART zuständig waren. Während bei 44 Patientinnen ein histologischer Endometriose-Nachweis vorlag, wurde bei den 43 Patientinnen der Kontrollgruppe eine Endometriose im Vorfeld von IVF oder ICSI laparoskopisch ausgeschlossen. Die Studienpopulation umfasste vier Patientinnen mit Endometriose im rASRM-Stadium I (minimal), zwölf Patientinnen mit Endometriose im Stadium II (mild), elf Patientinnen mit Endometriose im Stadium III (moderat) und acht Patientinnen mit Endometriose im Stadium IV (schwer). Bei neun Patientinnen war das Stadium der Endometriose unbekannt. Die eingeschlossenen Probandinnen hatten insgesamt 138 frische Embryonentransfers im Rahmen ihrer IVF- und/oder ICSI-Zyklen. Für die Studie ausgewertet wurden damit die Daten von 258 befruchteten und kultivierten Embryonen, davon 137 von Patientinnen mit Endometriose und 121 von Patientinnen ohne Endometriose. Probandinnen mit unbekanntem Endometriose-Status, mit Zyklen ohne generierte Embryonen und Zyklen ohne transferierte Embryonen wurden nicht berücksichtigt.

2.4 Ablauf von IVF und ICSI und Generierung der Embryonendaten

Die in den folgenden Unterkapiteln genannten Arbeitsschritte in Vorbereitung auf die Studie wurden von Ärzt:innen und wissenschaftlichen Mitarbeiter:innen der Universitätsfrauenklinik Würzburg durchgeführt und waren nicht Teilleistung dieser Doktorarbeit.

2.4.1 Kontrollierte ovarielle Stimulation und Follikelpunktion

Im Rahmen von IVF und ICSI erfolgte unter sonographischem Monitoring des Follikelwachstums eine durchschnittlich zehntägige kontrollierte ovarielle Stimulation nach dem langen und ultralangen GnRH-Agonistenprotokoll sowie nach dem GnRH-Antagonistenprotokoll, wie beispielsweise von Griesinger (2020) beschrieben. Die Stimulationsdosis war abhängig von Alter und Body-Mass-Index (BMI) der Patientin sowie, als Marker für ihre Eizellreserve, von Höhe des Anti-Müller-Hormons und sonographischem Antralen Follikelcount. Durch 5.000 oder 10.000 IU rekombinantes humanes Choriongonadotropin (HCG, Predalon® MSD) wurde die Ovulation ausgelöst. Voraussetzung war das Vorliegen von mindestens drei Follikeln eines Durchmessers von mindestens 17 Millimetern. 36 Stunden später wurde eine transvaginale, ultraschallgesteuerte Follikelpunktion durch auf Reproduktionsmedizin spezialisierte Operateur:innen durchgeführt. Im Falle von Endometriose kam das Aspirat nicht in Kontakt zu Endometriomen, wo erforderlich wurde das Aspirationssystem gewechselt.

2.4.2 IVF/ICSI und Embryokultivierung

Die gewonnenen Cumulus-Eizell-Komplexe (COC) wurden in SynVITRO Flush-Medium (Cooper Surgical, Ref. 15760125) bei 37 °C gesammelt, übertragen auf Continuous Single Culture Medium (CSC-C, Irvine Scientific, Ref. 90165) und mit speziellem Öl für Embryokulturen (Irvine Scientific, Ref. 9305) bedeckt. Die Inkubation erfolgte unter konstanten Bedingungen bei 37 °C und 6,8 % CO₂. Im Falle einer herkömmlichen IVF wurden die COC mit beweglichen Spermien einer Konzentration von 0,1 bis 0,5 x 10⁶ pro Milliliter des aufbereiteten Ejakulats versetzt. Vor dem ICSI-Verfahren wurden die COC mittels Hyaluronidase (Cumulase®, Cooper Surgical, Ref. 16125000) und Pipetten mit geeigneter Lumengröße (175-135 µm, Vitromed, Jena, Ref. V-Den-135, -150, -175)

von Cumuluszellen denudiert. Die Injektion eines einzelnen selektierten Spermatozoons in das Zytoplasma der reifen Oozyte erfolgte in Multipurpose Handling Medium (MHM, Irvine Scientific, Ref. 90166) und Polyvinylpyrolidon (PVP, Cooper Surgical, Ref. 10905000). Die befruchteten Eizellen wurden in einer EmbryoSlide-Kulturschale (Vitrolife, Ref. FR-S-ES-D) kultiviert, wobei die Übertragung hierauf im Falle einer IVF an Tag 1 nach Prüfung der erfolgreichen Fertilisation erfolgte. Die Kultivierung der Embryonen bis zum 3. beziehungsweise bis zum 5. Tag erfolgte ohne Medienwechsel in einem Brutschrank mit integriertem Mikroskop für kontinuierliche, hochauflösende Aufzeichnung der morphokinetischen Ereignisse (EmbryoScope®, Vitrolife, siehe Abbildung 9) bei 6,8 % CO₂, 5 % O₂ und 37 °C.

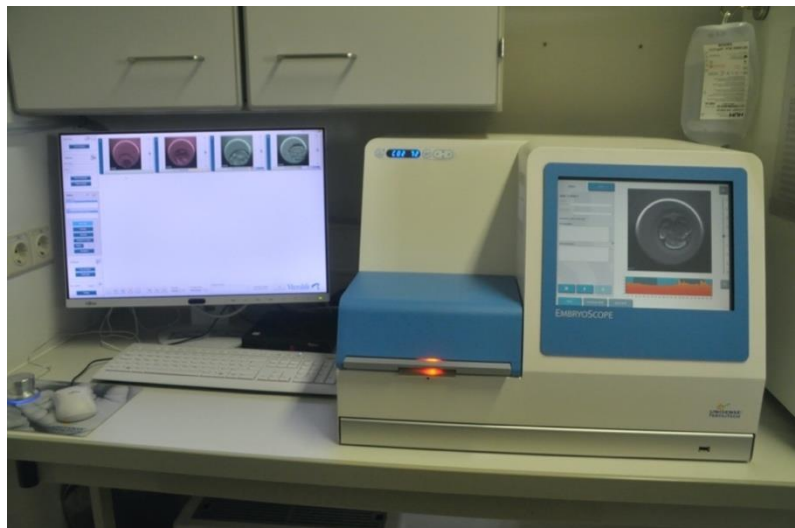


Abbildung 9: EmbryoScope® Time-Lapse-System. Zu sehen ist rechts das EmbryoScope®, ein Inkubator mit integriertem Mikroskop und Kamera, links ein PC für die Auswertung der kontinuierlich erzeugten Aufnahmen. Das Foto wurde eigenhändig aufgenommen, die freundliche Genehmigung zur Verwendung wurde durch Dr. rer. nat. Claudia Staib, Universitätsfrauenklinik Würzburg erteilt.

2.4.3 Embryonen-Monitoring und Annotation

Für das Monitoring der Embryonen wurde die Embryoviewer-Software (Vitrolife) verwendet, mithilfe derer abhängig vom Tag des Embryotransfers der Known Implantation Data (KID)Score™ D3 und D5 generiert werden kann. Hierbei handelt es sich um einen morphokinetischen Algorithmus, der auf einem Datensatz von 3.275 an Tag 3 und ca. 5.200 an Tag 5 transferierten Referenz-Embryonen mit bekanntem Einnistungsergebnis beruht (Petersen et al., 2016, Vitrolife, 2021b) (siehe Abbildung 10).

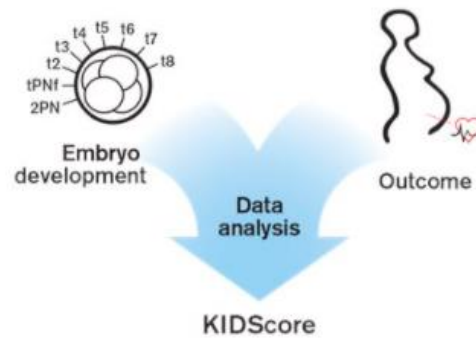


Abbildung 10: Entwicklung des KIDScores™ (Vitrolife, 2022). Der Score kam zustande, indem morphokinetische Ereignisse der Embryonalentwicklung mit dem Outcome der erfolgreichen Implantation korreliert wurden. Die freundliche Genehmigung zu Verwendung und Druck der Abbildung wurde durch Vitrolife Sweden AB erteilt.

Folgende Variablen werden zur Berechnung des KIDScores™ annotiert (Petersen et al., 2016), Terminologie nach Ciray et al. (2014):

- Anzahl der Vorkerne im 1-Zellstadium (PN)
- Zeitdauer zwischen Insemination und Verblässen der Vorkerne ($tPNf$)
- Zeitdauer bis zur Entstehung von 2-, 3-, 5- und 8-Zellern ($t2, t3, t5, t8$)

Zusätzlich bei KIDScore™ D5 (Vitrolife, 2021a):

- Zeitdauer von Insemination bis Entstehung der fertigen Blastozyste (tB)
- Beurteilung der inneren Zellmasse (ICM) und des Trophoblasten (TE) innerhalb von 115-120 Stunden nach Insemination

Die Software (siehe Abbildung 11) unterzieht die Embryonen einem Ranking entsprechend ihrer Orientierung an den Referenzwerten, wobei beim KIDScore™ D3 Punktzahlen von 1 bis 5, beim KIDScore™ D5 Punktzahlen von 1 bis 9,9 aufsteigend die statistische Chance auf Implantation wiedergeben (Vitrolife, 2022). Ein KIDScore™ von 0 wird vergeben, wenn ein Embryo keine zwei Vorkerne aufweist (Vitrolife, 2021a).

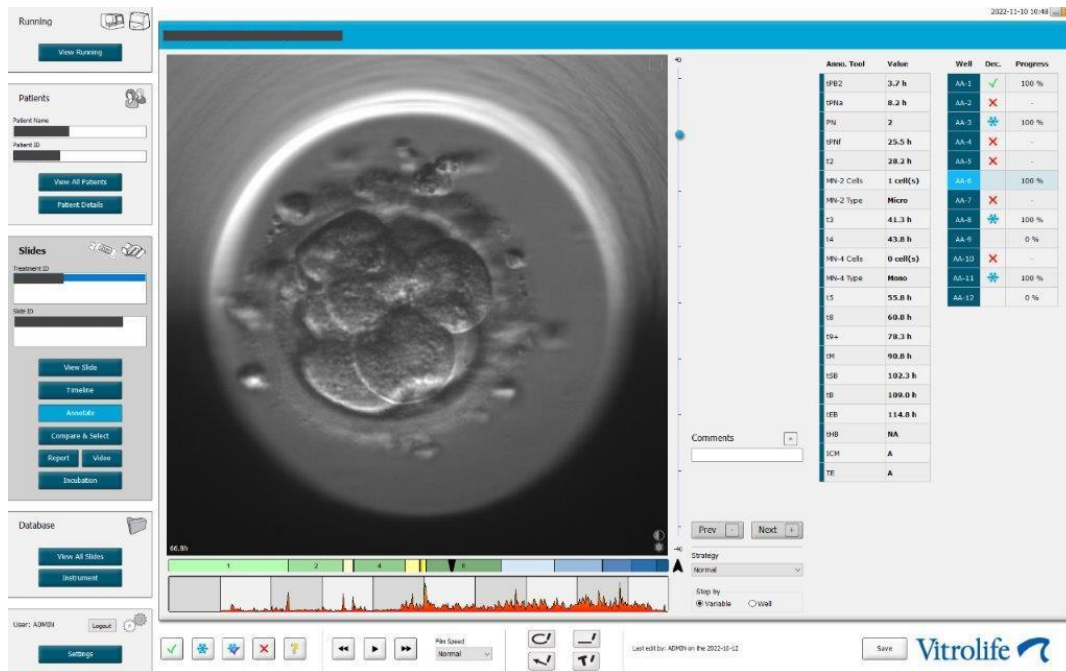


Abbildung 11: EmbryoViewer-Software. Zu sehen ist ein Bildschirmfoto, das beispielhaft die EmbryoScope®-Aufnahme eines Embryos im Spaltstadium sowie seine Annotierungen zeigt. Die Abbildung wurde zur Verfügung gestellt von Dr. rer. nat. Claudia Staib, Universitätsfrauenklinik Würzburg.

Der KIDScore™ wurde entwickelt, um anhand der drei Kriterien Regelmäßigkeit der Teilungen, Geschwindigkeit der Entwicklung und Qualität der Blastozyste eine Entscheidungshilfe bei der Wahl des zu transferierenden Embryos nach künstlicher Befruchtung zu bieten (Vitrolife, 2021b, Vitrolife, 2021a). In der vorliegenden Studie wurde er als Maß für die Embryonenqualität bei Patientinnen mit und ohne Endometriose genutzt. Hierfür wurden jeweils die medianen KIDScores™ in der Endometriose-Gruppe und Kontrollgruppe, sowie in einem zweiten Schritt in einer Gruppe mit vollständiger Endometriose-Resektion sowie einer Gruppe ohne Endometriose-Resektion miteinander verglichen. Außerdem wurde anhand einer Fallserie aus vier Patientinnen, die IVF-/ICSI-Zyklen sowohl vor als auch nach Endometriose-Resektion hatten, untersucht, inwiefern sich die KIDScores™ im Verlauf verändert haben.

2.4.4 Embryotransfer

Während der Kultivierung erfolgte eine Bewertung der Embryonenqualität gemäß der Istanbul-Konsensus-Kriterien mit Fokus auf der Anzahl der Blastomere, der Zellfragmentierung und der Symmetrie (Alpha Scientists in Reproductive Medicine und ESHRE Special Interest Group of Embryology, 2011). Darauf beruhend trafen erfahrene

Embryolog:innen die Entscheidung für oder gegen Transfer. Pro Zyklus wurden entweder ein, zwei oder drei Embryonen zeitgleich transferiert. Der Tag des Transfers – Tag 3 oder Tag 5 nach IVF/ICSI (siehe Abbildung 12) – hing von der Anzahl der befruchteten Eizellen und der Qualität der Embryonen ab. Aus den durch die Embryoviewer-Software (Vitrolife) erhobenen Annotierungen wurden bei allen transferierten Embryonen retrospektiv die KIDScores™ generiert und ausgewertet.

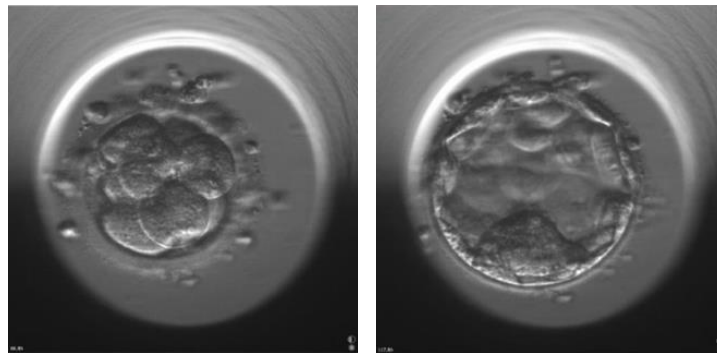


Abbildung 12: Embryonale Entwicklungsstadien an Tag 3 und Tag 5. Zu sehen ist links eine EmbryoScope®-Aufnahme einer Eizelle im 8-Zell-Stadium an Tag 3, sowie rechts eine EmbryoScope®-Aufnahme einer expandierten Blastozyste an Tag 5 nach ICSI. Die mikroskopischen Aufnahmen wurden zur Verfügung gestellt von Dr. rer. nat. Claudia Staib, Universitätsfrauenklinik Würzburg.

2.4.5 Feststellung der Schwangerschaft

Patientinnen mit zu Hause durchgeführtem positiven Schwangerschaftstest erhielten einen Termin in der siebten Schwangerschaftswoche, bei dem die Schwangerschaft mittels vaginaler Ultraschalluntersuchung bestätigt wurde.

Schwangerschafts- und Abortraten zwischen Frauen mit (resezierter) Endometriose und Frauen ohne Endometriose wurden miteinander verglichen.

2.5 Endometriose-Resektion

Die Endometriose-Resektionen wurden von spezialisierten Operateur:innen der Universitätsfrauenklinik Würzburg durchgeführt. Alle Patientinnen, bei denen eine vollständige Endometriose-Resektion geplant war, konnten laparoskopisch operiert werden. Die OP ging dabei folgendermaßen vonstatten: Nach CO₂-Insufflation der Bauchhöhle via Veress-Nadel wurde der erste Trokar subumbilikal eingeführt. Daraufhin wurden weitere Trokare des Durchmessers von fünf Millimetern so im Unterbauch

platziert, dass die individuell beobachteten Endometrioseherde gut zu erreichen waren. Nach systematischer Beurteilung des gesamten abdominalen Situs wurde der Endometriose ein rASRM-Stadium sowie im Falle von TIE zusätzlich ein ENZIAN-Score zugewiesen. Vollständige Resektion bezeichnete die komplette Entfernung aller laparoskopisch detektierten Endometrioseherde, schloss aber die Exzision einer eventuell bestehenden Adenomyosis uteri nicht mit ein.

Die Universitätsfrauenklinik Würzburg ist ein Endometriosezentrum der Stufe III. Endometriosezentren wurden eingerichtet, um eine einheitliche, leitliniengerechte und nach aktuellem Stand der Wissenschaft erfolgende Versorgung von Endometriose-Patientinnen sicherzustellen. Prüfung und Zertifizierung der Zentren erfolgt durch die unabhängige Organisation EuroEndoCert, wobei strenge Richtlinien hinsichtlich beispielsweise der strukturellen Ausstattung und der Qualifizierung des behandelnden Personals angewandt werden. Die zertifizierten Krankenhäuser sind qualifiziert für die sichere Diagnosestellung und Behandlung von Endometriose. Drei Stufen von Zentren werden unterschieden: Endometriosezentrum (Stufe I), klinisches Endometriosezentrum (Stufe II), klinisches und wissenschaftliches Endometriosezentrum (Stufe III) (Schäfer et al., 2021).

2.6 Statistische Analyse

Die Datenverarbeitung und die statistischen Operationen wurden von der Verfasserin dieser Arbeit mit Microsoft Excel 2021 (Microsoft, USA) und SPSS Statistics 28 (IBM, USA) durchgeführt. Mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests und nachfolgend paarweisen Vergleichen wurden die Patientencharakteristika und klinischen Daten zwischen Endometriosegruppe-D3/-D5 und Kontrollgruppe-D3/-D5 auf signifikante Unterschiede geprüft. Für die nicht-parametrischen Vergleiche der ordinal skalierten KIDScoreTM-Messungen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, um auf statistische Signifikanz zu prüfen. Die Berechnung der Effektstärke d (Cohens d) erfolgte dabei gemäß Lenhard (2016). Der Exakte Test nach Fisher wurde durchgeführt, um das Signifikanzniveau bei Vergleich der Schwangerschafts- und Abortraten zwischen Endometriose-Patientinnen und Kontrollgruppe zu bestimmen. Ein p -Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert. Für die Erstellung der Grafiken wurden SPSS Statistics 28 sowie Tableau Desktop 2022.1 verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika und klinische Daten des Probandenkollektivs

Die untersuchten Embryonen wurden, je nach Ursprung der Eizellen von Patientinnen mit/ohne Endometriose, der Endometriose- oder der Kontrollgruppe zugeteilt. Innerhalb der zwei Gruppen wurde eine Zuordnung in D3 und D5 vorgenommen, je nach Tag des Embryotransfers und Anwendung des KIDScores™ D3 oder D5 bei der Beurteilung der Embryonenqualität. Beim Vergleich der medianen KIDScores™ zwischen Endometriose- und Kontrollgruppe wurden alle Embryonen ausgeschlossen, die nicht annotiert werden konnten. Somit ergaben sich folgende, von der im Kapitel 2.3 genannten Gesamtzahl abweichende Patientinnen- und Transferzahlen (siehe Abbildung 13).

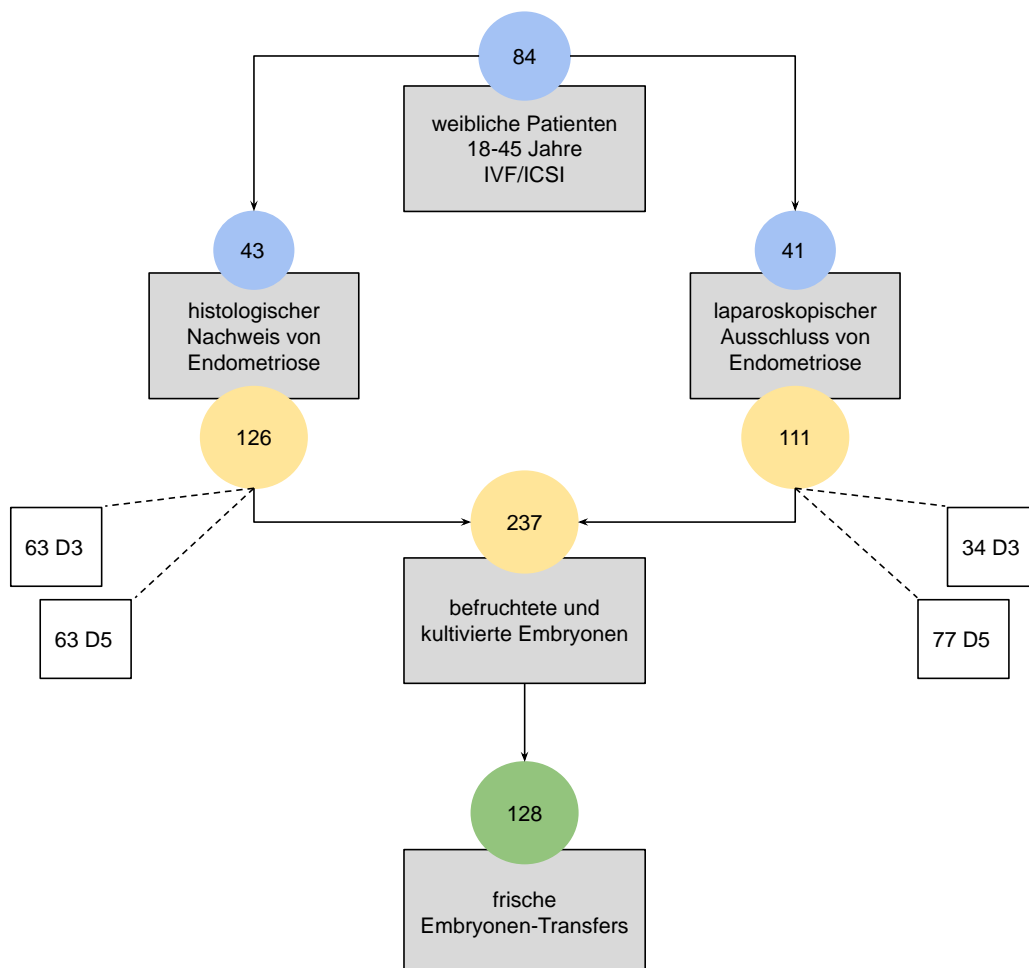


Abbildung 13: Probandenkollektiv der KIDScore™-Vergleiche (in Anlehnung an Herbert et al. (2023)). Das Flussdiagramm veranschaulicht die Auswahl der Patientinnen, die Anzahl der in der jeweiligen Gruppe eingeschlossenen Embryonen sowie die Gesamtzahl der durchgeführten Transfers.

Der BMI der Endometriose-Gruppe D5 unterschied sich signifikant von dem der Kontrollgruppe D5 ($p = 0,005$) (siehe Tabelle 1). Zudem wurden in der Endometriose-Gruppe D3 signifikant weniger Eizellen pro Zyklus aspiriert als in der Endometriose-Gruppe D5 ($p = 0,001$) und Kontrollgruppe D5 ($p = 0,009$) sowie weniger Embryonen pro Zyklus transferiert als in der Endometriose-Gruppe D5 ($p = 0,028$). Die Lebendgeburtenrate, definiert als Anzahl der Geburten pro frischem Embryotransfer, zeigte in den vier Gruppen keine signifikante Abweichung (siehe Tabelle 2).

Tabelle 1: Patientencharakteristika unter Angabe von Mittelwerten (95 %-Konfidenzintervall) (Herbert et al., 2023). Für die vier Gruppen Endometriose D3, Kontrollen D3, Endometriose D5 und Kontrollen D5 sind die Mittelwerte von Alter und BMI mit den jeweiligen 95 %-Konfidenzintervallen aufgeführt. Mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests und nachfolgend paarweisen Vergleichen wurde auf signifikante Unterschiede geprüft.

	Endometriose D3	Kontrollen D3	Endometriose D5	Kontrollen D5
Alter (Jahre)	35,1 (34,1; 36,0)	35,6 (34,5; 36,6)	34,9 (33,7; 36,1)	33,8 (32,9; 34,8)
BMI (kg/m ²)	24,6 (23,4; 25,9)	24,9 (23,3; 26,6)	22,5 (21,8; 23,2)	25,1 (24,0; 26,1)

Tabelle 2: Klinische Daten unter Angabe von absoluten Werten oder Mittelwerten (Herbert et al., 2023). Für die vier Gruppen Endometriose D3, Kontrollen D3, Endometriose D5 und Kontrollen D5 sind die Gesamtzahl der Stimulationszyklen sowie Mittelwerte der entnommenen Eizellen pro Zyklus, transferierten Embryonen pro Zyklus und Rate der Lebendgeburten pro Zyklus aufgeführt. Mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests und nachfolgend paarweisen Vergleichen wurde auf signifikante Unterschiede geprüft.

	Endometriose D3	Kontrollen D3	Endometriose D5	Kontrollen D5
Gesamtzahl der Stimulationszyklen	37	20	31	40
Entnommene Eizellen pro Zyklus	8,1	8,8	13,4	12,2
Transferierte Embryonen pro Zyklus	1,8	1,8	2,1	2,0
Rate der Lebendgeburten pro Zyklus	0,2	0,2	0,2	0,2

Von allen mit dem KIDScore™ bewerteten Embryonen wurde der Endometriose-Schweregrad der zugrunde liegenden Patientin erfasst. Bei zehn KIDScore™ D3- sowie zehn KIDScore™ D5-Embryonen war der rASRM-Score nicht bekannt. Die Verteilung in minimale, leichte, mittlere und schwere Endometriose unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,489$) (siehe Tabelle 3).

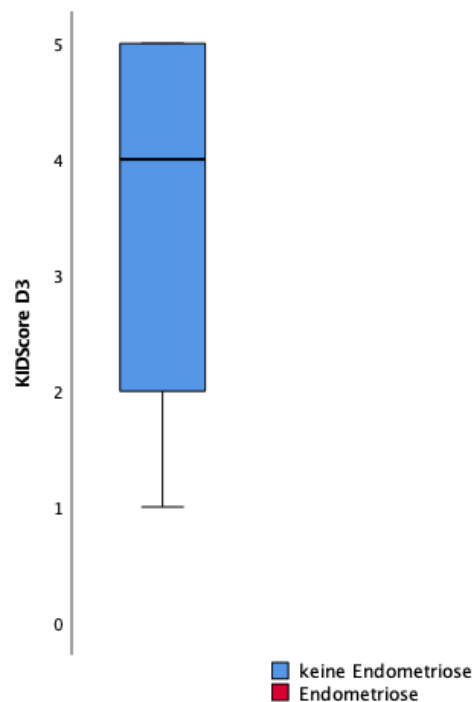
Tabelle 3: rASRM-Vergleiche zwischen Endometriose D3 und D5 unter Angabe von absoluten Werten (Prozentwerten). Für die Gruppen Endometriose D3 und Endometriose D5 ist die Verteilung in die Schweregrade rASRM I bis IV aufgeführt. Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde auf signifikante Unterschiede geprüft.

	rASRM I	rASRM II	rASRM III	rASRM IV	unbekannt
Endometriose D3 (n = 63)	7 (11,1 %)	13 (20,6 %)	19 (30,2 %)	14 (22,2 %)	10 (15,9 %)
Endometriose D5 (n = 63)	3 (4,8 %)	25 (39,7 %)	12 (19,0 %)	13 (20,6 %)	10 (15,9 %)

3.2 Unterschiede im KIDScore™ bei Embryonen von Patientinnen mit und ohne Endometriose

3.2.1 Anwendung des KIDScores™ D3

Bei an Tag 3 transferierten Embryonen wurde der KIDScore™ D3 angewandt, wobei unterschieden wurde, ob die Embryonen von Patientinnen mit Endometriose oder von Patientinnen ohne Endometriose stammten. Außer Acht gelassen wurde zunächst, ob die Endometriose vor Durchführung von ICSI oder IVF vollständig reseziert war oder nicht. Auf der KIDScore™ D3-Skala erreichten sowohl die Embryonen der Endometriose-Gruppe als auch die Embryonen der Kontrollgruppe einen Medianwert von 4 (siehe Abbildung 14). Den KIDScore™ als Maß für die Embryonenqualität verwendend, scheint sich also bei Annotation bis Tag 3 der Entwicklung kein Unterschied zu zeigen zwischen Embryonen der Endometriose- und der Kontrollgruppe ($p = 0,966$).



	Median	Minimum	Maximum	Anzahl
keine Endometriose	4	1	5	34
Endometriose	4	0	5	63

Abbildung 14: Einfluss von Endometriose auf den KIDScore™ D3 (Herbert et al., 2023). Mittels Boxplot wird der Vergleich der Embryonenqualität anhand des KIDScores™ D3 zwischen Patientinnen ohne Endometriose und mit Endometriose dargestellt. Median (markante Linie), absolutes Minimum (unteres Ende des Boxplots), absolutes Maximum (oberes Ende des Boxplots) und Anzahl der Embryonen sind in der nachstehenden Tabelle ausgeführt. Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde auf signifikante Unterschiede geprüft.

3.2.2 Anwendung des KIDScores™ D5

Bei erst an Tag 5 transferierten Embryonen der Endometriose- und der Kontrollgruppe wurde der KIDScore™ D5 angewandt. Während Embryonen von Patientinnen mit Endometriose einen Medianwert von 6,5 erreichten, kamen Embryonen von Patientinnen ohne Endometriose auf einen Medianwert von 6,8 (siehe Abbildung 15). Der Trend hin zu einer geringeren Embryonenqualität bei Embryonen der Endometriose-Gruppe erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,175$).

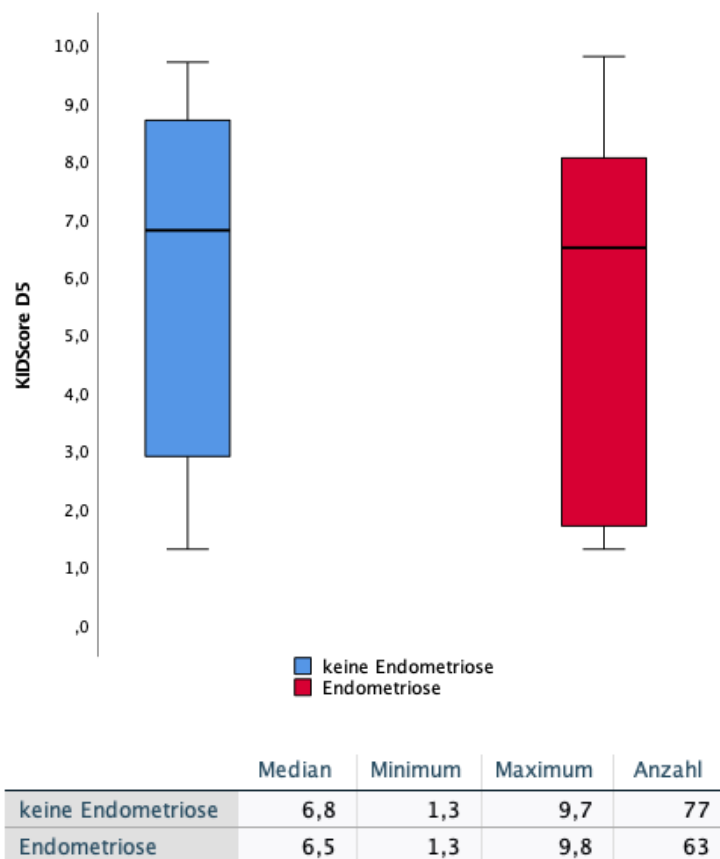


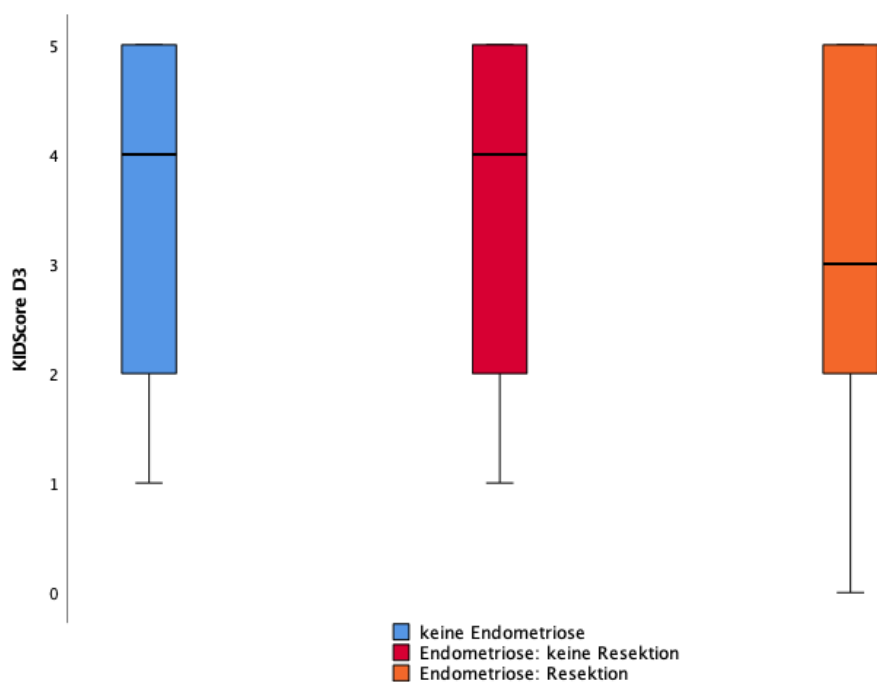
Abbildung 15: Einfluss von Endometriose auf den KIDScore™ D5 (Herbert et al., 2023). Mittels Boxplot wird der Vergleich der Embryonenqualität anhand des KIDScores™ D5 zwischen Patientinnen ohne Endometriose und mit Endometriose dargestellt. Median (markante Linie), absolutes Minimum (unteres Ende des Boxplots), absolutes Maximum (oberes Ende des Boxplots) und Anzahl der Embryonen sind in der nachstehenden Tabelle ausgeführt. Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde auf signifikante Unterschiede geprüft.

3.3 Unterschiede im KIDScore™ bei Embryonen von Patientinnen mit vollständig resezierter und nicht resezierter Endometriose

Nachfolgend wurde die Endometriose-Gruppe in zwei Subgruppen geteilt. Es wurde unterschieden zwischen Patientinnen, bei denen die Endometrioseläsionen vor IVF oder ICSI vollständig entfernt waren und Patientinnen, die eine histologisch nachgewiesene Endometriose aufwiesen, deren Herde vor IVF oder ICSI jedoch nicht vollständig reseziert waren. War beispielsweise aufgrund von auswärtigem Klinikaufenthalt nicht eindeutig dokumentiert, ob die Resektion wie im Methodenteil beschrieben vonstatten gegangen war, wurden die zugehörigen Embryonen – elf in der D3-Gruppe und zehn in der D5-Gruppe – nicht in der Untersuchung berücksichtigt.

3.3.1 Anwendung des KIDScores™ D3

In der Gruppe der an Tag 3 transferierten Embryonen erreichten Embryonen von Patientinnen mit Endometriose und mit vollständiger Resektion einen KIDScore™-Medianwert von 3, Embryonen von Patientinnen mit Endometriose und ohne Resektion einen Medianwert von 4. Der Medianwert der Kontrollgruppe lag bei ebenfalls 4 (siehe Abbildung 16). Hinsichtlich der Embryonenqualität an Tag 3 konnte somit kein signifikanter Unterschied zwischen resezierter Endometriose versus nicht-resezierter Endometriose ($p=0,668$), keiner Endometriose versus nicht-resezierter Endometriose ($p=0,717$) und keiner Endometriose versus resezierter Endometriose ($p=0,934$) festgestellt werden.



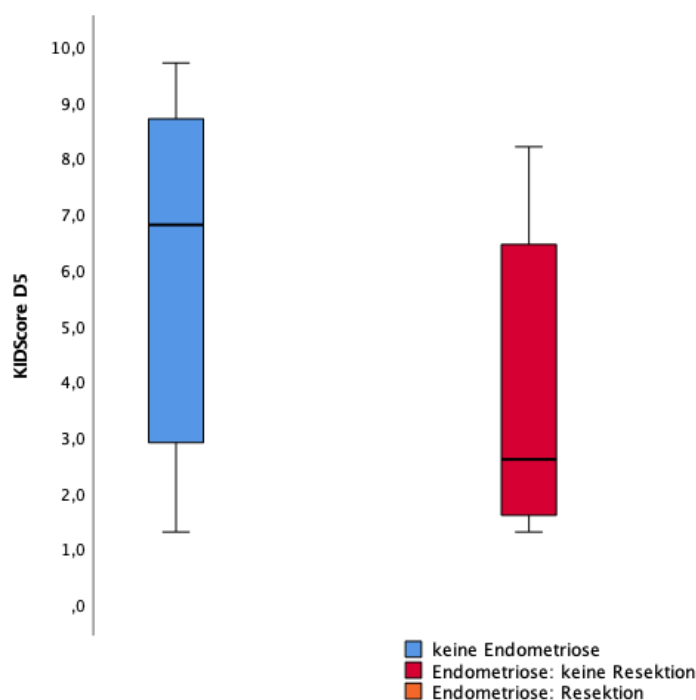
	Median	Minimum	Maximum	Anzahl
keine Endometriose	4	1	5	34
Endometriose: keine Resektion	4	1	5	15
Endometriose: Resektion	3	0	5	37

Abbildung 16: Einfluss von vollständiger Endometriose-Resektion auf den KIDScore™ D3 (Herbert et al., 2023). Mittels Boxplot wird der Vergleich der Embryonenqualität anhand des KIDScores™ D3 zwischen Patientinnen ohne Endometriose, mit nicht-resezierter Endometriose und mit resezierter Endometriose dargestellt. Median (markante Linie), absolutes Minimum (unteres Ende des Boxplots), absolutes Maximum (oberes Ende des Boxplots) und Anzahl der Embryonen sind in der nachstehenden Tabelle ausgeführt. Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde auf signifikante Unterschiede geprüft.

3.3.2 Anwendung des KIDScores™ D5

In der D5-Gruppe ergab sich ein KIDScore™-Medianwert von 2,6 bei den Embryonen von Patientinnen mit Endometriose und ohne Resektion, hingegen ein KIDScore™-Medianwert von 7,2 bei den Embryonen von Patientinnen mit Endometriose und mit vollständiger Resektion (siehe Abbildung 17). Dies entspricht einem hoch-signifikanten Anstieg der Embryonenqualität ($p = 0,002$) bei vollständiger Resektion von Endometrioseläsionen vor Anwendung von IVF oder ICSI. Der KIDScore™ D5 dieser Embryonen wich überdies nicht signifikant ab vom KIDScore™ der Kontrollgruppe aus Embryonen von Patientinnen ohne Endometriose, der 6,8 betrug ($p = 0,911$). Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen dem Medianwert der Kontrollgruppe sowie dem Medianwert von Embryonen von Patientinnen mit nicht-resezierter Endometriose ($p = 0,003$).

Die Umrechnung in die Effektstärke d (Cohens d) gemäß Lenhard (2016) ergab einen mittleren Effekt ($d = 0,639$) für „keine Endometriose“ versus „Endometriose ohne Resektion“ sowie einen großen Effekt ($d = 0,93$) für „Endometriose-Komplettresektion“ versus „Endometriose ohne Resektion“.



	Median	Minimum	Maximum	Anzahl
keine Endometriose	6,8	1,3	9,7	77
Endometriose: keine Resektion	2,6	1,3	8,2	19
Endometriose: Resektion	7,2	1,7	9,0	34

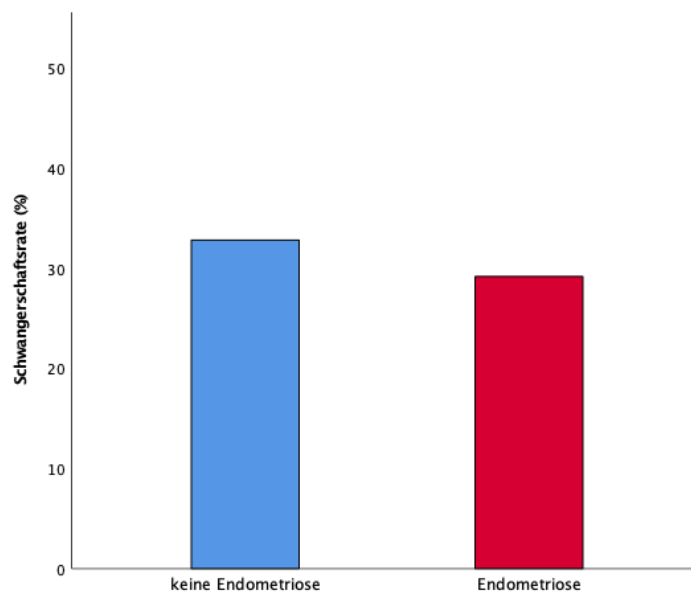
Abbildung 17: Einfluss von vollständiger Endometriose-Resektion auf den KIDScore™ D5 (Herbert et al., 2023). Mittels Boxplot wird der Vergleich der Embryonenqualität anhand des KIDScores™ D5 zwischen Patientinnen ohne Endometriose, mit nicht-resezierter Endometriose und mit resezierter Endometriose dargestellt. Median (markante Linie), absolutes Minimum (unteres Ende des Boxplots), absolutes Maximum (oberes Ende des Boxplots) und Anzahl der Embryonen sind in der nachstehenden Tabelle ausgeführt. Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde auf signifikante Unterschiede geprüft.

3.4 Einfluss von Endometriose auf Schwangerschafts- und Abortraten

Für einen klinischen Bezug wurden bei den Patientinnen mit Endometriose und der Kontrollgruppe ohne Endometriose sekundär die Schwangerschafts- und Abortraten betrachtet. Hierbei wurden auch Zyklen miteinbezogen, die nicht-annotierte beziehungsweise nicht eindeutig dem KIDScore™ D3 beziehungsweise D5 zuzuordnende Embryonen enthielten.

3.4.1 Einfluss von Endometriose auf die Schwangerschaftsrate

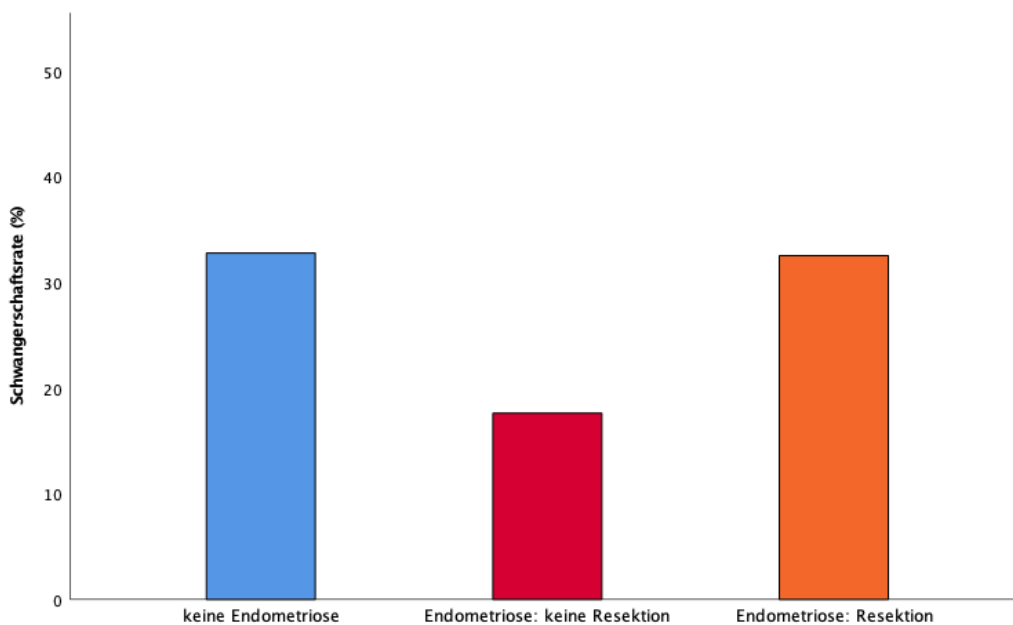
Die Schwangerschaftsrate bezeichnet die Prozentzahl der durchgeführten Embryonentransfers, die in die sonographische Feststellung einer Schwangerschaft mündeten, wobei ein bis drei Embryonen gleichzeitig transferiert wurden. Embryonentransfers, bei denen Daten zum Schwangerschaftsausgang fehlten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Die Schwangerschaftsrate bei der Gruppe von Frauen mit Endometriose betrug 29,2 %, bei der Gruppe von Frauen ohne Endometriose 32,8 % (siehe Abbildung 18). Es bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,711$).



	keine Schwangerschaft	Schwangerschaft	Gesamt
keine Endometriose	43	21	64
	67.2%	32.8%	100.0%
Endometriose	51	21	72
	70.8%	29.2%	100.0%
Gesamt	94	42	136
	69.1%	30.9%	100.0%

Abbildung 18: Auswirkung von Endometriose auf die Schwangerschaftsrate (Herbert et al., 2023). Mittels Säulendiagramm wird der Vergleich der Schwangerschaftsraten zwischen Patientinnen ohne Endometriose und mit Endometriose dargestellt. Die Zahl der jeweils nicht schwangeren und schwangeren Patientinnen sowie die Gesamtzahl der Patientinnen ist in der nachstehenden Tabelle aufgeführt. Mithilfe des Exakten Tests nach Fisher wurde auf signifikante Unterschiede geprüft.

Nachfolgend wurde die Endometriosegruppe unterteilt: Nach Kompletresektion zeigte sich eine Schwangerschaftsrate von 32,6 %; bei Vorliegen von Endometriose ohne Resektion ergab sich eine Schwangerschaftsrate von 17,6 % (siehe Abbildung 19). Die Unterschiede in den Schwangerschaftsraten zwischen Patientinnen mit resezierter versus nicht-resezierter Endometriose ($p = 0,346$), Patientinnen ohne Endometriose versus mit nicht-resezierter Endometriose ($p = 0,370$) und Patientinnen ohne Endometriose versus mit resezierter Endometriose ($p = 1,000$) erreichten keine statistische Signifikanz.

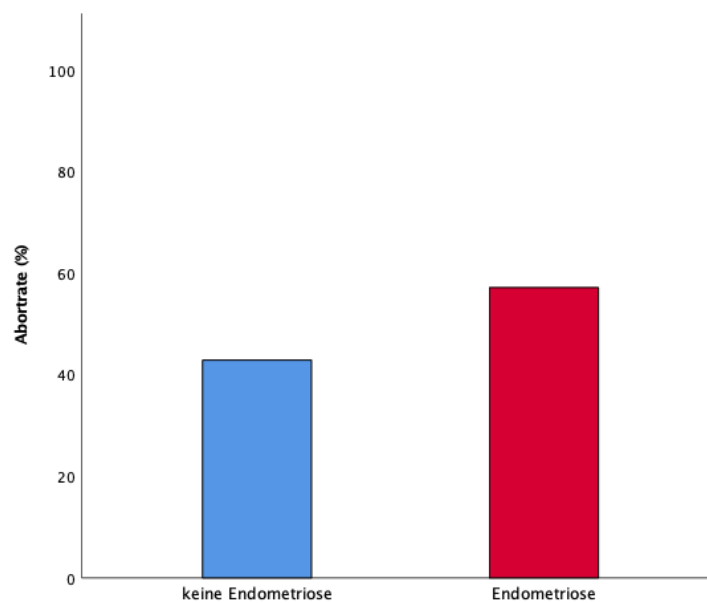


	keine Schwangerschaft	Schwangerschaft	Gesamt
keine Endometriose	43	21	64
	67.2%	32.8%	100.0%
Endometriose: keine Resektion	14	3	17
	82.4%	17.6%	100.0%
Endometriose: Resektion	29	14	43
	67.4%	32.6%	100.0%
Gesamt	86	38	124
	69.4%	30.6%	100.0%

Abbildung 19: Auswirkung von vollständiger Endometriose-Resektion auf die Schwangerschaftsrate (Herbert et al., 2023). Mittels Säulendiagramm wird der Vergleich der Schwangerschaftsraten zwischen Patientinnen ohne Endometriose, mit nicht-resezierter Endometriose und mit resezierter Endometriose dargestellt. Die Zahl der jeweils nicht schwangeren und schwangeren Patientinnen sowie die Gesamtzahl der Patientinnen ist in der nachstehenden Tabelle aufgeführt. Mithilfe des Exakten Tests nach Fisher wurde auf signifikante Unterschiede geprüft.

3.4.2 Einfluss von Endometriose auf die Abortrate

Die Abortrate bezeichnet die Prozentzahl der in eine Schwangerschaft mündenden Embryonentransfers, die als Abort endeten. Embryonentransfers, bei denen Daten zum Schwangerschaftsausgang fehlten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Die Abortrate bei der Gruppe von Frauen mit Endometriose betrug 57,1 %, bei der Gruppe von Frauen ohne Endometriose 42,9 % (siehe Abbildung 20). Es bestand kein signifikanter Unterschied ($p = 0,500$).

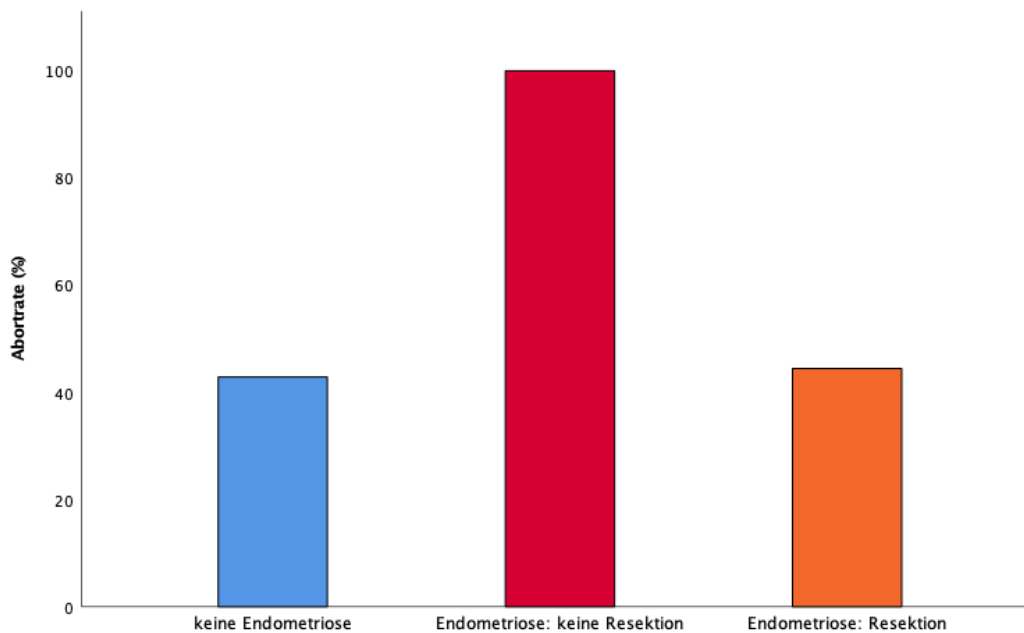


	kein Abort	Abort	Gesamt
keine Endometriose	12	9	21
	57,1%	42,9%	100,0%
Endometriose	6	8	14
	42,9%	57,1%	100,0%
Gesamt	18	17	35
	51,4%	48,6%	100,0%

Abbildung 20: Auswirkung von Endometriose auf die Abortrate (Herbert et al., 2023). Mittels Säulendiagramm wird der Vergleich der Abortraten zwischen Patientinnen ohne Endometriose und mit Endometriose dargestellt. Die Zahl der Patientinnen jeweils ohne Abort und mit Abort sowie die Gesamtzahl der Patientinnen ist in der nachstehenden Tabelle aufgeführt. Mithilfe des Exakten Tests nach Fisher wurde auf signifikante Unterschiede geprüft.

Nach Komplettresektion zeigte sich eine Abortrate von 44,4 %. Dagegen ergab sich bei Vorliegen von Endometriose ohne Resektion – allerdings erfüllten lediglich zwei

Patientinnen dieses Kriterium – eine Abortrate von 100 % (siehe Abbildung 21). Der Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz ($p = 0,455$). Die Abortraten in den Gruppen von Frauen ohne Endometriose und einerseits Frauen mit nicht-resezierter Endometriose ($p = 0,217$) sowie andererseits Frauen mit resezierter Endometriose ($p = 1,000$) wichen jeweils nicht signifikant voneinander ab.



	kein Abort	Abort	Gesamt
keine Endometriose	12	9	21
	57,1%	42,9%	100,0%
Endometriose: keine Resektion	0	2	2
	0,0%	100,0%	100,0%
Endometriose: Resektion	5	4	9
	55,6%	44,4%	100,0%
Gesamt	17	15	32
	53,1%	46,9%	100,0%

Abbildung 21: Auswirkung von vollständiger Endometriose-Resektion auf die Abortrate (Herbert et al., 2023). Mittels Säulendiagramm wird der Vergleich der Abortraten zwischen Patientinnen ohne Endometriose, mit nicht-resezierter Endometriose und mit resezierter Endometriose dargestellt. Die Zahl der Patientinnen jeweils ohne Abort und mit Abort sowie die Gesamtzahl der Patientinnen ist in der nachstehenden Tabelle aufgeführt. Mithilfe des Exakten Tests nach Fisher wurde auf signifikante Unterschiede geprüft.

3.5 Fallserie: Veränderung des KIDScoreTM bei vollständiger Resektion der Endometriose im Verlauf der IVF-/ICSI-Behandlungen

Bei insgesamt vier Patientinnen der Endometriose-Gruppe wurden IVF- und/oder ICSI-Zyklen sowohl vor als auch nach vollständiger Resektion ihrer Endometriose durchgeführt. Nachfolgend wird herausgearbeitet, inwiefern sich die Embryonenqualität gemäß KIDScoreTM durch operative Entfernung der Endometrioseherde bei diesen vier Patientinnen verändert hat.

3.5.1 Beschreibung der Fälle

Patientin 1 hatte zum Zeitpunkt ihrer ersten ICSI-Behandlung im März 2014 einen BMI von 21,3 kg/m² und war 41 Jahre alt. Nach kontrollierter Stimulation mit dem GnRH-Agonisten-Protokoll konnten sieben Eizellen entnommen, vier davon befruchtet und kultiviert werden. Die zwei transferierten Embryonen wiesen einen KIDScoreTM D3 von 4 und 5 auf. Es kam im Rahmen dieser ersten ICSI-Behandlung zu keiner Schwangerschaft. Im nächsten Zyklus im August 2014 wurden elf Eizellen entnommen, fünf befruchtet und kultiviert und ebenfalls zwei Embryonen transferiert, bei denen ein KIDScoreTM D5 von 8,2 und 2,6 berechnet wurde. β -HCG war erneut negativ. Im November 2014 unterzog sich die Patientin einer LSK, bei der ein rASRM-Score von II festgestellt wurde und ihre Endometrioseherde operativ vollständig entfernt wurden. Ein weiterer ICSI-Zyklus wurde im Oktober 2015 durchgeführt, wobei die Stimulation nach dem GnRH-Antagonisten-Protokoll erfolgte. Fünf Oozyten wurden aspiriert, nach Befruchtung und Kultivierung von drei Oozyten wurden zwei Embryonen transferiert. Der KIDScoreTM D3 der Embryonen betrug 5 und 2. Es kam zu keiner Schwangerschaft. Bei Patientin 2 wurde bereits im Jahr 2004 im Rahmen einer diagnostischen LSK Endometriose festgestellt. Zwischen 2012 und 2014 unterzog sie sich mehreren IVF- und ICSI-Behandlungen, wobei im April 2014 zum ersten Mal Embryonen mit der Time-Lapse-Technologie kultiviert und nach dem KIDScoreTM bewertet wurden. Zu diesem Zeitpunkt hatte die Patientin einen BMI von 20,9 kg/m² und war 32 Jahre alt. Im ersten Zyklus wurden nach Stimulation mit dem GnRH-Agonisten-Protokoll fünfzehn Eizellen entnommen, sechs davon befruchtet und letztlich zwei Embryonen transferiert. Der KIDScoreTM D3 dieser beiden Embryonen betrug 2 und 4, es kam zu keiner

Schwangerschaft. Im September 2014 wurden die Endometrioseläsionen der Patientin (rASRM II) im Rahmen einer therapeutischen LSK vollständig entfernt. Zwei Monate später wurde ein weiterer ICSI-Zyklus durchgeführt, die Stimulation erfolgte nach dem GnRH-Antagonisten-Protokoll. Acht Oozyten wurden aspiriert, fünf befruchtet und kultiviert, zwei Embryonen des KIDScores™ D5 von 8,4 und 7,7 wurden transferiert. β -HCG war positiv, es kam zur Lebendgeburt eines Kindes.

Patientin 3 war zum Zeitpunkt ihrer ersten ICSI-Behandlung 31 Jahre alt und hatte einen BMI von 25,3 kg/m². Über die Jahre ihrer Behandlung verlor sie nicht an Gewicht. Sie war bereits zu einem früheren Zeitpunkt schwanger gewesen, hatte die Schwangerschaft jedoch abgebrochen aufgrund des Vorliegens einer Trisomie. Die Endometriose wurde im Rahmen einer diagnostischen LSK im März 2014 festgestellt. Im Mai 2014 wurde nach kontrollierter Stimulation der Patientin gemäß GnRH-Agonisten-Protokoll ein erster ICSI-Zyklus durchgeführt, wobei zwölf Eizellen entnommen, fünf befruchtet und kultiviert und letztlich zwei Embryonen übertragen wurden. Der KIDScore™ D5 betrug 7,2 und 6,8. Es kam zu einer Schwangerschaft, die jedoch im spontanen Abort endete. Die nächste ICSI-Behandlung nach dem gleichen Protokoll wurde im November 2014 begonnen. Nach Aspiration von zwölf Oozyten mit Befruchtung und Kultivierung von sechs Oozyten konnten zwei Embryonen transferiert werden. Der KIDScore™ D5 betrug 1,6 für beide Embryonen, β -HCG war negativ. Im Februar 2015 wurden in einem erneuten ICSI-Zyklus erneut vierzehn Eizellen entnommen, sechs befruchtet und kultiviert und zwei Embryonen des KIDScores™ D5 von 1,7 und 1,6 übertragen, ohne dass es zu einer Schwangerschaft kam. Im Juli 2015 konnten in der nächsten ICSI-Behandlung neun Eizellen entnommen, davon fünf befruchtet und kultiviert werden. Zwei Embryonen wurden übertragen, wobei ein KIDScore™ D5 von 1,7 und 6,5 berechnet wurde. Es kam zu einer Schwangerschaft, die in einem spontanen Abort endete. Im September 2015 unterzog sich die Patientin einer vollständigen Resektion ihrer TIE des ENZIAN-Scores A3 B2 C1 und rASRM-Scores IV. Kurz darauf startete sie mit einer neuen Runde ICSI, leider wurde für die zwei transferierten Embryonen kein KIDScore™ erhoben. Beim darauffolgenden, im September 2016 stattfindenden ICSI-Zyklus wurden sieben Oozyten aspiriert, sechs befruchtet, drei kultiviert und zwei Embryonen des KIDScores™ D3 von jeweils 4 übertragen. β -HCG war negativ. Im Dezember 2017 wurde eine erneute ICSI-Behandlung durchgeführt. Acht Eizellen wurden entnommen,

sieben befruchtet, drei kultiviert und zwei Embryonen übertragen, die einen KIDScore™ D5 von 7,2 und 1,7 aufwiesen. Es kam zu keiner Schwangerschaft.

Als Patientin 4 im August 2014 ihre erste ICSI-Behandlung begann, war sie 39 Jahre alt und hatte einen BMI von 24,2 kg/m². Sie wurde nach dem GnRH-Agonisten-Protokoll stimuliert, fünf Eizellen konnten aspiriert, zwei davon befruchtet und kultiviert werden. Der übertragene Embryo hatte einen KIDScore™ D3 von 4 und resultierte in keiner Schwangerschaft. Im Oktober 2014 unterzog sich die Patientin einer vollständigen Resektion ihrer Endometriose des Schweregrads rASRM II. Nach Stimulation gemäß ultralangem Protokoll im Januar 2015 konnten wieder nur fünf Eizellen entnommen und zwei davon befruchtet und kultiviert werden. Ein Embryo wurde transferiert, der einen KIDScore™ D3 von 5 aufwies. β-HCG war erneut negativ.

3.5.2 Ergebnisse der Fallserie

Während die Embryonen von Patientin 1 nach Endometriose-Resektion niedrigere KIDScores™ aufwiesen, konnte bei den Embryonen der Patientinnen 2 bis 4 nach operativer Entfernung der Endometrioseherde ein Anstieg des KIDScores™ und somit der Embryoqualität vermerkt werden. Der Trend ging also in Richtung höherer KIDScore™-Werte nach vollständiger Endometriose-Resektion (siehe Abbildung 22).

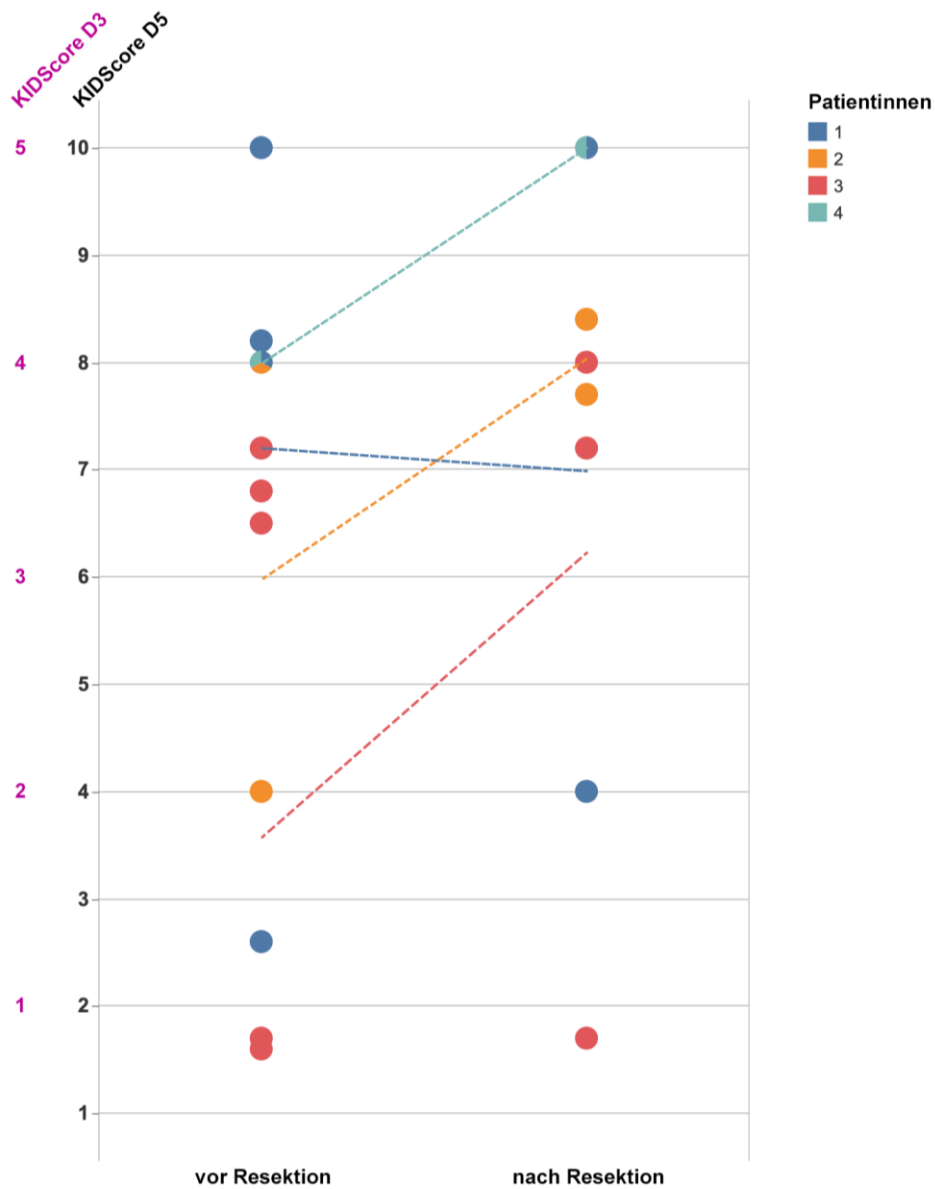


Abbildung 22: KIDScore™-Trend bei vollständiger Endometriose-Resektion im Verlauf der IVF- und/oder ICSI-Behandlungen (in Anlehnung an Herbert et al. (2023)). Veranschaulicht ist die Fallserie aus vier Patientinnen, die IVF-/ICSI-Behandlungen sowohl vor als auch nach Endometriose-Komplettresektion hatten. Die farbigen Punkte zeigen die jeweiligen Scores ihrer Embryonen an, die farbige dazu passende lineare Trendlinie illustriert den jeweiligen KIDScore™-Verlauf von vor bis nach Resektion.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde Endometriose als Einflussfaktor der frühen Embryonalentwicklung untersucht, indem unter Anwendung der KIDScores™ D3 und D5 die Morphokinetik von Embryonen, die von Frauen mit Endometriose, mit derer von Embryonen verglichen wurde, die von Frauen ohne Endometriose gewonnen wurden. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied. Ferner wurde der Effekt einer vollständigen Endometriose-Resektion auf die Embryonenqualität untersucht. Die entsprechenden D5-Embryonen wiesen im Vergleich zu Embryonen, die Frauen mit nicht-resezierter Endometriose entstammten, einen signifikant höheren KIDScore™-Medianwert auf; dieser wich zudem nicht signifikant ab vom Medianwert der Kontrollgruppe aus Embryonen von Patientinnen gänzlich ohne Endometriose. Die Schwangerschafts- und Abortraten zwischen Frauen mit und ohne Endometriose im Rahmen ihrer IVF-/ICSI-Behandlungen waren vergleichbar. In einer deskriptiven Fallreihe aus Patientinnen, die sowohl vor als auch nach vollständiger Resektion ihrer Endometriose IVF- und/oder ICSI-Zyklen hatten, konnte bei drei von vier Patientinnen durch Entfernung von Endometrioseherden im Verlauf ein Anstieg der Embryonenqualität festgestellt werden. In diesem Kapitel werden die angewandte Methodik und die erbrachten Ergebnisse im Kontext des aktuellen Standes der Wissenschaft diskutiert und bewertet.

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Auswahl des Probandenkollektivs und Studiendesign

Die Auswahl der Patientinnen mit und ohne Endometriose orientierte sich an den Ergebnissen der Metaanalyse von Wykes et al. (2004) – eine negative diagnostische LSK scheint eine hohe Genauigkeit für den Ausschluss einer Endometriose zu haben, während eine positive LSK nur in Verbindung mit positiver Histologie eine präzise Diagnosestellung von Endometriose ermöglicht. Im Vergleich zu ähnlichen Studien, die auch Patientinnen miteinbezogen, deren Endometriose lediglich durch Bildgebung diagnostiziert beziehungsweise ohne LSK ausgeschlossen wurde (Boynukalin et al., 2019, Llarena et al., 2022), wurde auf diese Weise das Risiko einer falschen Zuordnung von Patientinnen minimiert.

Mütterliches Alter und mütterlicher BMI beeinflussen nachweislich die embryonale Morphokinetik (Bartolacci et al., 2019, Kato et al., 2021), weshalb zur Identifizierung möglicher Confounder das mittlere Alter und der mittlere BMI der Endometriose-Gruppe und der Kontrollgruppe bestimmt wurden.

Indikationen für IVF oder ICSI der Kontrollen umfassten idiopathische Sterilität, andrologische Subfertilität, das Vorliegen eines Tubenfaktors sowie Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS). In vergleichbaren Studien wurden Patientinnen mit PCOS oder Patientinnen, deren Partner pathologische Spermioogramme aufwiesen, im Vorherein ausgeschlossen (Freis et al., 2018) beziehungsweise eine einheitliche Kontrollgruppe von Frauen mit ungeklärter Sterilität festgelegt (Schenk et al., 2019). Beim PCOS scheinen embryonale Faktoren wie die Entwicklungskinetik jedoch eher nicht ursächlich für die Subfertilität zu sein (Sundvall et al., 2015), weshalb Vorhandensein von PCOS in der vorliegenden Studie kein Ausschlusskriterium war. Die große Heterogenität des Kontrollkollektivs in Bezug auf die Ursache der Unfruchtbarkeit könnte sich auf die Qualität der untersuchten Embryonen ausgewirkt haben und eine Verzerrung darstellen. Nichtsdestotrotz bildet sie das Patientengut, das sich einer künstlichen Befruchtung unterzieht, wirklichkeitsgetreu ab. Gemäß Barbosa et al. (2014) und dem Beispiel von Sanchez et al. (2020) folgend, die in ihrer Studie ebenfalls alle Frauen ohne Endometriose der Kontrollgruppe zuordneten, wäre die Anwendung eines anderen Auswahlkriteriums als das Nicht-Vorhandensein von Endometriose willkürlich und würde erst recht Verzerrungen begünstigen.

Der Einfluss von Endometriose auf die Embryonenqualität unter Zuhilfenahme des KIDScoreTM wurde anhand eines retrospektiven Studiendesigns untersucht. Prospektive Studien mit randomisiert kontrolliertem Design sind vonnöten, um den aufgezeigten Zusammenhang zu bestätigen.

4.1.2 KIDScoreTM als Maß für die Embryonenqualität

In der vorliegenden Studie wurde der im EmbryoScope® integrierte Algorithmus KIDScoreTM D3 und D5 als objektives Maß für die Embryonenqualität gewählt. Er stützt sich vor allem auf die Beurteilung von Zellteilungszeiten und -muster, was als Morphokinetik bezeichnet wird. Es konnte gezeigt werden, dass für verschiedene

morphokinetische Parameter optimale Bereiche existieren, die mit einer signifikant höheren Implantationswahrscheinlichkeit einhergehen (Meseguer et al., 2011).

Morphokinetische Scores ergänzen seit Einführung des kontinuierlichen Monitorings von Embryonen mittels Time-Lapse-Inkubatoren mehr und mehr die herkömmliche Beurteilung anhand rein morphologischer Kriterien wie Fragmentierung, Symmetrie der Blastomere oder Zellkernbildung. Diese hängt unter anderem von der Erfahrung und subjektiven Wertung der Embryolog:innen ab, wohingegen sich bei Annotierung morphokinetischer Parameter eine hohe Übereinstimmungsrate zwischen verschiedenen Beobachter:innen und wiederholten Messungen ergab (Adolfsson et al., 2018). Eine kürzlich publizierte Metaanalyse konnte unter Betrachtung rein morphologischer Kriterien keine Unterschiede in der Embryonenqualität von Frauen mit und ohne Endometriose ausmachen (Dongye et al., 2021). Aus Mangel an Studien existiert bisher keine vergleichbare Metaanalyse unter Einbezug morphokinetischer Kriterien. Da jedoch eine morphokinetische Embryonenauswertung zu höheren Schwangerschaftsraten und einem Anstieg von Lebendgeburten führen könnte (Pribenszky et al., 2017), wenngleich umstritten mangels Evidenz (Armstrong et al., 2019), könnte die in dieser Studie erfolgende Untersuchung der Embryonenqualität unter dem Einfluss von Endometriose anhand morphokinetischer Parameter neue Erkenntnisse bringen.

Der KIDScoreTM ist anderen Scoring-Tools, die die Qualität von Embryonen anhand ihrer Morphokinetik bewerten und diejenigen mit dem größten Entwicklungspotenzial für den Transfer auswählen sollen (Meseguer et al., 2011, Liu et al., 2016, Milewski et al., 2015), aus mehreren Gründen überlegen:

Er basiert auf den Datensätzen von 24 verschiedenen Zentren, die IVF und ICSI praktizieren und die sich beispielsweise hinsichtlich des Patientenguts, der verwendeten Medien und des Sauerstoffgehalts bei Embryokultivierung unterscheiden (Petersen et al., 2016). Der Algorithmus wird also dadurch breit anwendbar, dass er variierende klinische und Laborbedingungen, die sich bekanntermaßen auf die Morphokinetik von Embryonen auswirken (Kirkegaard et al., 2016), im Vornherein berücksichtigt.

Um den Algorithmus weiterhin möglichst anwenderunabhängig zu gestalten, umfasst er zum einen nur wenige leicht zu beurteilende Parameter, zum anderen werden Spaltungszeiten wo immer möglich nicht als absolute Zeitdifferenzen, sondern in Relation zueinander verwendet (Petersen et al., 2016). Der im Folgenden aufgeführte

Entscheidungsbaum (siehe Abbildung 23) beschreibt den Algorithmus hinter dem KIDScore™ D3, die Berechnung des KIDScores™ D5 wurde bisher nicht offengelegt.

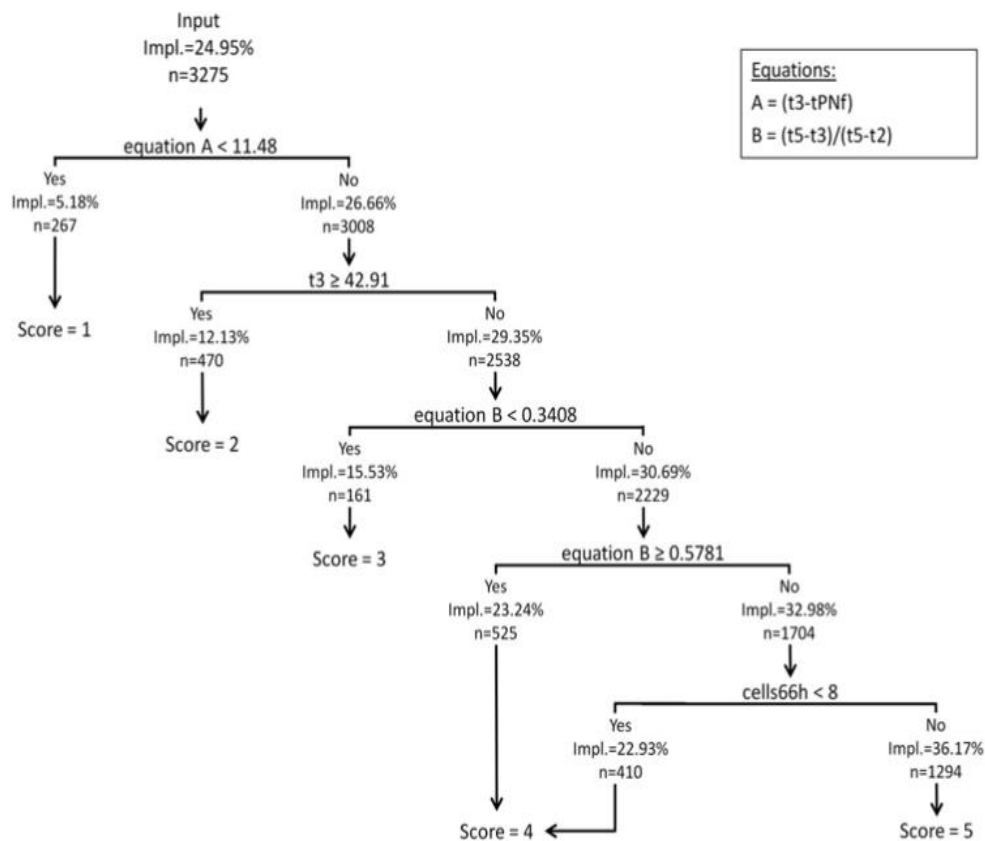


Abbildung 23: KIDScore™ D3-Algorithmus (Petersen et al., 2016). Dargestellt ist der Entscheidungsbaum des KIDScores™ D3. Anhand seiner Gleichungen wird den Embryonen ein Score von 1 bis 5 zugewiesen (tPNf = Zeitdauer zwischen Insemination und Verblassen der Vorkerne; t2, t3, t5 = Zeitdauer bis zur Entstehung von 2-, 3-, 5-Zellern). Die freundliche Genehmigung zu Verwendung und Druck der Abbildung wurde durch die Oxford University Press erteilt.

Zu guter Letzt wurde für die Entwicklung des KIDScores™ zwar ursprünglich die Implantation respektive das Vorhandensein von Fruchtblase und/oder fetalem Herzschlag als Endpunkt verwendet, jedoch konnte gezeigt werden, dass die KIDScores™ D3 und D5 ebenso mit der Lebendgeburtenrate korrelieren (Adolfsson et al., 2018, Reignier et al., 2019). So wurde in einer externen Validierung des KIDScores™ D3 beim Vergleich von Embryonen eines Scores von 1 mit denen eines Scores von 5 ein Ansteigen der Lebendgeburtenrate von 19 auf 42 Prozent vermerkt (siehe Abbildung 24).

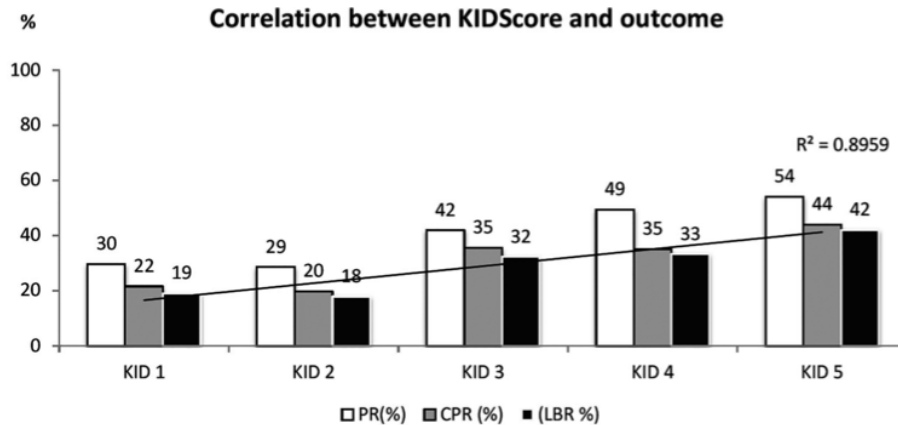


Abbildung 24: Korrelation zwischen KIDScore™ D3 und klinischen Outcomes (Adolfsson et al., 2018). Dieses Diagramm einer externen Validierung des KIDScores™ D3 verdeutlicht, dass ein steigender KIDScore™ D3 mit steigender Schwangerschaftsrate (PR), klinischer Schwangerschaftsrate (CPR) und Lebendgeburtenrate (LBR) einhergeht. Die freundliche Genehmigung zu Verwendung und Druck der Abbildung wurde durch JBRA Assisted Reproduction erteilt.

Der KIDScore™ D3, dessen genauer Algorithmus bekannt ist, beruht auf einem Deselektionsmechanismus. Nacheinander werden Embryonen herabgestuft, die sich sehr schnell beziehungsweise sehr langsam entwickeln, die ein unregelmäßiges Teilungsmuster zeigen und die ein festgelegtes Entwicklungsstadium bis zu einem definierten Zeitpunkt nicht erreichen (siehe Abbildung 25).

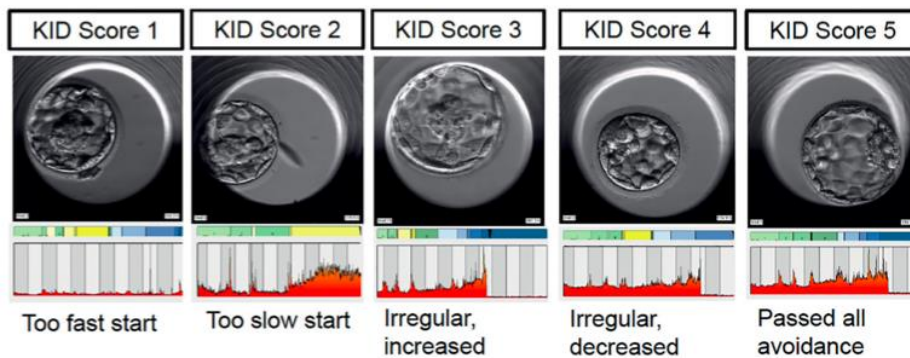


Abbildung 25: Deselektionsmechanismus des KID-Scores D3 (Adolfsson et al., 2018). Abgebildet sind Beispiele von Embryonen mit KIDScore™ D3-Werten von 1 bis 5 und ihre zugehörigen Time-Lapse Annotationsbalken. Schritt für Schritt werden die Embryonen anhand des Erfüllens von Vermeidungskriterien abgestuft. Die freundliche Genehmigung zu Verwendung und Druck der Abbildung wurde durch JBRA Assisted Reproduction erteilt.

Beim Erstellen des KIDScores™ D3 blieben nach Anwendung der Deselektionskriterien rund 42 Prozent aller Embryonen übrig, ihnen wurde die höchste Punktzahl von 5 zugewiesen (Petersen et al., 2016). Ziel des KIDScores™ ist es nicht, eine kleine

„Spitzengruppe“ von Embryonen zu identifizieren, sondern die Embryonen mit der geringsten Implantationswahrscheinlichkeit zu vermeiden. Ein Selektionsmechanismus hingegen würde unter anderem die Tatsache vernachlässigen, dass Embryonenqualität nicht das einzige Kriterium für eine erfolgreiche Implantation ist. Selbst ein morphokinetisch perfekter Embryo wird sich nicht einnisten, wenn das Endometrium nicht bereit ist (Meseguer et al., 2011). Die ungleiche Verteilung und der große Anteil von Embryonen mit der höchsten Punktzahl kann grundsätzlich ein Nachteil sein, wenn der KIDScore™ wie in der vorliegenden Studie als Maß für die Embryonenqualität verwendet wird, da innerhalb dieser Kohorte nicht differenziert wird. Aus klinischer Perspektive ermöglicht andererseits gerade dies ein Ranking derjenigen Embryonen, die in ihrem Zellteilungsverhalten von der Mehrheit abweichen. Unter Einbezug auch von herkömmlichen morphologischen Kriterien wird so die Auswahl desjenigen Embryos für den Transfer erleichtert, der noch das größte Entwicklungspotenzial aufweist. Zusammenfassend hat die Verwendung des KIDScores™ als Maß für die Embryonenqualität gute Voraussetzungen, um auf verschiedene Settings übertragbare und klinisch relevante Ergebnisse zu liefern.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Einfluss von Endometriose auf die Embryonenqualität

Beim Vergleich der KIDScores™ von Embryonen der Endometriose-Gruppe und von Embryonen der Kontrollgruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied, unabhängig davon, ob der KIDScore™ D3 bei Embryonentransfers im Spaltstadium oder der KIDScore™ D5 bei Blastozystentransfers angewandt wurde. Dies verleitet zur Schlussfolgerung, dass die Endometriose entweder erstens keinen Einfluss auf die Qualität von Embryonen allgemein beziehungsweise zweitens gemessen an ihrer Morphokinetik hat oder dass drittens der KIDScore™ die morphokinetischen Unterschiede zwischen Embryonen von Frauen mit Endometriose und Embryonen von Frauen ohne Endometriose nicht adäquat abbilden konnte. Auf die drei genannten Theorien wird in diesem Kapitel eingegangen.

Im Folgenden wird zunächst der erstgenannte Erkläransatz – Endometriose hat keinen Einfluss auf die Qualität von Embryonen – entkräftet. Die bei Endometriose-Patientinnen

beobachtete verminderte Fekundabilität (Hughes et al., 1993) kann durchaus dadurch erklärt werden, dass die Endometriose sowohl indirekt über Oozyten und Spermien als auch direkt über den Embryo selbst auf die Embryonenqualität einwirkt. Diese Mechanismen können aber nur in Teilen auf eine Situation übertragen werden, in der die Befruchtung *in vitro* stattfindet. Die Eizellreifung findet auch bei Einsatz von IVF oder ICSI in der natürlichen Umgebung des Ovars statt, hier besteht die Möglichkeit einer Beeinträchtigung durch die Pathophysiologie der Endometriose. Sowohl bei IVF als auch bei ICSI wird der reife Follikel dann jedoch noch vor dem Eisprung und im Zuge dessen vor Kontakt zur Peritonealflüssigkeit abpunktiert. Die Befruchtung wird im Reagenzglas durchgeführt, sodass die Spermien in ihrer Funktion und Fortbewegung nicht durch die Endometriose des weiblichen Organismus beeinträchtigt werden können. Der entstandene Embryo ist in den kontrollierten Bedingungen, die die darauffolgende *in vitro*-Kultur bietet, nicht dem Zustrom von ROS und inflammatorischen Zytokinen ausgesetzt, wie dies in der Peritonealflüssigkeit *in vivo* der Fall ist (Simopoulou et al., 2021). Erst nach Transfer in die Gebärmutterhöhle, die ohne physikalische Barriere mit dem Lumen des Eileiters und der Peritonealhöhle verbunden ist, kommt der Embryo in Kontakt mit einer eventuell unwirtlichen mütterlichen Umgebung. Zu diesem Zeitpunkt ist je nach Tag des Transfers bereits ein großer Teil der Entwicklung zur implantationsfähigen Blastozyste vollzogen.

Wird also wie in der vorliegenden Studie die Embryonenqualität unter Einfluss von Endometriose an Embryonen untersucht, die im Rahmen von IVF oder ICSI kultiviert wurden, dann kann unter Umständen nicht der volle Umfang dessen gemessen werden, was die Endometriose an Embryonen bewirkt. Aus ethischen Gründen bietet der Einsatz von IVF oder ICSI jedoch die einzige Möglichkeit, die Qualität von Präimplantationsembryonen und ihre Beeinträchtigung durch Endometriose zu untersuchen. Schlussgefolgert sollte nicht werden, dass Endometriose keinen Einfluss auf die Embryonenqualität im Allgemeinen hat. Möglich ist vielmehr, dass der Einsatz von IVF und ICSI die Effekte von Endometriose auf Embryonen abmildert und dass für trotzdem noch schlechtere klinische Outcomes bei Frauen mit Endometriose (Barnhart et al., 2002, Harb et al., 2013) zusätzliche Faktoren verantwortlich sind, wie beispielsweise die Rezeptivität des Endometriums oder die Interaktion von Embryo und Endometrium bei Implantation.

Ein weiterer Erkläransatz für die beobachteten vergleichbaren KIDScoreTM-Medianwerte von Embryonen der Endometriosegruppe und der Kontrollgruppe könnte sein, dass Morphokinetik die Qualität von Embryonen unter dem Einfluss von Endometriose nur unzureichend abbilden kann. Morphokinetische Parameter, die mithilfe der Time-Lapse-Mikroskopie bestimmt werden, korrelieren nachweislich mit der Embryonenqualität und können zur Erstellung von Modellen zur Schwangerschaftsvorhersage verwendet werden (Meseguer et al., 2011). Es gibt jedoch nur begrenzt Daten, inwiefern sich die embryonale Morphokinetik durch den Einfluss von Endometriose verändert und für schlechtere IVF- und ICSI-Outcomes von Betroffenen verantwortlich ist. Unwahrscheinlich ist, dass sie allein ursächlich ist, äußert sich ja die Embryonenqualität nicht allein durch Morphokinetik. Während sich die vorliegende Studie hauptsächlich auf morphokinetische Daten stützt, besteht die Möglichkeit, dass erst die Kombination mit weiteren Aspekten wie Morphologie und Metabolismus das wahre Ausmaß der Einwirkung von Endometriose auf die Embryonenqualität erkennen lässt. Dies wird im Folgenden genauer ausgeführt:

Der Einfluss morphologischer Parameter, wie beispielsweise Aussehen der Vorkerne, Größe und Symmetrie der Blastomere oder Mehrkernigkeit, auf das Implantationspotenzial ist gut erforscht. Vielversprechend ist daher der Ansatz, die Time-Lapse-Technologie zu nutzen, um computergestützt die Variabilität und Subjektivität der morphologischen Beurteilung zu verringern und in breit anwendbaren Algorithmen zur Embryonen-Bewertung künftig sowohl ihre Spaltungszeiten und -muster als auch ihr Aussehen in Abhängigkeit von der Zeit zu berücksichtigen (Gardner und Balaban, 2016). Gerade im Hinblick darauf, dass bei Eizellen von Endometriose-Patientinnen häufiger abnormale Spindelapparate beobachtet werden konnten (Goud et al., 2014), genauer aufgeführt im Einleitungskapitel zur Sterilität, ist ein Einfluss von Endometriose auf das Teilungsverhalten der Embryonen, das sich unter anderem in Aussehen und Symmetrie der Blastomere äußert, plausibel.

Ein weiterer Versuch, nicht-invasiv das Entwicklungspotenzial von Embryonen abzuschätzen, besteht in einer Beurteilung ihrer Physiologie. Als wichtigste metabolische Biomarker werden die Glukoseverwertung (Gardner et al., 2001) und der Sauerstoffverbrauch erachtet. Tejera et al. (2016) beispielsweise konnten unter Verwendung von Mikrosensoren zeigen, dass die Höhe des Sauerstoffverbrauchs von

Embryonen während ihrer ersten Teilung stark mit ihrem späteren Implantationserfolg korreliert. Unter gleichzeitiger Zuhilfenahme von Time-Lapse-Daten fanden sie heraus, dass Embryonen mit nicht als optimal erachteten Teilungszeiten sowohl während als auch zwischen den Teilungen einen niedrigeren Sauerstoffverbrauch aufwiesen. Ein Einfluss von Endometriose auf den Metabolismus von Embryonen ist naheliegend, da, wie ebenfalls bereits im Einleitungskapitel erläutert, schon bei Eizellen von Frauen mit Endometriose eine verringerte Mitochondrienmasse und verringerte Anzahl mitochondrialer DNA-Kopien nachgewiesen werden konnte (Xu et al., 2015).

Zusammenfassend könnte es für ein umfassendes Verständnis des Einflusses von Endometriose auf die Embryonenqualität also notwendig sein, nicht nur die Morphokinetik zu betrachten, sondern in möglichst standardisierter Art und Weise Morphologie und Metabolismus der betroffenen Embryonen gleichermaßen miteinzubeziehen. Dies sollte Gegenstand künftiger, möglichst prospektiver Forschung sein.

Anhand des Vergleichs mit ähnlichen Studien soll nachfolgend herausgearbeitet werden, weshalb der KIDScoreTM morphokinetische Unterschiede zwischen den beobachteten Embryonen unter Umständen nicht erfassen konnte. Fünf weitere Studien der vergangenen Jahre untersuchten die Morphokinetik von Embryonen, die Endometriose-Patientinnen entstammten (Freis et al., 2018, Schenk et al., 2019, Boynukalin et al., 2019, Demirel et al., 2016, Llarena et al., 2022). Im Gegensatz zur vorliegenden Studie bedienten sie sich allerdings keines Scores als Maß für die Embryonenqualität, sondern verglichen einzelne morphokinetische Parameter, wie beispielsweise die Zeit t bis n Zellen, überwiegend orientierend an der Nomenklatur von Ciray et al. (2014) (siehe Abbildung 26 und 27). Dies erlaubt zwar eine präzisere Identifizierung von Unterschieden in der Morphokinetik zwischen Embryonen von Frauen mit Endometriose und Embryonen von Frauen ohne Endometriose, allerdings ohne dass diese Unterschiede mit dem letztlichen Implantationserfolg korreliert werden.

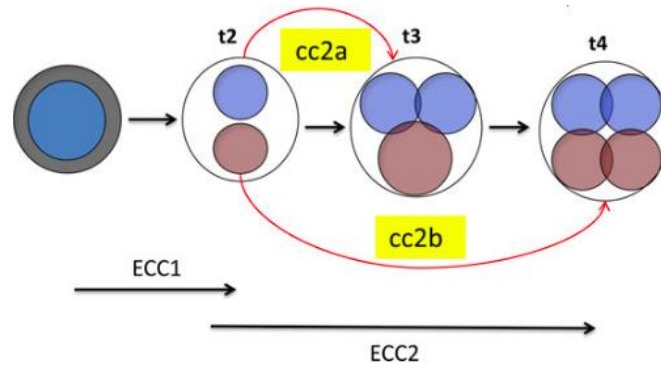


Abbildung 26: Schematische Darstellung von Blastomer-Zellzyklen (cc) und embryonalen Zellzyklen (ECC) (Ciray et al., 2014). Dargestellt sind die Teilungen bis zum 4-Zell-Stadium mit ihrer jeweiligen Beschriftung (t_2 , t_3 , t_4 = Zeitdauer bis zur Entstehung von 2-, 3-, 4-Zellern). Die freundliche Genehmigung zu Verwendung und Druck der Graphik wurde durch die Oxford University Press erteilt.

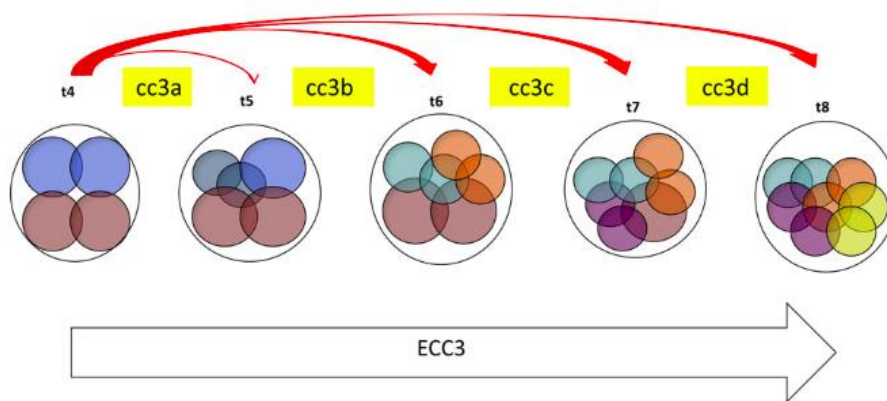


Abbildung 27: Schematische Darstellung des dritten embryonalen Zellzyklus (ECC3) (Ciray et al., 2014). Dargestellt sind die Teilungen vom 4-Zell-Stadium bis zum 8-Zell-Stadium mit ihrer jeweiligen Beschriftung (cc = Blastomer-Zellzyklus; t_4 , t_5 , t_6 , t_7 , t_8 = Zeitdauer bis zur Entstehung von 4-, 5-, 6-, 7-, 8-Zellern). Die freundliche Genehmigung zu Verwendung und Druck der Graphik wurde durch die Oxford University Press erteilt.

Demirel et al. (2016) verglichen Embryonen, die einer Eizelle aus einem Ovar mit Endometriom entstammten mit Embryonen, die einer Eizelle aus dem kontralateralen Ovar ohne Endometriom der jeweiligen gleichen Patientin entstammten. Sie untersuchten lediglich absolute morphokinetische Parameter (t_2 , t_3 , t_4 , t_5 , cc_2) und konnten keinen Unterschied zwischen den Embryonen beider Gruppen feststellen.

Auch Freis et al. (2018) und Schenk et al. (2019), deren Studiendesigns dem hier verwendeten ähneln, konnten keine Unterschiede in den Teilungszeiten und Zellzykluszeiten zwischen Embryonen der Endometriose- und Kontrollgruppe ausmachen, fanden jedoch signifikant veränderte relative morphokinetische Parameter.

Relative Morphokinetik bezieht sich auf die Synchronität der Zellteilungen (CS = cleavage synchronicity) innerhalb embryonaler Zellzyklen, im Folgenden beispielhaft am dritten embryonalen Zellzyklus erläutert (Cetinkaya et al., 2015): $CS_{4-8} = (t_8 - t_5) / (t_8 - t_4)$ bezeichnet das Verhältnis der Zeit, die ein Embryo vom 5- zum 8-Zell-Stadium verbringt, im Verhältnis zu der Zeit vom 4- zum 8-Zell-Stadium. Anders ausgedrückt, das Verhältnis der Zeit, die ein Embryo im 5-, 6- und 7-Zell-Stadium verbringt im Verhältnis zur Gesamtdauer des dritten embryonalen Zellzyklus. Gemäß Cetinkaya et al. (2015) sollten ungleiche Zellstadien idealerweise nur eine sehr kurze Zeitspanne überdauern. Eben diese Autor:innen konnten in ihrer ROC-Analyse mit relativen morphokinetischen Parametern höhere Werte für die AUC (Area under the curve) erzielen als mit absoluten Parametern, woraus sie der relativen Morphokinetik einen höheren Vorhersagewert für Bildung und Qualität von Blastozysten einräumen.

Anhand des Entscheidungsbaums des KIDScores™ D3 wird ersichtlich, dass die Formel A ($t_3 - t_{PNf}$), die sich zu schnell oder zu langsam teilende Embryonen herabstuft, einen absoluten zeitlichen Parameter beschreibt. Ebenso geschieht die Differenzierung zwischen Embryonen des Scores von 4 und 5 anhand eines absoluten Parameters ($cells_{66h} < 8$). Lediglich die Formel B ($(t_5 - t_3) / (t_5 - t_2)$) beschreibt mit dem Zellteilungsmuster einen relativen Parameter. Von der Studienlage ausgehend, die durch Endometriose eher eine Beeinträchtigung der relativen embryonalen Morphokinetik vermuten lässt, könnte es sein, dass eben jene im KIDScore™ nicht ausreichend repräsentiert ist, als dass das hier verwendete Studiendesign signifikante Unterschiede aufzuzeigen könnte. Weil die genauen Formeln zur Berechnung des KIDScores™ D5 nicht bekannt sind, kann diese Hypothese nur dem KIDScore™ D3 gelten.

Die Anwendung des KIDScores™ D5 bei Blastozystentransfers ergab eine Tendenz in Richtung verminderter Embryonenqualität bei Vorliegen von Endometriose. Die Studie von Llarena et al. (2022), die als einzige vergleichbare Studie neben den Zeitpunkten der frühen auch die der späten Entwicklungsereignisse ab dem 8-Zell-Stadium untersuchte, konnte einen verzögerten Prozess der Blastulation bei Embryonen von Endometriose-Patientinnen messen. Möglicherweise nimmt die Blastozysten-Entwicklung und Alteration derselben eine wichtige Rolle bei der vermeintlich verminderten Embryonenqualität unter dem Einfluss von Endometriose ein.

Einige Limitationen der Studie könnten ebenfalls zum vorliegenden Ergebnis beigetragen haben: Bei insgesamt 237 Embryonen erhielten 97 Embryonen den D3-Score, 140 Embryonen den D5-Score, wobei die weitere Einteilung jeweils in Endometriose und keine Endometriose erfolgte. Der geringe Stichprobenumfang der einzelnen Gruppen schränkt die statistische Aussagekraft ein.

Auch die Tatsache, dass die 237 untersuchten Embryonen nur 84 Paaren entstammten, könnte einen potenziellen Störfaktor dargestellt haben, da die Patientinnen mit ihrer individuellen Klinik je nach Anzahl ihrer bewerteten Embryonen in unterschiedlichem Ausmaß in die Statistik eingeflossen sind. Eine bessere oder schlechtere Embryonenqualität könnte somit in Teilen auch durch einzelne Patientinnen beziehungsweise Paare zustande gekommen sein.

Weiterhin entspricht die Endometriose der Studienpopulation keiner einheitlichen Entität. Endometriose kann in unterschiedlichen Schweregraden sowie an unterschiedlichen Lokalisationen auftreten, kann lediglich das Peritoneum betreffen oder tief infiltrierend sein, kann in Form von Endometriomen auftreten oder von anderen Sterilitätsursachen begleitet sein. Es ist naheliegend, dass durch diese unterschiedlichen Ausprägungen auch der Einfluss auf die Embryonenqualität variiert, zumal ein variierender Einfluss von verschiedenen Endometriose-Lokalisationen auf die Ergebnisse von IVF und ICSI bekannt ist (Ashrafi et al., 2019).

Die Kontrollgruppe ist personen- und krankheitsbezogen ebenfalls sehr heterogen, wodurch Störfaktoren das Ergebnis beeinträchtigt haben könnten. Gleichwohl konnten auch Demirel et al. (2016) keinen signifikanten Unterschied der Morphokinetik ausmachen. Dadurch, dass sie Embryonen aus Geschwisteroozyten verglichen, ist der einzige und gewünschte Einflussfaktor in ihrem Studiendesign das Vorhandensein von Endometriomen.

Die signifikant höheren BMI-Werte der Kontrollgruppe D5 (Mittelwert von 25,1 kg/m², entsprechend Präadipositas) im Vergleich zur Endometriosegruppe D5 (Mittelwert von 22,5 kg/m², entsprechend Normalgewicht) könnten bei Vergleich der embryonalen Morphokinetik einen Confounder dargestellt haben. Mütterliches Übergewicht beeinträchtigt die Embryonalentwicklung (Bartolacci et al., 2019) und hat möglicherweise die KIDScoresTM der Kontrollgruppe verschlechtert, womit der wahre

Unterschied der Embryonenqualität an Tag 5 zwischen Patientinnen mit und ohne Endometriose unterschätzt worden sein könnte.

Schlussendlich entstammten sämtliche anhand ihres KIDScoresTM verglichene Embryonen der Kohorte transferierter Embryonen. Offen bleibt, ob sich ein Unterschied der KIDScoreTM-Medianwerte ergeben hätte, wenn auch nicht transferierte Embryonen miteinbezogen worden wären.

4.2.2 Einfluss von vollständiger Resektion der Endometriose auf die Embryonenqualität

Embryonen, die von Patientinnen mit vollständiger Endometriose-Resektion stammten, hatten signifikant höhere KIDScoreTM D5-Werte als Embryonen, die von Patientinnen ohne Endometriose-Resektion stammten. Dies deutet darauf hin, dass eine vollständige operative Entfernung von Endometrioseherden vor IVF oder ICSI die Qualität der Embryonen verbessert. Für KIDScoreTM D3-bewertete Embryonen konnte keine Verbesserung nachgewiesen werden.

Es existiert bisher keine Studie, die die Wirksamkeit einer vollständigen Endometriose-Resektion auf die Embryonenqualität bei Patientinnen mit endometriosebedingter Unfruchtbarkeit untersucht. Schlussfolgerungen müssen deshalb indirekt aus den Studien gezogen werden, die bei der Frage zum Effekt einer operativen Endometriose-Entfernung den Fokus auf klinische Outcomes wie Implantations- oder Geburtenrate legen. Die Ergebnisse sind kontrovers.

Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass sich durch laparoskopische Resektion von Endometrioseherden und Adhäsioolyse im Vergleich zu lediglich diagnostischer LSK die Fruchtbarkeit der betroffenen Patientinnen signifikant verbessert (Jacobson et al., 2010). Kennedy et al. (2005) errechneten in ihrem Review eine Erhöhung der Schwangerschaftsrate um 10 bis 25 Prozent nach operativer Endometriose-Resektion. Der Nutzen eines operativen Eingriffs auf die Fruchtbarkeit wurde vor allem bei Patientinnen mit minimaler bis milder Endometriose nachgewiesen (Jacobson et al., 2010, Jin und Ruiz Beguerie, 2014, Adamson und Pasta, 1994, Opoien et al., 2011), die nicht in erster Linie von schweren mechanischen Distorsionen und Verwachsungen im Beckenbereich betroffen sind. Es ist deshalb naheliegend, dass eine vollständige Resektion von Endometriose ihren Effekt auf die Fruchtbarkeit nicht allein durch

Wiederherstellung der physiologischen Anatomie entfaltet, sondern vielmehr durch positive Einwirkung auf die Pathophysiologie.

Vorstellbar ist beispielsweise eine Minimierung des entzündlichen Milieus. Monsanto et al. (2016) verglichen die Levels von proinflammatorischen Zytokinen in eutopem und ektopem Gewebe sowie in Plasma und Peritonealflüssigkeit von Patientinnen vor und nach chirurgischer Entfernung ihrer Endometrioseläsionen. Sie stellten zwei Wochen nach OP sowohl lokal als auch systemisch einen signifikanten Rückgang der Zytokin-Spiegel fest und schlossen daraus, dass ein chirurgischer Eingriff eine Chance bieten könnte, die chronische Inflammation in Patientinnen mit Endometriose einzudämmen. Da entzündliche Zytokine unter dem Verdacht stehen, für Embryonen toxisch zu sein (Simón et al., 1992), könnte eine vollständige Resektion von Endometriose auf diese Weise auch Einfluss auf die Fertilität nehmen und die Embryonenqualität verbessern.

In Bezug auf moderate bis schwere Endometriose gibt es zwar ebenfalls Hinweise für einen Effekt einer umfassenden laparoskopischen Resektion auf die Fertilität betroffener Frauen (Soriano et al., 2016), randomisiert-kontrollierte Studien hierzu fehlen aber weitgehend (Jin und Ruiz Beguerie, 2014). Insbesondere bei TIE und/oder Endometriomen häufen sich Studien, die keinen oder sogar einen negativen Effekt einer vorherigen Resektion auf die Schwangerschafts- oder Lebendgeburtenrate durch ART errechnen (Maignien et al., 2020, Somigliana et al., 2008, Garcia-Velasco et al., 2004), obwohl auch diese Ergebnisse umstritten sind (Bianchi et al., 2009). Jede Operation birgt Risiken, bei ausgedehnten Operationen im Beckenbereich könnten beispielsweise Adhäsionen entstehen, die die Fertilität weiter einschränken. Bei Zystektomie von Endometriomen ist eine Verminderung der ovariellen Reserve durch die nicht gänzlich zu vermeidende Mitentfernung von gesundem Gewebe sowie durch Schädigung der Gefäßversorgung durch Elektrokoagulation denkbar (Roustan et al., 2015).

Dem gegenüber steht der mögliche Nutzen einer Endometriom-Entfernung: Es wird vermutet, dass die in den blutgefüllten Zysten durch Hämolyse entstehenden freien Häm- und Eisenmoleküle unter anderem Proteine und Lipide oxidieren und dadurch die Bildung von ROS begünstigen (Iwabuchi et al., 2015). Weil diese die Wand der Endometriome durchdringen und die ovarielle Eizellreifung in der Umgebung beeinträchtigen können (Sanchez et al., 2014), ist es möglich, dass eine operative Entfernung indirekt Schaden vom entstehenden Embryo abwendet und seine Qualität steigert.

Studien, aus denen sich ein negativer Effekt der Endometriose-Resektion auf die Outcomes von ART ergibt, sind häufig im Hinblick auf die Kontrollgruppe verzerrt. Wird hierfür ein Kollektiv an Frauen ohne Endometriose gegenübergestellt (Somigliana et al., 2008), ist unklar, ob sich der negative Effekt aus der Operation oder der Endometriose per se ergibt. Eine Kontrollgruppe von Frauen mit Endometriose ohne vorangegangene Operation (Maignien et al., 2020) setzt voraus, dass die Endometriose lediglich durch Bildgebung und nicht bioptisch gesichert wurde. Dies verringert zum einen die Sicherheit der korrekten Patientenzuordnung, zum anderen kann dann keine präzise Schweregrad-Einteilung der Endometriose erfolgen. Es könnte sein, dass eine solche Kontrollkohorte, bei bewusster vorangegangener Entscheidung gegen eine Operation, insgesamt weniger schwerwiegend von Endometriose betroffen war. Um eine Verzerrung dieser Art zu vermeiden, wurde in der vorliegenden Studie die Kontrollgruppe aus Frauen gebildet, deren Endometriose zwar nicht reseziert, aber laparoskopisch und histologisch eindeutig gesichert wurde. Das Ergebnis einer gesteigerten Embryonenqualität nach Endometriose-Resektion suggeriert, dass auch Kinderwunsch-Patientinnen von einer operativen Entfernung ihrer Endometrioseherde vor Inanspruchnahme von IVF oder ICSI profitieren.

Nur in der D5-Gruppe und nicht in der D3-Gruppe konnte ein Effekt der vollständigen Resektion von Endometrioseherden auf die Embryonenqualität nachgewiesen werden. Hierfür kommen zwei Hauptgründe in Betracht:

Erstens bezieht der KIDScore™ D5 mit der Beurteilung von innerer Zellmasse und Trophoblasten zusätzlich zu den morphokinetischen zwei morphologische Kriterien ins Scoring mit ein und kann deshalb vermutlich ein genaueres Bild der Embryonenqualität unter dem Einfluss von Endometriose zeichnen.

Zweitens bergen die zwei zusätzlichen, in den KIDScore™ D5 einfließenden Tage noch einen wertvollen Zugewinn an Informationen. Ein fragiler Schritt der Embryonalentwicklung, die nach Integration von mütterlichem und väterlichem Genmaterial folgende Aktivierung des embryonalen Genoms, geschieht nämlich nicht vor Tag 2-3 nach Befruchtung. Während die Furchungsteilungen also vor allem auf der mütterlichen Genexpression beruhen und somit eher die Kompetenz der Oozyte widerspiegeln, entspricht erst der energieaufwändige Prozess der Polarisierung und Differenzierung zur Blastozyste der intrinsischen Kompetenz des Embryos (Rehman et

al., 2007, Braude et al., 1988). Für die Bewertung des Potenzials des Embryos, sich nachfolgend auch erfolgreich einzunisten, dürfte eine Untersuchung nach dem 8-Zell-Stadium deshalb von großem Wert sein. Diese ist im KIDScore™ D3 nicht berücksichtigt.

4.2.3 Einfluss von Endometriose auf Schwangerschafts- und Abortraten

Die klinisch relevantesten Outcomes bei der Behandlung von unter Sterilität leidenden Patientinnen sind eine intakte Schwangerschaft und letztendlich das Erreichen einer Lebendgeburt. In einem weiteren Schritt wurden deshalb, losgelöst von Embryonenqualität bewertenden KIDScores™, die Schwangerschafts- und Abortraten unter dem Einfluss von Endometriose untersucht. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen ohne und Frauen mit (resezierter) Endometriose beobachtet werden.

Der Einfluss von Endometriose auf die Schwangerschaftsrate unter Anwendung von IVF oder ICSI ist auch in der Literatur umstritten. Während die Metaanalysen von Barnhart et al. (2002), Harb et al. (2013) und Hamdan et al. (2015) sowie die retrospektive Kohortenstudie von Coccia et al. (2011) signifikant verringerte Schwangerschaftsraten bei Frauen mit Endometriose vor allem des Schweregrades rASRM III und IV beobachteten, gibt es auch Studien, die unabhängig vom Schweregrad der Endometriose keine Unterschiede feststellten (Singh et al., 2016, Shebl et al., 2017, Matalliotakis et al., 2007). Auch bei der Frage nach dem Effekt einer operativen Endometriose-Entfernung auf Schwangerschafts- oder Lebendgeburtenrate wird, wie bereits im vorangegangenen Kapitel aufgeführt, kein Konsensus erzielt (Jacobson et al., 2010, Kennedy et al., 2005, Garcia-Velasco et al., 2004, Maignien et al., 2020). Unstimmigkeiten bezüglich der ART-Ergebnisse bei Endometriose liegen unter anderem in der Heterogenität der Studien begründet, zum Beispiel im Hinblick auf Schweregrad und Lokalisation der Endometriose sowie im Hinblick auf die Zusammensetzung der Kontrollgruppe (Sanchez et al., 2020).

Der geringe Stichprobenumfang könnte das vorliegende Ergebnis mitbedingt haben. Er ergab sich dadurch, dass bei der Betrachtung der Schwangerschaftsraten die Transfers und nicht die einzelnen Embryonen in die Auswertung eingeflossen sind. Auch wurde weder in der Endometriose- noch in der Kontrollgruppe unterschieden, ob IVF oder ICSI

den jeweiligen Transfers vorangegangen war. Bei Endometriose-bedingter Sterilität steht IVF im Verdacht, eine geringere Befruchtungsrate und geringere durchschnittliche Anzahl an Embryonen zu bedingen (Komsky-Elbaz et al., 2013), wodurch das Ergebnis der Gegenüberstellung der Schwangerschaftsraten von Patientinnen mit und ohne Endometriose beeinflusst worden sein könnte.

Dass den Patientinnen häufig zwei oder drei Embryonen gleichzeitig übertragen wurden, könnte die vergleichbaren Schwangerschaftsraten trotz schlechterer Embryonenqualität bei Frauen mit Endometriose erklären. Bei Mehreembryonentransfers ist im Nachhinein nicht festzustellen, welcher der Embryonen zur Schwangerschaft geführt hat, jedoch könnte ein einziger Embryo guter Qualität die Defizite des oder der anderen übertragenen Embryonen aufgewogen haben. Wenngleich Mehreembryonentransfers die Chance höherer Schwangerschaftsraten pro Zyklus bieten und eine Kinderwunschbehandlung verkürzen und vergünstigen können, führen sie auch zu einer erhöhten Rate von Mehrlingsschwangerschaften und -geburten. Diese wiederum bergen Risiken für sowohl Mutter als auch Kind, weshalb der Trend mehr und mehr zum Single-Embryo-Transfer geht, der in eine einzige gesunde Schwangerschaft pro IVF- oder ICSI-Behandlung münden soll (Adashi et al., 2003). Das Ziel ist dabei, den einen Embryo auszuwählen, der das höchste Potenzial hat, in eine Lebendgeburt zu münden. Eine erfolgreiche Einnistung und intakte Schwangerschaft erfordert aber zusätzlich komplexe Wechselwirkungen zwischen dem Embryo im Blastozystenstadium und einem rezeptiven Endometrium (Garrido et al., 2002). Im Hinblick auf das Endometrium sind unter anderem eine durch Endometriose bedingte Progesteronresistenz (Bulun et al., 2006), die potenzielle funktionelle Schädigung durch anti-endometriale Antikörper (Sarapik et al., 2010) und eine Suszeptibilität gegenüber oxidativem Stress beschrieben (Ota et al., 2000). Weitere Studien sind vonnöten, die zwischen den Effekten von Endometriose auf den Embryo und Effekten auf das Endometrium differenzieren und die untersuchen, inwiefern eine operative Endometriose-Entfernung nicht nur Einfluss auf die Embryonenqualität, sondern eventuell auch auf die Rezeptivität des Endometriums nehmen kann.

Auch andere Studien konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Endometriose und sukzessiven Abortraten nach IVF oder ICSI festmachen (Shebl et al., 2017, Hamdan et al., 2015). Interessanterweise fand die Metaanalyse von Huang et al. (2020) einen solchen Zusammenhang aber bei Vorliegen

von Adenomyose. Diese Sonderform der Endometriose ist gekennzeichnet durch ins Myometrium einwachsendes endometriales Gewebe, was Auswirkungen auf die intrauterin liegenden Embryonen haben könnte.

Erhöhte Raten von frühen Schwangerschaftsverlusten bei Endometriose wären denkbar, wenn man berücksichtigt, dass Aborte zu rund 50 Prozent durch Chromosomenanomalien wie Aneuploidie verursacht werden (Hassold et al., 1980). Mansour et al. (2010) fanden eine vermehrte Häufigkeit von abnormalen meiotischen Spindeln und Chromosomenfehlstellungen in Eizellen, die zuvor mit Peritonealflüssigkeit von Frauen mit Endometriose inkubiert worden waren. Auch Gianaroli et al. (2010) bringen in ihrer Polkörper-Analyse von Oozyten mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung Endometriose mit einer erhöhten Inzidenz aneuploider Gameten in Verbindung. Möglich ist, dass die IVF- oder ICSI-Behandlung, bei der die Befruchtung und frühe Embryonalentwicklung nicht im kleinen Becken, sondern extrakorporal stattfinden, einen diesbezüglich protektiven Effekt hat. Hinweise auf eine erhöhte Abortrate nach Spontankonzeption von Patientinnen mit Endometriose existieren (Huang et al., 2020).

Die niedrigen Fallzahlen bei Betrachtung der Abortraten stellen eine Limitation dar, die sich daraus ergeben hat, dass der Schwerpunkt der Studie auf der Embryonenqualität lag und nur bei einem Anteil der eingeschlossenen Frauen eine Schwangerschaft nachgewiesen werden konnte. Studien mit direktem Fokus auf das klinische Outcome „Abort“ sind vonnöten, um den Einfluss von Endometriose weiterführend zu untersuchen.

4.2.4 Einfluss einer im Verlauf der IVF-/ICSI-Behandlungen erfolgenden vollständigen Endometriose-Resektion auf die Embryonenqualität

Vier der eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen unterzogen sich IVF- und/oder ICSI-Zyklen sowohl vor als auch nach vollständiger Resektion ihrer Endometriose. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet und die entsprechenden Patientinnen deskriptiv in einer Fallserie betrachtet. Bei den Patientinnen 2 bis 4 zeigte sich eine Verbesserung der Embryonenqualität nach vollständiger Resektion der Endometriose, während bei Patientin 1 eine Verschlechterung auftrat. Beim Vergleich der Patientenmerkmale fallen zwei Faktoren auf, die zu dieser Diskrepanz beigetragen haben könnten:

Patientin 1 ist mit 41 Jahren die älteste Patientin. Infolge von Faktoren wie chromosomaler Aneuploidie und mitochondrialer Dysfunktion nimmt die Qualität von Eizellen bei Frauen mit zunehmendem Alter natürlicherweise ab, was wiederum zu ebenfalls beeinträchtigter Embryonenqualität führt (Scheffer et al., 2021, Scheffer et al., 2017). Kato et al. (2021) untersuchten die Präzision des KIDScores™ D5 bei Vorhersage von Schwangerschaft und Lebendgeburt in verschiedenen Altersgruppen der Mütter und konnten zeigen, dass steigendes mütterliches Alter mit sinkenden KIDScores™ D5-Werten einhergeht.

Neben einem höheren Alter wies Patientin 1 mit elf Monaten zudem das längste Intervall zwischen vollständiger Resektion ihrer Endometriose und erneuter Inanspruchnahme von ART auf. Patientin 2 hatte eine Pause von nur zwei Monaten, Patientin 3 und Patientin 4 hatten jeweils eine Unterbrechung von drei Monaten. Es ist bereits bekannt, dass nach operativer Entfernung ein Risiko des Wiederauftretens von Endometriose besteht (Vercellini et al., 2009a) und dass dieses mit der Zeit zunimmt (Bozdogan, 2015). Auf molekularer Ebene wurde festgestellt, dass der zwei Wochen postoperativ beobachtete Rückgang der Zytokin-Plasmaspiegel nur transient zu sein scheint, da die Werte bereits nach drei Monaten postoperativ wieder zu steigen begannen (Monsanto et al., 2016). AlKudmani et al. (2018) konnten zeigen, dass das Zeitintervall zwischen operativer Endometriose-Entfernung und IVF mit der IVF-Erfolgsrate korreliert. Ein Rezidiv bei Patientin 1 in den Monaten postoperativ kann nicht ausgeschlossen werden, zumal bei bestehendem Kinderwunsch im Normalfall keine Sekundärprävention im Sinne einer Einnahme von Dienogest erfolgt.

Für eine tendenziell verbesserte Embryonenqualität nach vollständiger Endometriose-Resektion könnten die bereits genannten Gründe ausschlaggebend sein: Eine Operation erlaubt zum einen die Wiederherstellung der physiologischen Anatomie durch Lösen von Verwachsungen. Zum anderen kann vermutlich positiv auf die Pathophysiologie der Endometriose Einfluss genommen werden, beispielsweise durch Minimierung des entzündlichen Milieus im Bauchraum (Monsanto et al., 2016) sowie im Falle einer Endometriom-Entfernung durch Verminderung von oxidativem Stress am Ort der Eizellreifung.

Es existiert bisher keine Studie, die die Veränderungen der Embryonenqualität nach operativer Entfernung von Endometrioseläsionen im Verlauf mehrerer IVF- und ICSI-

Zyklen untersucht. Die vorliegende Fallserie zeigt einen Trend in Richtung verbesserter Embryonenqualität nach vollständiger Endometriose-Resektion, ist in ihrer Aussagekraft aber limitiert, weil nur vier Patientinnen das Kriterium IVF/ICSI - OP - IVF/ICSI erfüllten und zum Teil auch nur wenige Embryonen vor beziehungsweise nach der therapeutischen LSK annotiert wurden. Ein Studiendesign nach diesem Schema bietet allerdings den Vorteil, dass Embryonen der jeweiligen selben nicht-operierten und in Folge operierten Endometriose-Patientin betrachtet werden und somit patientenbezogene Confounder (Kirkegaard et al., 2016) bei der Gegenüberstellung der Embryonen keine Rolle spielen. Weitere Studien nach diesem Vorbild mit größeren Fallzahlen sind vonnöten, um verlässliche statistische Aussagen zu erhalten und um daraus Handlungsempfehlungen für unter Sterilität leidende Endometriose-Patientinnen abzuleiten.

5 Zusammenfassung

Die Endometriose zählt zu den häufigsten gynäkologischen Erkrankungen. Sie äußert sich vorwiegend in Schmerzen oder einem unerfüllt bleibenden Kinderwunsch. Sie beeinflusst das physische und psychische Wohlergehen zahlreicher Frauen im reproduktiven Alter. Die genaue Pathogenese der endometriosebedingten Fertilitätsminderung ist noch nicht vollständig geklärt, jedoch scheint der Embryonenqualität eine wichtige Rolle zuzukommen. Deren präzise, objektivierbare Beurteilung im Rahmen von IVF und ICSI ist seit einigen Jahren durch die Time-Lapse-Technologie und die Korrelation morphokinetischer Variablen mit dem Implantationspotenzial des Embryos möglich. Eine Optimierung der Embryonenqualität könnte dabei helfen, die Erfolgchancen einer künstlichen Befruchtung für unter Sterilität leidende Endometriose-Patientinnen zu verbessern.

Für die vorliegende Arbeit wurden 258 befruchtete und kultivierte Embryonen von 44 Patientinnen mit histologisch gesicherter Endometriose und 43 Patientinnen ohne Endometriose ausgewertet. Da nach wie vor umstritten ist, ob sich ein operativer Eingriff im Fall von Endometriose förderlich oder hinderlich auf die Fertilität auswirkt, wurde zunächst die Endometriose selbst, dann die vollständige Endometriose-Resektion als Einflussfaktor der frühen Embryonalentwicklung untersucht. Hierfür wurde unter Anwendung der KIDScoresTM D3 und D5 die Morphokinetik von Embryonen, die von Frauen mit Endometriose mit derer von Embryonen verglichen, die von Frauen ohne Endometriose gewonnen wurden. Im zweiten Schritt und zusätzlich in einer Fallserie wurde zwischen nicht-operierter und vollständig resezierter Endometriose unterschieden. Für einen klinischen Bezug wurden zudem Schwangerschafts- und Abortraten zwischen Patientinnen mit und ohne Endometriose(resektion) verglichen.

Die vollständige Resektion der Endometriose scheint die ansonsten tendenziell verminderte Embryonenqualität von Patientinnen, die sich einer künstlichen Befruchtung unterziehen, zu verbessern. Nach Entfernung der Endometriose war die beobachtete Embryonenqualität vergleichbar mit der von Frauen ohne Endometriose. Die Daten sprechen daher dafür, Patientinnen mit Endometriose vor IVF oder ICSI zu einem chirurgischen Eingriff zu raten. Weitere Studien sind erforderlich, um die gezeigten Ergebnisse zu bestätigen. Aufmerksamkeit sollte auch der Frage nach den Mechanismen zukommen, die für diese Wirkung verantwortlich sind.

6 Literaturverzeichnis

- ABBAS, S., IHLE, P., KOSTER, I. & SCHUBERT, I. 2012. Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 160, 79-83.
- ABBOTT, J., HAWE, J., HUNTER, D., HOLMES, M., FINN, P. & GARRY, R. 2004. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*, 82, 878-84.
- ADAMSON, G. D. 2011. Endometriosis classification: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 23, 213-20.
- ADAMSON, G. D. & PASTA, D. J. 1994. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 171, 1488-505.
- ADAMSON, G. D. & PASTA, D. J. 2010. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*, 94, 1609-15.
- ADASHI, E. Y., BARRI, P. N., BERKOWITZ, R., BRAUDE, P., BRYAN, E., CARR, J., COHEN, J., COLLINS, J., DEVROEY, P., FRYDMAN, R., GARDNER, D., GERMOND, M., GERRIS, J., GIANAROLI, L., HAMBERGER, L., HOWLES, C., JONES, H., JR., LUNENFELD, B., POPE, A., REYNOLDS, M., ROSENWAKS, Z., SHIEVE, L. A., SEROUR, G. I., SHENFIELD, F., TEMPLETON, A., VAN STEIRTEGHEM, A., VEECK, L. & WENNERHOLM, U. B. 2003. Infertility therapy-associated multiple pregnancies (births): an ongoing epidemic. *Reprod Biomed Online*, 7, 515-42.
- ADOLFSSON, E., PORATH, S. & ANDERSHED, A. N. 2018. External validation of a time-lapse model; a retrospective study comparing embryo evaluation using a morphokinetic model to standard morphology with live birth as endpoint. *JBRA Assist Reprod*, 22, 205-214.
- ALKUDMANI, B., GAT, I., BUELL, D., SALMAN, J., ZOHNI, K., LIBRACH, C. & SHARMA, P. 2018. In Vitro Fertilization Success Rates after Surgically Treated Endometriosis and Effect of Time Interval between Surgery and In Vitro Fertilization. *J Minim Invasive Gynecol*, 25, 99-104.
- ALPHA SCIENTISTS IN REPRODUCTIVE MEDICINE & ESHRE SPECIAL INTEREST GROUP OF EMBRYOLOGY 2011. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod*, 26, 1270-83.

- AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE 1997. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*, 67, 817-21.
- AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE 2014. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril*, 101, 927-35.
- ARMSTRONG, S., BHIDE, P., JORDAN, V., PACEY, A., MARJORIBANKS, J. & FARQUHAR, C. 2019. Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*, 5, Cd011320.
- ASHRAFI, M., ARABIPOOR, A., HEMAT, M. & SALMAN-YAZDI, R. 2019. The impact of the localisation of endometriosis lesions on ovarian reserve and assisted reproduction techniques outcomes. *J Obstet Gynaecol*, 39, 91-97.
- ASSIDI, M., DUFORT, I., ALI, A., HAMEL, M., ALGRIANY, O., DIELEMANN, S. & SIRARD, M. A. 2008. Identification of potential markers of oocyte competence expressed in bovine cumulus cells matured with follicle-stimulating hormone and/or phorbol myristate acetate in vitro. *Biol Reprod*, 79, 209-22.
- AU, H. K., YEH, T. S., KAO, S. H., TZENG, C. R. & HSIEH, R. H. 2005. Abnormal mitochondrial structure in human unfertilized oocytes and arrested embryos. *Ann N Y Acad Sci*, 1042, 177-85.
- BACCI, M., CAPOBIANCO, A., MONNO, A., COTTONE, L., DI PUPPO, F., CAMISA, B., MARIANI, M., BRIGNOLE, C., PONZONI, M., FERRARI, S., PANINA-BORDIGNON, P., MANFREDI, A. A. & ROVERE-QUERINI, P. 2009. Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease. *Am J Pathol*, 175, 547-56.
- BALLARD, K. D., SEAMAN, H. E., DE VRIES, C. S. & WRIGHT, J. T. 2008. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. *Bjog*, 115, 1382-91.
- BARBOSA, M. A., TEIXEIRA, D. M., NAVARRO, P. A., FERRIANI, R. A., NASTRI, C. O. & MARTINS, W. P. 2014. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 44, 261-78.
- BARKAN, G. A., NAYLOR, B., GATTUSO, P., KÜLLÜ, S., GALAN, K. & WOJCIK, E. M. 2013. Morphologic features of endometriosis in various types of cytologic specimens. *Diagn Cytopathol*, 41, 936-42.

- BARNHART, K., DUNSMOOR-SU, R. & COUTIFARIS, C. 2002. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 77, 1148-55.
- BARTOLACCI, A., BURATINI, J., MOUTIER, C., GUGLIELMO, M. C., NOVARA, P. V., BRAMBILLASCA, F., RENZINI, M. M. & DAL CANTO, M. 2019. Maternal body mass index affects embryo morphokinetics: a time-lapse study. *J Assist Reprod Genet*, 36, 1109-1116.
- BAZOT, M., LAFONT, C., ROUZIER, R., ROSEAU, G., THOMASSIN-NAGGARA, I. & DARAI, E. 2009. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*, 92, 1825-33.
- BECKER, C. M., BOKOR, A., HEIKINHEIMO, O., HORNE, A., JANSEN, F., KIESEL, L., KING, K., KVASKOFF, M., NAP, A., PETERSEN, K., SARIDOGAN, E., TOMASSETTI, C., VAN HANEGEM, N., VULLIEMOZ, N. & VERMEULEN, N. 2022. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*, 2022, hoac009.
- BENDIFALLAH, S., SUISSE, S., PUCHAR, A., DELBOS, L., POILBLANC, M., DESCAMPS, P., GOLFIER, F., JORNEA, L., BOUTEILLER, D., TOUBOUL, C., DABI, Y. & DARAI, E. 2022. Salivary MicroRNA Signature for Diagnosis of Endometriosis. *J Clin Med*, 11.
- BERLANDA, N., ALBERICO, D., BARBARA, G., FRATTARUOLO, M. P. & VERCELLINI, P. 2015. Exploring the relationship between endometriomas and infertility. *Womens Health (Lond)*, 11, 127-35.
- BERLANDA, N., VERCELLINI, P. & FEDELE, L. 2010. The outcomes of repeat surgery for recurrent symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 22, 320-5.
- BIANCHI, P. H., PEREIRA, R. M., ZANATTA, A., ALEGRETTI, J. R., MOTTA, E. L. & SERAFINI, P. C. 2009. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol*, 16, 174-80.
- BOUJENAH, J., CEDRIN-DURNERIN, I., HERBEMONT, C., BRICOU, A., SIFER, C. & PONCELET, C. 2017. Use of the endometriosis fertility index in daily practice: A prospective evaluation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 219, 28-34.

- BOYNUKALIN, F. K., SERDAROGULLARI, M., GULTOMRUK, M., COBAN, O., FINDIKLI, N. & BAHCECI, M. 2019. The impact of endometriosis on early embryo morphokinetics: a case-control study. *Syst Biol Reprod Med*, 65, 250-257.
- BOZDAG, G. 2015. Recurrence of endometriosis: risk factors, mechanisms and biomarkers. *Womens Health (Lond)*, 11, 693-9.
- BRAUDE, P., BOLTON, V. & MOORE, S. 1988. Human gene expression first occurs between the four- and eight-cell stages of preimplantation development. *Nature*, 332, 459-61.
- BRAUNDMEIER, A., JACKSON, K., HASTINGS, J., KOEHLER, J., NOWAK, R. & FAZLEABAS, A. 2012. Induction of endometriosis alters the peripheral and endometrial regulatory T cell population in the non-human primate. *Hum Reprod*, 27, 1712-22.
- BRETEAU, P., CHANAVAZ-LACHERAY, I., RUBOD, C., TURCK, M., SANGUIN, S., POP, I., RESCH, B. & ROMAN, H. 2020. Pregnancy Rates After Surgical Treatment of Deep Infiltrating Endometriosis in Infertile Patients With at Least 2 Previous In Vitro Fertilization or Intracytoplasmic Sperm Injection Failures. *J Minim Invasive Gynecol*, 27, 1148-1157.
- BULUN, S. E., CHENG, Y. H., YIN, P., IMIR, G., UTSUNOMIYA, H., ATTAR, E., INNES, J. & JULIE KIM, J. 2006. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol*, 248, 94-103.
- BURGHAUS, S., FEHM, T., FASCHING, P. A., BLUM, S., RENNER, S. K., BAIER, F., BRODKORB, T., FAHLBUSCH, C., FINDEKLEE, S., HÄBERLE, L., HEUSINGER, K., HILDEBRANDT, T., LERMANN, J., STRAHL, O., TCHARTCHIAN, G., BOJAHR, B., PORN, A., FLEISCH, M., REICKE, S., FÜGER, T., HARTUNG, C. P., HACKL, J., BECKMANN, M. W. & RENNER, S. P. 2016. The International Endometriosis Evaluation Program (IEEP Study) - A Systematic Study for Physicians, Researchers and Patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 76, 875-881.
- CAHILL, D. J., WARDLE, P. G., MAILE, L. A., HARLOW, C. R. & HULL, M. G. 1995. Pituitary-ovarian dysfunction as a cause for endometriosis-associated and unexplained infertility. *Hum Reprod*, 10, 3142-46.
- CARMIGNANI, L., VERCELLINI, P., SPINELLI, M., FONTANA, E., FRONTINO, G. & FEDELE, L. 2010. Pelvic endometriosis and hydroureteronephrosis. *Fertil Steril*, 93, 1741-4.

- CETINKAYA, M., PIRKEVI, C., YELKE, H., COLAKOGLU, Y. K., ATAYURT, Z. & KAHRAMAN, S. 2015. Relative kinetic expressions defining cleavage synchronicity are better predictors of blastocyst formation and quality than absolute time points. *J Assist Reprod Genet*, 32, 27-35.
- CHAPRON, C., DUBUISSON, J. B., PANSINI, V., VIEIRA, M., FAUCONNIER, A., BARAKAT, H. & DOUSSET, B. 2002. Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeply infiltrating endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 9, 115-9.
- CHEN, I., LALANI, S., XIE, R. H., SHEN, M., SINGH, S. S. & WEN, S. W. 2018. Association between surgically diagnosed endometriosis and adverse pregnancy outcomes. *Fertil Steril*, 109, 142-147.
- CHOI, W. J., BANERJEE, J., FALCONE, T., BENA, J., AGARWAL, A. & SHARMA, R. K. 2007. Oxidative stress and tumor necrosis factor-alpha-induced alterations in metaphase II mouse oocyte spindle structure. *Fertil Steril*, 88, 1220-31.
- CIRAY, H. N., CAMPBELL, A., AGERHOLM, I. E., AGUILAR, J., CHAMAYOU, S., ESBERT, M. & SAYED, S. 2014. Proposed guidelines on the nomenclature and annotation of dynamic human embryo monitoring by a time-lapse user group. *Hum Reprod*, 29, 2650-60.
- COCCIA, M. E., RIZZELLO, F., MARIANI, G., BULLETTI, C., PALAGIANO, A. & SCARSELLI, G. 2011. Impact of endometriosis on in vitro fertilization and embryo transfer cycles in young women: a stage-dependent interference. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 90, 1232-8.
- CRUZ, M., GADEA, B., GARRIDO, N., PEDERSEN, K. S., MARTÍNEZ, M., PÉREZ-CANO, I., MUÑOZ, M. & MESEGUER, M. 2011. Embryo quality, blastocyst and ongoing pregnancy rates in oocyte donation patients whose embryos were monitored by time-lapse imaging. *J Assist Reprod Genet*, 28, 569-73.
- CRUZ, M., GARRIDO, N., HERRERO, J., PEREZ-CANO, I., MUNOZ, M. & MESEGUER, M. 2012. Timing of cell division in human cleavage-stage embryos is linked with blastocyst formation and quality. *Reprod Biomed Online*, 25, 371-81.
- D'HOOGE, T. M. 1997. Clinical relevance of the baboon as a model for the study of endometriosis. *Fertil Steril*, 68, 613-25.

- DEMIREL, C., BASTU, E., AYDOGDU, S., DONMEZ, E., BENLI, H., TUYSUZ, G., KESKIN, G. & BUYRU, F. 2016. The Presence of Endometrioma Does Not Impair Time-Lapse Morphokinetic Parameters and Quality of Embryos: A Study On Sibling Oocytes. *Reprod Sci*, 23, 1053-7.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE, SCHWEIZER GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE & ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE. 09/2020. *S2k-Leitlinie - Diagnostik und Therapie der Endometriose - AWMF Registernummer 045/015* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-045.html> [Abgerufen am 18.04.2023].
- DEY, S. K. 2010. How we are born. *J Clin Invest*, 120, 952-5.
- DIAZ, I., NAVARRO, J., BLASCO, L., SIMON, C., PELLICER, A. & REMOHI, J. 2000. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril*, 74, 31-4.
- DING, G. L., CHEN, X. J., LUO, Q., DONG, M. Y., WANG, N. & HUANG, H. F. 2010. Attenuated oocyte fertilization and embryo development associated with altered growth factor/signal transduction induced by endometriotic peritoneal fluid. *Fertil Steril*, 93, 2538-44.
- DONGYE, H., JI, X., MA, X., SONG, J. & YAN, L. 2021. The Impact of Endometriosis on Embryo Quality in in-vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*, 8, 669342.
- DU, Y. B., GAO, M. Z., SHI, Y., SUN, Z. G. & WANG, J. 2013. Endocrine and inflammatory factors and endometriosis-associated infertility in assisted reproduction techniques. *Arch Gynecol Obstet*, 287, 123-30.
- DUMESIC, D. A., MELDRUM, D. R., KATZ-JAFFE, M. G., KRISHER, R. L. & SCHOOLCRAFT, W. B. 2015. Oocyte environment: follicular fluid and cumulus cells are critical for oocyte health. *Fertil Steril*, 103, 303-16.
- DUNSELMAN, G. A., VERMEULEN, N., BECKER, C., CALHAZ-JORGE, C., D'HOOGHE, T., DE BIE, B., HEIKINHEIMO, O., HORNE, A. W., KIESEL, L., NAP, A., PRENTICE, A., SARIDOGAN, E., SORIANO, D. & NELEN, W. 2014. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*, 29, 400-12.

- EBERT, A. D., FUHR, N., DAVID, M., SCHNEPPEL, L. & PAPADOPOULOS, T. 2009. Histological confirmation of endometriosis in a 9-year-old girl suffering from unexplained cyclic pelvic pain since her eighth year of life. *Gynecol Obstet Invest*, 67, 158-61.
- EISENBERG, V. H., WEIL, C., CHODICK, G. & SHALEV, V. 2018. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *Bjog*, 125, 55-62.
- ESKENAZI, B. & WARNER, M. L. 1997. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 24, 235-58.
- EUN KWON, H. & TAYLOR, H. S. 2004. The role of HOX genes in human implantation. *Ann N Y Acad Sci*, 1034, 1-18.
- FERNÁNDEZ-SHAW, S., HICKS, B. R., YUDKIN, P. L., KENNEDY, S., BARLOW, D. H. & STARKEY, P. M. 1993. Anti-endometrial and anti-endothelial auto-antibodies in women with endometriosis. *Hum Reprod*, 8, 310-5.
- FERRERO, S., EVANGELISTI, G. & BARRA, F. 2018. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*, 19, 1109-1125.
- FILIPCHUK, C., LAGANÀ, A. S., BETELI, R., PONCE, T. G., CHRISTOFOLINI, D. M., MARTINS TREVISAN, C., FONSECA, F. L. A., BARBOSA, C. P. & BIANCO, B. 2020. BIRC5/Survivin Expression as a Non-Invasive Biomarker of Endometriosis. *Diagnostics (Basel)*, 10.
- FILIPPI, F., BENAGLIA, L., PAFFONI, A., RESTELLI, L., VERCELLINI, P., SOMIGLIANA, E. & FEDELE, L. 2014. Ovarian endometriomas and oocyte quality: insights from in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*, 101, 988-93.e1.
- FREIS, A., DIETRICH, J. E., BINDER, M., HOLSCHBACH, V., STROWITZKI, T. & GERMEYER, A. 2018. Relative Morphokinetics Assessed by Time-Lapse Imaging Are Altered in Embryos From Patients With Endometriosis. *Reprod Sci*, 25, 1279-1285.
- GARCIA-VELASCO, J. A., MAHUTTE, N. G., CORONA, J., ZÚÑIGA, V., GILÉS, J., ARICI, A. & PELLICER, A. 2004. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril*, 81, 1194-7.
- GARDNER, D. K. & BALABAN, B. 2016. Assessment of human embryo development using morphological criteria in an era of time-lapse, algorithms and 'OMICS': is looking good still important? *Mol Hum Reprod*, 22, 704-718.

- GARDNER, D. K., LANE, M., STEVENS, J. & SCHOOLCRAFT, W. B. 2001. Noninvasive assessment of human embryo nutrient consumption as a measure of developmental potential. *Fertil Steril*, 76, 1175-80.
- GARRIDO, N., NAVARRO, J., GARCIA-VELASCO, J., REMOH, J., PELLICE, A. & SIMON, C. 2002. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Update*, 8, 95-103.
- GIANAROLI, L., MAGLI, M. C., CAVALLINI, G., CRIPPA, A., CAPOTI, A., RESTA, S., ROBLES, F. & FERRARETTI, A. P. 2010. Predicting aneuploidy in human oocytes: key factors which affect the meiotic process. *Hum Reprod*, 25, 2374-86.
- GIUDICE, L. C. & KAO, L. C. 2004. Endometriosis. *Lancet*, 364, 1789-99.
- GOMEZ-TORRES, M. J., ACIEN, P., CAMPOS, A. & VELASCO, I. 2002. Embryotoxicity of peritoneal fluid in women with endometriosis. Its relation with cytokines and lymphocyte populations. *Hum Reprod*, 17, 777-81.
- GOUD, P. T., GOUD, A. P., JOSHI, N., PUSCHECK, E., DIAMOND, M. P. & ABUSOUD, H. M. 2014. Dynamics of nitric oxide, altered follicular microenvironment, and oocyte quality in women with endometriosis. *Fertil Steril*, 102, 151-159.e5.
- GRANDI, G., MUELLER, M., BERSINGER, N. A., CAGNACCI, A., VOLPE, A. & MCKINNON, B. 2016. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res*, 65, 183-92.
- GRIESINGER, G. 2020. Ovulationsinduktion und ovarielle Stimulation. In: DIETRICH, K., LUDWIG, M. & GRIESINGER, G. (eds.) *Reproduktionsmedizin*. Springer.
- GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DELL'ENDOMETRIOSI 2001. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Hum Reprod*, 16, 2668-71.
- HAAS, D., WURM, P., SHAMIYEH, A., SHEBL, O., CHVATAL, R. & OPPELT, P. 2013. Efficacy of the revised Enzian classification: a retrospective analysis. Does the revised Enzian classification solve the problem of duplicate classification in rASRM and Enzian? *Arch Gynecol Obstet*, 287, 941-5.
- HALBAN, J. 1925. Hysteroadenosis metastatica Die lymphogene Genese der sog. Adenofibromatosis heterotopica. *Archiv für Gynäkologie*, 124, 457-482.

- HALIS, G., MECHSNER, S. & EBERT, A. D. 2010. The diagnosis and treatment of deep infiltrating endometriosis. *Dtsch Arztebl Int*, 107, 446-56.
- HALME, J., HAMMOND, M. G., HULKA, J. F., RAJ, S. G. & TALBERT, L. M. 1984. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*, 64, 151-4.
- HAMDAN, M., OMAR, S. Z., DUNSELMAN, G. & CHEONG, Y. 2015. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 125, 79-88.
- HARB, H. M., GALLOS, I. D., CHU, J., HARB, M. & COOMARASAMY, A. 2013. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *Bjog*, 120, 1308-20.
- HARLOW, C. R., CAHILL, D. J., MAILE, L. A., TALBOT, W. M., MEARS, J., WARDLE, P. G. & HULL, M. G. 1996. Reduced preovulatory granulosa cell steroidogenesis in women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 426-9.
- HART, R. J., HICKEY, M., MAOURIS, P. & BUCKETT, W. 2008. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd004992.
- HASSOLD, T., CHEN, N., FUNKHOUSER, J., JOOSS, T., MANUEL, B., MATSUURA, J., MATSUYAMA, A., WILSON, C., YAMANE, J. A. & JACOBS, P. A. 1980. A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet*, 44, 151-78.
- HAYDARDEDEOGLU, B. & ZEYNELOGLU, H. B. 2015. The impact of endometriosis on fertility. *Womens Health (Lond)*, 11, 619-23.
- HEALEY, M., ANG, W. C. & CHENG, C. 2010. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation. *Fertil Steril*, 94, 2536-40.
- HERBERT, S. L., STAIB, C., WALLNER, T., LÖB, S., CURTAZ, C., SCHWAB, M., WÖCKEL, A. & HÄUSLER, S. 2023. Morphokinetic analysis of early human embryonic development and its relationship to endometriosis resection: a retrospective time-lapse study using the KIDScore™ D3 and D5 implantation data algorithm. *Arch Gynecol Obstet*.
- HICKEY, M., BALLARD, K. & FARQUHAR, C. 2014. Endometriosis. *Bmj*, 348, g1752.

- HUANG, Y., ZHAO, X., CHEN, Y., WANG, J., ZHENG, W. & CAO, L. 2020. Miscarriage on Endometriosis and Adenomyosis in Women by Assisted Reproductive Technology or with Spontaneous Conception: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*, 2020, 4381346.
- HUDELIST, G., FRITZER, N., THOMAS, A., NIEHUES, C., OPPELT, P., HAAS, D., TAMMAA, A. & SALZER, H. 2012. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod*, 27, 3412-6.
- HUGHES, E. G., FEDORKOW, D. M. & COLLINS, J. A. 1993. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*, 59, 963-70.
- IRVINE, D. S., TWIGG, J. P., GORDON, E. L., FULTON, N., MILNE, P. A. & AITKEN, R. J. 2000. DNA integrity in human spermatozoa: relationships with semen quality. *J Androl*, 21, 33-44.
- IWABUCHI, T., YOSHIMOTO, C., SHIGETOMI, H. & KOBAYASHI, H. 2015. Oxidative Stress and Antioxidant Defense in Endometriosis and Its Malignant Transformation. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 848595.
- JACOBSON, T. Z., DUFFY, J. M., BARLOW, D., FARQUHAR, C., KONINCKX, P. R. & OLIVE, D. 2010. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd001398.
- JIN, H., SHEN, X., SONG, W., LIU, Y., QI, L. & ZHANG, F. 2021. The Development of Nomograms to Predict Blastulation Rate Following Cycles of In Vitro Fertilization in Patients With Tubal Factor Infertility, Polycystic Ovary Syndrome, or Endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12, 751373.
- JIN, X. & RUIZ BEGUERIE, J. 2014. Laparoscopic surgery for subfertility related to endometriosis: a meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 53, 303-8.
- KALAITZOPOULOS, D. R., SAMARTZIS, N., KOLOVOS, G. N., MARETI, E., SAMARTZIS, E. P., EBERHARD, M., DINAS, K. & DANIILIDIS, A. 2021. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC Womens Health*, 21, 397.
- KAO, L. C., GERMEYER, A., TULAC, S., LOBO, S., YANG, J. P., TAYLOR, R. N., OSTEEEN, K., LESSEY, B. A. & GIUDICE, L. C. 2003. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology*, 144, 2870-81.

- KATO, K., UENO, S., BERNTSEN, J., ITO, M., SHIMAZAKI, K., UCHIYAMA, K. & OKIMURA, T. 2021. Comparing prediction of ongoing pregnancy and live birth outcomes in patients with advanced and younger maternal age patients using KIDScore™ day 5: a large-cohort retrospective study with single vitrified-warmed blastocyst transfer. *Reprod Biol Endocrinol*, 19, 98.
- KECKSTEIN, J., BECKER, C. M., CANIS, M., FEKI, A., GRIMBIZIS, G. F., HUMMELSHOJ, L., NISOLLE, M., ROMAN, H., SARIDOGAN, E., TANOS, V., TOMASSETTI, C., ULRICH, U. A., VERMEULEN, N. & DE WILDE, R. L. 2020. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis. *Hum Reprod Open*, 2020, hoaa002.
- KECKSTEIN, J., SARIDOGAN, E., ULRICH, U. A., SILLEM, M., OPPELT, P., SCHWEPPE, K. W., KRENTEL, H., JANSCHKE, E., EXACOUSTOS, C., MALZONI, M., MUELLER, M., ROMAN, H., CONDOUS, G., FORMAN, A., JANSEN, F. W., BOKOR, A., SIMEDREA, V. & HUDELIST, G. 2021. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 100, 1165-1175.
- KECKSTEIN, J. & SEF. 2021. *Enzian-Klassifikation* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.endometriose-sef.de/aktivitaeten/klassifikation-enzian/> [Abgerufen am 27.02.2023].
- KENNEDY, S., BERGQVIST, A., CHAPRON, C., D'HOOGHE, T., DUNSELMAN, G., GREB, R., HUMMELSHOJ, L., PRENTICE, A. & SARIDOGAN, E. 2005. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*, 20, 2698-704.
- KEYHAN, S., HUGHES, C., PRICE, T. & MUASHER, S. 2015. An Update on Surgical versus Expectant Management of Ovarian Endometriomas in Infertile Women. *Biomed Res Int*, 2015, 204792.
- KIM, H. S., KIM, T. H., CHUNG, H. H. & SONG, Y. S. 2014. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 110, 1878-90.
- KIRKEGAARD, K., SUNDVALL, L., ERLANDSEN, M., HINDKJAER, J. J., KNUDSEN, U. B. & INGERSLEV, H. J. 2016. Timing of human preimplantation embryonic development is confounded by embryo origin. *Hum Reprod*, 31, 324-31.
- KITAJIMA, M., DEFRÈRE, S., DOLMANS, M. M., COLETTE, S., SQUIFFLET, J., VAN LANGENDONCKT, A. & DONNEZ, J. 2011. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil Steril*, 96, 685-91.

- KOMSKY-ELBAZ, A., RAZIEL, A., FRIEDLER, S., STRASSBURGER, D., KASTERSTEIN, E., KOMAROVSKY, D., RON-EL, R. & BEN-AMI, I. 2013. Conventional IVF versus ICSI in sibling oocytes from couples with endometriosis and normozoospermic semen. *J Assist Reprod Genet*, 30, 251-7.
- KUIVASAARI, P., HIPPELAINEN, M., ANTTILA, M. & HEINONEN, S. 2005. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. *Hum Reprod*, 20, 3130-5.
- KURODA, K., KITADE, M., KIKUCHI, I., KUMAKIRI, J., MATSUOKA, S., KURODA, M. & TAKEDA, S. 2009. The impact of endometriosis, endometrioma and ovarian cystectomy on assisted reproductive technology. *Reprod Med Biol*, 8, 113-118.
- KVASKOFF, M., MAHAMAT-SALEH, Y., FARLAND, L. V., SHIGESI, N., TERRY, K. L., HARRIS, H. R., ROMAN, H., BECKER, C. M., AS-SANIE, S., ZONDERVAN, K. T., HORNE, A. W. & MISSMER, S. A. 2021. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 27, 393-420.
- LEE, B., DU, H. & TAYLOR, H. S. 2009. Experimental murine endometriosis induces DNA methylation and altered gene expression in eutopic endometrium. *Biol Reprod*, 80, 79-85.
- LENHARD, W., LENHARD, A. 2016. *Berechnung von Effektstärken* [Online]. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.17823.92329> [Abgerufen am 03.05.2023].
- LEVANDER, G. & NORMANN, P. 1955. The pathogenesis of endometriosis; an experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 34, 366-98.
- LEYENDECKER, G., KUNZ, G., NOE, M., HERBERTZ, M. & MALL, G. 1998. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update*, 4, 752-62.
- LEYENDECKER, G., KUNZ, G., WILDT, L., BEIL, D. & DEININGER, H. 1996. Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Hum Reprod*, 11, 1542-51.
- LEYENDECKER, G., WILDT, L. & MALL, G. 2009. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet*, 280, 529-38.

- LI, Q., DING, Y., ZHANG, X. Y., FENG, W. W. & HUA, K. Q. 2018. Drug therapy for adenomyosis: a prospective, nonrandomized, parallel-controlled study. *J Int Med Res*, 46, 1855-1865.
- LIU, Y., CHAPPLE, V., FEENAN, K., ROBERTS, P. & MATSON, P. 2016. Time-lapse deselection model for human day 3 in vitro fertilization embryos: the combination of qualitative and quantitative measures of embryo growth. *Fertil Steril*, 105, 656-662.e1.
- LLARENA, N. C., HUR, C. E., YAO, M., SCHWARTZ, K., FALCONE, T. & DESAI, N. 2022. The impact of endometriosis on embryo morphokinetics: embryos from endometriosis patients exhibit delayed cell cycle milestones and decreased blastulation rates. *J Assist Reprod Genet*.
- LUDWIG, M., DIETRICH, K. & NAWROTH, F. 2020. Was ist „Sterilität“ - eine Begriffsbestimmung. In: DIETRICH, K., LUDWIG, M. & GRIESINGER, G. (eds.) *Reproduktionsmedizin*. Springer.
- MAHEUX-LACROIX, S., NESBITT-HAWES, E., DEANS, R., WON, H., BUDDEN, A., ADAMSON, D. & ABBOTT, J. A. 2017. Endometriosis fertility index predicts live births following surgical resection of moderate and severe endometriosis. *Hum Reprod*, 32, 2243-2249.
- MAI, K. T., YAZDI, H. M., PERKINS, D. G. & PARKS, W. 1998. Development of endometriosis from embryonic duct remnants. *Hum Pathol*, 29, 319-22.
- MAIGNIEN, C., SANTULLI, P., BOURDON, M., KORB, D., MARCELLIN, L., LAMAU, M. C. & CHAPRON, C. 2020. Deep Infiltrating Endometriosis: a Previous History of Surgery for Endometriosis May Negatively Affect Assisted Reproductive Technology Outcomes. *Reprod Sci*, 27, 545-554.
- MANESCHI, F., MARASÁ, L., INCANDELA, S., MAZZARESE, M. & ZUPI, E. 1993. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study. *Am J Obstet Gynecol*, 169, 388-93.
- MANSOUR, G., AZIZ, N., SHARMA, R., FALCONE, T., GOLDBERG, J. & AGARWAL, A. 2009. The impact of peritoneal fluid from healthy women and from women with endometriosis on sperm DNA and its relationship to the sperm deformity index. *Fertil Steril*, 92, 61-7.
- MANSOUR, G., SHARMA, R. K., AGARWAL, A. & FALCONE, T. 2010. Endometriosis-induced alterations in mouse metaphase II oocyte microtubules and chromosomal alignment: a possible cause of infertility. *Fertil Steril*, 94, 1894-9.

- MARJORIBANKS, J., AYELEKE, R. O., FARQUHAR, C. & PROCTOR, M. 2015. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, Cd001751.
- MATALLIOTAKIS, I. M., CAKMAK, H., MAHUTTE, N., FRAGOULI, Y., ARICI, A. & SAKKAS, D. 2007. Women with advanced-stage endometriosis and previous surgery respond less well to gonadotropin stimulation, but have similar IVF implantation and delivery rates compared with women with tubal factor infertility. *Fertil Steril*, 88, 1568-72.
- MÁTÉ, G., BERNSTEIN, L. R. & TÖRÖK, A. L. 2018. Endometriosis Is a Cause of Infertility. Does Reactive Oxygen Damage to Gametes and Embryos Play a Key Role in the Pathogenesis of Infertility Caused by Endometriosis? *Front Endocrinol (Lausanne)*, 9, 725.
- MATSUZAKI, S. & SCHUBERT, B. 2010. Oxidative stress status in normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis. *Fertil Steril*, 93, 2431-2.
- MAY, K. E., CONDUIT-HULBERT, S. A., VILLAR, J., KIRTLEY, S., KENNEDY, S. H. & BECKER, C. M. 2010. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 16, 651-74.
- MECHSNER, S. 2022. Früherkennungsprogramm an der Charité: Endometriose endlich ernst nehmen. *Deutsches Ärzteblatt*, 119, A-660 / B-548.
- MÉNÉZO, Y. J., HAZOUT, A., PANTEIX, G., ROBERT, F., ROLLET, J., COHEN-BACRIE, P., CHAPUIS, F., CLÉMENT, P. & BENKHALIFA, M. 2007. Antioxidants to reduce sperm DNA fragmentation: an unexpected adverse effect. *Reprod Biomed Online*, 14, 418-21.
- MERRILL, J. A. 1966. Endometrial induction of endometriosis across Millipore filters. *Am J Obstet Gynecol*, 94, 780-90.
- MESEGUER, M., HERRERO, J., TEJERA, A., HILLIGSOE, K. M., RAMSING, N. B. & REMOHI, J. 2011. The use of morphokinetics as a predictor of embryo implantation. *Hum Reprod*, 26, 2658-71.
- MEULEMAN, C., VANDENABEELE, B., FIEUWS, S., SPIESSENS, C., TIMMERMAN, D. & D'HOOOGHE, T. 2009. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril*, 92, 68-74.
- MEYER, R. 1919. Über den Stand der Frage der Adenomyositis und Adenome im Allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis seroepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa. *Zbl Gynäkol*, 43, 745-750.

- MILEWSKI, R., KUĆ, P., KUCZYŃSKA, A., STANKIEWICZ, B., ŁUKASZUK, K. & KUCZYŃSKI, W. 2015. A predictive model for blastocyst formation based on morphokinetic parameters in time-lapse monitoring of embryo development. *J Assist Reprod Genet*, 32, 571-9.
- MILLER, J. E., AHN, S. H., MONSANTO, S. P., KHALAJ, K., KOTI, M. & TAYADE, C. 2017. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget*, 8, 7138-7147.
- MOEN, M. H. & STOKSTAD, T. 2002. A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization. *Fertil Steril*, 78, 773-6.
- MONSANTO, S. P., EDWARDS, A. K., ZHOU, J., NAGARKATTI, P., NAGARKATTI, M., YOUNG, S. L., LESSEY, B. A. & TAYADE, C. 2016. Surgical removal of endometriotic lesions alters local and systemic proinflammatory cytokines in endometriosis patients. *Fertil Steril*, 105, 968-977.e5.
- MOORE, J., COPLEY, S., MORRIS, J., LINDSELL, D., GOLDING, S. & KENNEDY, S. 2002. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 20, 630-4.
- MOURA, A. P. C., RIBEIRO, H., BERNARDO, W. M., SIMÕES, R., TORRES, U. S., D'IPPOLITO, G., BAZOT, M. & RIBEIRO, P. 2019. Accuracy of transvaginal sonography versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectosigmoid endometriosis: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 14, e0214842.
- NNOAHAM, K. E., HUMMELSHOJ, L., WEBSTER, P., D'HOOGHE, T., DE CICCONE, F., DE CICCONE, C., JENKINSON, C., KENNEDY, S. H. & ZONDERVAN, K. T. 2011. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*, 96, 366-373.e8.
- NOVENTA, M., SACCARDI, C., LITTA, P., VITAGLIANO, A., D'ANTONA, D., ABDULRAHIM, B., DUNCAN, A., ALEXANDER-SEFRE, F., ALDRICH, C. J., QUARANTA, M. & GIZZO, S. 2015. Ultrasound techniques in the diagnosis of deep pelvic endometriosis: algorithm based on a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 104, 366-83.e2.
- OLIVE, D. L. & SCHWARTZ, L. B. 1993. Endometriosis. *N Engl J Med*, 328, 1759-69.

- OOSTERLYNCK, D. J., MEULEMAN, C., WAER, M., VANDEPUTTE, M. & KONINCKX, P. R. 1992. The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes is decreased in women with endometriosis. *Fertil Steril*, 58, 290-5.
- OPOIEN, H. K., FEDORCSAK, P., BYHOLM, T. & TANBO, T. 2011. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reprod Biomed Online*, 23, 389-95.
- OTA, H., IGARASHI, S., KATO, N. & TANAKA, T. 2000. Aberrant expression of glutathione peroxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*, 74, 313-8.
- OXHOLM, D., KNUDSEN, U. B., KRYGER-BAGGESEN, N. & RAVN, P. 2007. Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 86, 1158-64.
- PETERSEN, B. M., BOEL, M., MONTAG, M. & GARDNER, D. K. 2016. Development of a generally applicable morphokinetic algorithm capable of predicting the implantation potential of embryos transferred on Day 3. *Hum Reprod*, 31, 2231-44.
- PIRIYEV, E. & RÖMER, T. 2020. Coincidence of uterine malformations and endometriosis: a clinically relevant problem? *Arch Gynecol Obstet*, 302, 1237-1241.
- PRESCOTT, J., FARLAND, L. V., TOBIAS, D. K., GASKINS, A. J., SPIEGELMAN, D., CHAVARRO, J. E., RICH-EDWARDS, J. W., BARBIERI, R. L. & MISSMER, S. A. 2016. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod*, 31, 1475-82.
- PRIBENSZKY, C., NILSELID, A. M. & MONTAG, M. 2017. Time-lapse culture with morphokinetic embryo selection improves pregnancy and live birth chances and reduces early pregnancy loss: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 35, 511-520.
- PUNNONEN, R., KLEMI, P. J. & NIKKANEN, V. 1980. Postmenopausal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 11, 195-200.
- QIAN, D., LI, Z., ZHANG, Y., HUANG, Y., WU, Q., RU, G., CHEN, M. & WANG, B. 2016. Response of Mouse Zygotes Treated with Mild Hydrogen Peroxide as a Model to Reveal Novel Mechanisms of Oxidative Stress-Induced Injury in Early Embryos. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 1521428.

- QIU, J. J., LIU, Y. L., LIU, M. H., CHEN, L. P., XU, D. W., ZHANG, Z. X., YANG, Q. C. & LIU, H. B. 2012. Ovarian interstitial blood flow changes assessed by transvaginal colour Doppler sonography: predicting ovarian endometrioid cyst-induced injury to ovarian interstitial vessels. *Arch Gynecol Obstet*, 285, 427-33.
- REDWINE, D. B. 1990. The visual appearance of endometriosis and its impact on our concepts of disease. *Prog Clin Biol Res*, 323, 393-412.
- REHMAN, K. S., BUKULMEZ, O., LANGLEY, M., CARR, B. R., NACKLEY, A. C., DOODY, K. M. & DOODY, K. J. 2007. Late stages of embryo progression are a much better predictor of clinical pregnancy than early cleavage in intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization cycles with blastocyst-stage transfer. *Fertil Steril*, 87, 1041-52.
- REID, S., LU, C., CASIKAR, I., REID, G., ABBOTT, J., CARIO, G., CHOU, D., KOWALSKI, D., COOPER, M. & CONDOUS, G. 2013. Prediction of pouch of Douglas obliteration in women with suspected endometriosis using a new real-time dynamic transvaginal ultrasound technique: the sliding sign. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41, 685-91.
- REIGNIER, A., GIRARD, J. M., LAMMERS, J., CHTOUROU, S., LEFEBVRE, T., BARRIERE, P. & FREOUR, T. 2019. Performance of Day 5 KIDScore™ morphokinetic prediction models of implantation and live birth after single blastocyst transfer. *J Assist Reprod Genet*, 36, 2279-2285.
- ROKITANSKY, C. 1860. Über Uterusdrüsen-Neubildung in Uterus- und Ovarial-Sarcomen. *Zeitschr Ges Aerzte Wien*, 16, 577-581.
- ROUSTAN, A., PERRIN, J., DEBALS-GONTHIER, M., PAULMYER-LACROIX, O., AGOSTINI, A. & COURBIERE, B. 2015. Surgical diminished ovarian reserve after endometrioma cystectomy versus idiopathic DOR: comparison of in vitro fertilization outcome. *Hum Reprod*, 30, 840-7.
- SAMIMI, M., POURHANIFEH, M. H., MEHDIZADEHKASHI, A., EFTEKHAR, T. & ASEMI, Z. 2019. The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: Basic science and new insights based on gene expression. *J Cell Physiol*, 234, 19384-19392.
- SAMPSON, J. A. 1927. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 14, 422-469.

- SANCHEZ, A. M., PAGLIARDINI, L., CERMISONI, G. C., PRIVITERA, L., MAKIEVA, S., ALTERI, A., CORTI, L., RABELLOTTI, E., CANDIANI, M. & VIGANÒ, P. 2020. Does Endometriosis Influence the Embryo Quality and/or Development? Insights from a Large Retrospective Matched Cohort Study. *Diagnostics (Basel)*, 10.
- SANCHEZ, A. M., VANNI, V. S., BARTIROMO, L., PAPALEO, E., ZILBERBERG, E., CANDIANI, M., ORVIETO, R. & VIGANO, P. 2017. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *J Ovarian Res*, 10, 43.
- SANCHEZ, A. M., VIGANO, P., SOMIGLIANA, E., PANINA-BORDIGNON, P., VERCELLINI, P. & CANDIANI, M. 2014. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update*, 20, 217-30.
- SARAPIK, A., HALLER-KIKKATALO, K., UTT, M., TEESALU, K., SALUMETS, A. & UIBO, R. 2010. Serum anti-endometrial antibodies in infertile women - potential risk factor for implantation failure. *Am J Reprod Immunol*, 63, 349-57.
- SCHÄFER, S. D., SILLEM, M., SCHWEPPE, K. W., BURGHAUS, S. & BECKMANN, M. 2021. Neues in der Zertifizierung von Endometriosezentren. *Der Gynäkologe*, 54, 506-511.
- SCHEFFER, J. B., CARVALHO, R. F., AGUIAR, A. P. S., MACHADO, I. J. M., FRANCA, J. B., LOZANO, D. M. & FANCHIN, R. 2021. Which ovarian reserve marker relates to embryo quality on day 3 and blastocyst; age, AFC, AMH? *JBRA Assist Reprod*, 25, 109-114.
- SCHEFFER, J. B., SCHEFFER, B. B., DE CARVALHO, R. F., RODRIGUES, J., GRYNBERG, M. & MENDEZ LOZANO, D. H. 2017. Age as A Predictor of Embryo Quality Regardless of The Quantitative Ovarian Response. *Int J Fertil Steril*, 11, 40-46.
- SCHENK, M., KROPFL, J. M., HORMANN-KROPFL, M. & WEISS, G. 2019. Endometriosis accelerates synchronization of early embryo cell divisions but does not change morphokinetic dynamics in endometriosis patients. *PLoS One*, 14, e0220529.
- SCHWARTZ, D. & MAYAUX, M. J. 1982. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. Federation CECOS. *N Engl J Med*, 306, 404-6.
- SELI, E., BERKKANOGLU, M. & ARICI, A. 2003. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 30, 41-61.

- SENAPATI, S., SAMMEL, M. D., MORSE, C. & BARNHART, K. T. 2016. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertil Steril*, 106, 164-171.e1.
- SHAKIBA, K., BENA, J. F., MCGILL, K. M., MINGER, J. & FALCONE, T. 2008. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol*, 111, 1285-92.
- SHEBL, O., SIFFERLINGER, I., HABELSBERGER, A., OPPELT, P., MAYER, R. B., PETEK, E. & EBNER, T. 2017. Oocyte competence in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection patients suffering from endometriosis and its possible association with subsequent treatment outcome: a matched case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 96, 736-744.
- SIKORA, J., SMYCZ-KUBAŃSKA, M., MIELCZAREK-PALACZ, A. & KONDERA-ANASZ, Z. 2017. Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation-The role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis. *Am J Reprod Immunol*, 77.
- SIMOENS, S., DUNSELMAN, G., DIRKSEN, C., HUMMELSHOJ, L., BOKOR, A., BRANDES, I., BRODSZKY, V., CANIS, M., COLOMBO, G. L., DELEIRE, T., FALCONE, T., GRAHAM, B., HALIS, G., HORNE, A., KANJ, O., KJER, J. J., KRISTENSEN, J., LEOVIC, D., MUELLER, M., VIGANO, P., WULLSCHLEGER, M. & D'HOOGE, T. 2012. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod*, 27, 1292-9.
- SIMÓN, C., GÓMEZ, E., MIR, A., DE LOS SANTOS, M. J. & PELLICER, A. 1992. Glucocorticoid treatment decreases sera embryotoxicity in endometriosis patients. *Fertil Steril*, 58, 284-9.
- SIMON, C., GUTIERREZ, A., VIDAL, A., DE LOS SANTOS, M. J., TARIN, J. J., REMOHI, J. & PELLICER, A. 1994. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod*, 9, 725-9.
- SIMOPOULOU, M., RAPANI, A., GRIGORIADIS, S., PANTOU, A., TSILOULOU, P., MAZIOTIS, E., TZANAKAKI, D., TRIANTAFYLLIDOU, O., KALAMPOKAS, T., SIRISTATIDIS, C., BAKAS, P. & VLAHOS, N. 2021. Getting to Know Endometriosis-Related Infertility Better: A Review on How Endometriosis Affects Oocyte Quality and Embryo Development. *Biomedicines*, 9.
- SIMPSON, J. L., ELIAS, S., MALINAK, L. R. & BUTTRAM, V. C., JR. 1980. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol*, 137, 327-31.

- SINGH, A. K., DUTTA, M., CHATTOPADHYAY, R., CHAKRAVARTY, B. & CHAUDHURY, K. 2016. Intrafollicular interleukin-8, interleukin-12, and adrenomedullin are the promising prognostic markers of oocyte and embryo quality in women with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*, 33, 1363-1372.
- SOMIGLIANA, E., ARNOLDI, M., BENAGLIA, L., IEMMELLO, R., NICOLOSI, A. E. & RAGNI, G. 2008. IVF-ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas. *Hum Reprod*, 23, 1526-30.
- SOMIGLIANA, E., BERLANDA, N., BENAGLIA, L., VIGANO, P., VERCELLINI, P. & FEDELE, L. 2012. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimullerian hormone level modifications. *Fertil Steril*, 98, 1531-8.
- SORIANO, D., ADLER, I., BOUAZIZ, J., ZOLTI, M., EISENBERG, V. H., GOLDENBERG, M., SEIDMAN, D. S. & ELIZUR, S. E. 2016. Fertility outcome of laparoscopic treatment in patients with severe endometriosis and repeated in vitro fertilization failures. *Fertil Steril*, 106, 1264-1269.
- STEPHANSSON, O., KIELER, H., GRANATH, F. & FALCONER, H. 2009. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. *Hum Reprod*, 24, 2341-7.
- STRATTON, P., WINKEL, C., PREMKUMAR, A., CHOW, C., WILSON, J., HEARNS-STOKES, R., HEO, S., MERINO, M. & NIEMAN, L. K. 2003. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril*, 79, 1078-85.
- STROWITZKI, T., MARR, J., GERLINGER, C., FAUSTMANN, T. & SEITZ, C. 2010. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod*, 25, 633-41.
- SUNDEVALL, L., KIRKEGAARD, K., INGERSLEV, H. J. & KNUDSEN, U. B. 2015. Unaltered timing of embryo development in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a time-lapse study. *J Assist Reprod Genet*, 32, 1031-42.
- TANBO, T. & FEDORCSAK, P. 2017. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 96, 659-667.

- TEJERA, A., CASTELLÓ, D., DE LOS SANTOS, J. M., PELLICER, A., REMOHÍ, J. & MESEGUER, M. 2016. Combination of metabolism measurement and a time-lapse system provides an embryo selection method based on oxygen uptake and chronology of cytokinesis timing. *Fertil Steril*, 106, 119-126.e2.
- TOMASSETTI, C. & D'HOOGHE, T. 2018. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 51, 25-33.
- TUTTLES, F., KECKSTEIN, J., ULRICH, U., POSSOVER, M., SCHWEPPE, K. W., WUSTLICH, M., BUCHWEITZ, O., GREB, R., KANDOLF, O., MANGOLD, R., MASETTI, W., NEIS, K., RAUTER, G., REEKA, N., RICHTER, O., SCHINDLER, A. E., SILLEM, M., TERRUHN, V. & TINNEBERG, H. R. 2005. [ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis]. *Zentralbl Gynakol*, 127, 275-81.
- VELASCO, I., ACIEN, P., CAMPOS, A., ACIEN, M. I. & RUIZ-MACIA, E. 2010. Interleukin-6 and other soluble factors in peritoneal fluid and endometriomas and their relation to pain and aromatase expression. *J Reprod Immunol*, 84, 199-205.
- VERCELLINI, P., CROSIGNANI, P. G., ABBIATI, A., SOMIGLIANA, E., VIGANÒ, P. & FEDELE, L. 2009a. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum Reprod Update*, 15, 177-88.
- VERCELLINI, P., FEDELE, L., ARCAINI, L., BIANCHI, S., ROGNONI, M. T. & CANDIANI, G. B. 1989. Laparoscopy in the diagnosis of chronic pelvic pain in adolescent women. *J Reprod Med*, 34, 827-30.
- VERCELLINI, P., SOMIGLIANA, E., VIGANÒ, P., DE MATTEIS, S., BARBARA, G. & FEDELE, L. 2009b. The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 88, 1074-82.
- VERCELLINI, P., SOMIGLIANA, E., VIGANÒ, P., DE MATTEIS, S., BARBARA, G. & FEDELE, L. 2010. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence. *Reprod Biomed Online*, 21, 259-65.
- VESALI, S., RAZAVI, M., REZAEINEJAD, M., MALEKI-HAJIAGHA, A., MAROUFIZADEH, S. & SEPIDARKISH, M. 2020. Endometriosis Fertility Index for predicting non-assisted reproductive technology pregnancy after endometriosis surgery: a systematic review and meta-analysis. *Bjog*.

- VITROLIFE. 2021a. *Appendix: KIDScore D5, version 3.0* [Online]. Verfügbar unter: https://www.vitrolife.com/globalassets/support-documents/product-manuals/kidscore_d5_Appendix_EN-GB.pdf [Abgerufen am 20.03.2023].
- VITROLIFE. 2021b. *Technote: KIDScore D5 v3 Decision Support Tool* [Online]. Verfügbar unter: https://www.vitrolife.com/globalassets/support-documents/tech-notes/TN_KIDScore_D5_decision_support_tool.pdf [Abgerufen am 25.04.2023].
- VITROLIFE. 2022. *KIDScore Decision support* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.vitrolife.com/products/time-lapse-systems/embryo-decision-support-tools#14935> [Abgerufen am 03.03.2023].
- WIMBERGER, P., GRÜBLING, N., RIEHN, A., FURCH, M., KLENGEL, J. & GOECKENJAN, M. 2014. Endometriosis - A Chameleon: Patients' Perception of Clinical Symptoms, Treatment Strategies and Their Impact on Symptoms. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 74, 940-946.
- WYKES, C. B., CLARK, T. J. & KHAN, K. S. 2004. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *Bjog*, 111, 1204-12.
- XU, B., GUO, N., ZHANG, X. M., SHI, W., TONG, X. H., IQBAL, F. & LIU, Y. S. 2015. Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis. *Sci Rep*, 5, 10779.
- YANG, C., GENG, Y., LI, Y., CHEN, C. & GAO, Y. 2015. Impact of ovarian endometrioma on ovarian responsiveness and IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 31, 9-19.
- ZHANG, Y., QIAN, D., LI, Z., HUANG, Y., WU, Q., RU, G., CHEN, M. & WANG, B. 2016. Oxidative stress-induced DNA damage of mouse zygotes triggers G2/M checkpoint and phosphorylates Cdc25 and Cdc2. *Cell Stress Chaperones*, 21, 687-96.
- ZIWIG. 2022. *Ziwig Endotest®* [Online]. Verfügbar unter: <https://ziwig.com/en/endotest/> [Abgerufen am 09.02.2023].
- ZUBRZYCKA, A., ZUBRZYCKI, M., PERDAS, E. & ZUBRZYCKA, M. 2020. Genetic, Epigenetic, and Steroidogenic Modulation Mechanisms in Endometriosis. *J Clin Med*, 9.

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

ART	<i>assistierte Reproduktionstechniken</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
COC	<i>Cumulus-Eizell-Komplexe</i>
EFI	<i>Endometriosis Fertility Index</i>
ESHRE	<i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>
HCG	<i>humanes Choriongonadotropin</i>
ICSI	<i>Intrazytoplasmatische Spermieninjektion</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IVF	<i>In-vitro-Fertilisation</i>
KID	<i>Known Implantation Data</i>
LSK	<i>Laparoskopie</i>
PCOS	<i>Polyzystisches Ovarialsyndrom</i>
ROS	<i>reaktive Sauerstoffspezies</i>
TIE	<i>tief infiltrierende Endometriose</i>

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Transvaginale Ultraschall-Darstellung eines Endometrioms	8
Abbildung 2: Transvaginale Ultraschall-Darstellung einer Adenomyosis uteri	8
Abbildung 3: OP-Situs mit Endometriom	9
Abbildung 4: OP-Situs mit peritonealer Endometriose.....	9
Abbildung 5: Systematik des rASRM-Scores (American Society for Reproductive Medicine, 1997)	11
Abbildung 6: Systematik des #ENZIAN-Scores (Keckstein und SEF, 2021)	12
Abbildung 7: Zusammenhang zwischen Endometriose und Sterilität	17
Abbildung 8: Zeitleiste der Schwangerschaftsereignisse (Dey, 2010).....	22
Abbildung 9: EmbryoScope® Time-Lapse-System.....	31
Abbildung 10: Entwicklung des KIDScores™ (Vitrolife, 2022).....	32
Abbildung 11: EmbryoViewer-Software.....	33
Abbildung 12: Embryonale Entwicklungsstadien an Tag 3 und Tag 5.....	34
Abbildung 13: Probandenkollektiv der KIDScore™-Vergleiche (in Anlehnung an Herbert et al. (2023)).....	36
Abbildung 14: Einfluss von Endometriose auf den KIDScore™ D3 (Herbert et al., 2023)	39
Abbildung 15: Einfluss von Endometriose auf den KIDScore™ D5 (Herbert et al., 2023)	40
Abbildung 16: Einfluss von vollständiger Endometriose-Resektion auf den KIDScore™ D3 (Herbert et al., 2023)	41
Abbildung 17: Einfluss von vollständiger Endometriose-Resektion auf den KIDScore™ D5 (Herbert et al., 2023)	43
Abbildung 18: Auswirkung von Endometriose auf die Schwangerschaftsrate (Herbert et al., 2023)	44
Abbildung 19: Auswirkung von vollständiger Endometriose-Resektion auf die Schwangerschaftsrate (Herbert et al., 2023)	45
Abbildung 20: Auswirkung von Endometriose auf die Abortrate (Herbert et al., 2023).	46

Abbildung 21: Auswirkung von vollständiger Endometriose-Resektion auf die Abortrate (Herbert et al., 2023).....	47
Abbildung 22: KIDScore™-Trend bei vollständiger Endometriose-Resektion im Verlauf der IVF- und/oder ICSI-Behandlungen (in Anlehnung an Herbert et al. (2023)).....	51
Abbildung 23: KIDScore™ D3-Algorithmus (Petersen et al., 2016)	55
Abbildung 24: Korrelation zwischen KIDScore™ D3 und klinischen Outcomes (Adolfsson et al., 2018).....	56
Abbildung 25: Deselektionsmechanismus des KID-Scores D3 (Adolfsson et al., 2018).	56
Abbildung 26: Schematische Darstellung von Blastomer-Zellzyklen (cc) und embryonalen Zellzyklen (ECC) (Ciray et al., 2014).....	61
Abbildung 27: Schematische Darstellung des dritten embryonalen Zellzyklus (ECC3) (Ciray et al., 2014)	61

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika unter Angabe von Mittelwerten (95 %- Konfidenzintervall) (Herbert et al., 2023)	37
Tabelle 2: Klinische Daten unter Angabe von absoluten Werten oder Mittelwerten (Herbert et al., 2023)	37
Tabelle 3: rASRM-Vergleiche zwischen Endometriose D3 und D5 unter Angabe von absoluten Werten (Prozentwerten).....	38

IV Danksagung

Ich bedanke mich bei all jenen Menschen, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Dem Direktor der Universitätsfrauenklinik Würzburg Prof. Dr. med. Achim Wöckel danke ich für seine Bereitschaft, die Aufgabe des Doktorvaters zu übernehmen und für sein Interesse am Fortschritt meiner Arbeit.

Prof. Dr. rer. nat. Manfred Alsheimer danke ich für sein Mitwirken im Betreuungskomitee.

Großer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. med. Saskia-Laureen Herbert, die mit entgegengebrachtem Vertrauen, fachlichen Anregungen und Tatkraft den gesamten Entstehungsprozess meiner Arbeit hervorragend begleitet hat.

Bei Prof. Dr. med. Sebastian Häusler bedanke ich mich für den wertvollen Diskurs in Bezug auf die statistische Auswertung und seine fachliche Unterstützung.

Der Leiterin des reproduktionsmedizinischen Labors Dr. rer. nat. Claudia Staib möchte ich für ihre Arbeit danken und dass sie sich meiner Fragen in Bezug auf die Embryonenbeurteilung und die labortechnische Vorgehensweise bei künstlichen Befruchtungen angenommen hat.

Dank gebührt auch Hedwig Blaut, Karin Tweraser-Schmitt, Sigrid Adam-Bonauer und allen Mitarbeiter:innen des ZERM (Zentrum für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin) an der Universitätsfrauenklinik Würzburg für die Generierung ebenjener Daten, auf denen meine Dissertation beruht.

Meiner Mutter Heidi Wallner und meinem Bruder Maximilian Wallner möchte ich für ihre Ausdauer bei der Durchsicht der Arbeit und ihr wertvolles Feedback danken. Besonderer Dank gilt meinem Bruder für seine Ratschläge in Bezug auf Konzipierung, Literaturverwaltung und Layout sowie für seinen stetigen moralischen und praktischen Beistand.

Zuletzt danke ich ganz herzlich meinen Eltern Heidi und Ferdinand Wallner, die mir das Medizinstudium ermöglicht und mich in allen Phasen meines Lebens bedingungslos unterstützt haben.

V Lebenslauf

VI Eigene Veröffentlichungen

HERBERT, S. L., STAIB, C., WALLNER, T., LÖB, S., CURTAZ, C., SCHWAB, M., WÖCKEL, A. & HÄUSLER, S. 2023. Morphokinetic analysis of early human embryonic development and its relationship to endometriosis resection: a retrospective time-lapse study using the KIDScore™ D3 and D5 implantation data algorithm. *Arch Gynecol Obstet*.