

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Direktor: Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel

**3D-Ultraschall in einem universitären Kinderwunschzentrum:
Untersuchung des Einflusses der Uterusanatomie und der
Durchblutungsveränderungen
auf das reproduktionsmedizinische *Outcome***

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Oestreicher geb. Preyer, Sarah
aus Remscheid-Lennep

2016

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Andreas Schüring

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Gerald Pühse

Tag der mündlichen Prüfung: 05.02.2016

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Direktor: Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel
Referent: PD Dr. med. Andreas Schüring
Koreferent: PD Dr. med. Gerald Pühse

ZUSAMMENFASSUNG

3D-Ultraschall in einem universitären Kinderwunschzentrum:

Untersuchung des Einflusses der Uterusanatomie und der Durchblutungsveränderungen
auf das reproduktionsmedizinische *Outcome*

Oestreicher, geb. Preyer, Sarah

Ziel: Untersuchung zusätzlicher Einsatzmöglichkeiten des 3D-Ultraschalls in der reproduktionsmedizinischen Routine einer Kinderwunschklinik mit besonderem Schwerpunkt auf Einfluss der Uterusanatomie auf uterine Durchblutung und reproduktionsmedizinisches Outcome.

Material und Methode: 31 Patientinnen des Kinderwunschzentrums der Uniklinik Münster wurden von 08/2011 bis 08/2012 in die Studie aufgenommen. Im Rahmen der Behandlung wurden zu zwei Zeitpunkten (Stimulationsbeginn und Ovulationsinduktion) 3D-Power-Doppler-Ultraschalldatensätze erhoben, die anschließend mit Hilfe des 4DView®-Programms vermessen wurden (Uterusmaße, Volumina, Durchblutungsindizes) und die Durchblutungsdifferenz des Endometriums zwischen den Zeitpunkten bestimmt. Die Ergebnisse sowie Patientinnen-interne Faktoren wurden statistisch auf einen Zusammenhang mit der Uterusanatomie untersucht und das reproduktionsmedizinische Outcome betrachtet.

Ergebnisse: Es zeigte sich ein statistisch auffälliger Einfluss des Alters auf die Uterusdicke (Pearson 0.590, $p < 0.001$). Die Uterusanatomie hatte keinen Einfluss auf die Durchblutung, jedoch schienen schlanke Uteri tendenziell besser auf die Stimulation anzusprechen. Ein statistisch auffälliger Zusammenhang zwischen Uterusdicke und Durchblutungsdifferenz konnte ebenfalls identifiziert werden (Pearson -0.402, $p = 0.025$). Eine höhere Durchblutungsdifferenz korrelierte wiederum mittelstark positiv mit der gewonnenen Eizellzahl (Pearson 0.404, $p = 0.024$).

Fazit: In der vorliegenden Untersuchung ergaben sich Hinweise, dass die Uterusdicke einen Einfluss auf das Ansprechen des Uterus während der hormonellen Stimulation hat. Die Ermittlung einer endometrialen Durchblutungsdifferenz könnte in Zukunft zusätzlich zur Beurteilung des Stimulationserfolges herangezogen werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 05.02.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:
3D-Ultraschall in der Kinderwunschklinik: Untersuchung des Einflusses der
Uterusanatomie und der Durchblutungsveränderungen auf das
reproduktionsmedizinische *Outcome*

in der/im (Klinik, Institut, Krankenanstalt):

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von:

PD Dr. med. Andreas Schüiring und Dr. med. Ralf Schmitz

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Ort, Datum

Unterschrift

1. Einleitung	1
1.1. Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe	1
1.1.1 Physikalische Grundlagen	1
1.1.2 Ultraschall-Verfahren	1
1.1.3 Alltägliche Einsatzmöglichkeiten des Ultraschalls in der Reproduktionsmedizin	4
1.2. Aktuelle Forschungsschwerpunkte zum Einsatz des Ultraschalls in der Reproduktionsmedizin	5
1.2.1. Durchblutung der A. Uterina	6
1.2.2. Durchblutung von Endometrium und Subendometrium	6
1.2.3. Dicke, Erscheinung (Muster) und Volumen des Endometriums	7
1.2.4. Rolle der „Junctional Zone“ (JZ)	8
1.3. Zielsetzung dieser Arbeit	9
2. Material und Methode	12
2.1. Patientenkollektiv	12
2.2. Ablauf der Stimulationsbehandlung	12
2.2.1 Ovarstimulation	12
2.2.2 Follikelpunktion	13
2.2.3 In-Vitro Fertilisation (IVF)	13
2.2.4 Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)	14
2.2.5 Testikuläre Spermienextraktion (TESE)	14
2.2.6 Selektion der Vorkernstadien und Embryokultur	15
2.2.7 Embryo-Grading	15
2.2.8 Embryo-Transfer (ET)	16
2.2.9 Unterstützung der Lutealphase	16
2.2.10 Feststellung der Schwangerschaft	17
2.3. Ablauf der Ultraschalluntersuchungen	17
2.4. Ablauf der Datensatzvermessung	17
2.5. Ablauf der Untersuchungen Inter- und Intraobserver Variabilität	24
2.6. Weitere Patientendatenerhebung	25
2.7. Statistische Auswertung	25

3. Ergebnisse	27
3.1. Epidemiologie	27
3.2. Intraobserver Korrelation	30
3.3. Interobserver Korrelation	31
3.4. Vergleich einzelner Parameter zwischen den Messungszeitpunkten	31
3.5. Untersuchung von Patientenmerkmalen	32
3.5.1. Untersuchung des Alters	32
3.5.1.1. Pearson-Korrelation von Alter mit Messparametern	32
3.5.1.2. Lineare Regressionsanalyse Uterusdicke zu SB mit Einflussvariable Alter	32
3.5.1.3. Lineare Regressionsanalyse VE-Abstand zu SB mit Einflussvariable Alter	32
3.5.2. Untersuchung Body-Mass-Index (BMI)	33
3.5.2.1. Gruppenvergleich BMI	33
3.5.3. Untersuchung basales FSH	35
3.5.3.1. Pearson- und Spearman- Korrelation von basales FSH mit Parametern	35
3.5.3.2. Lineare Regressionsanalyse des Gonadotropinverbrauchs mit Einflussvariable basales FSH	35
3.5.3.3. Lineare Regressionsanalyse von FI (Flow Index) Myometrium zu SB mit Einflussvariable basales FSH	36
3.6. Anatomische Parameter und Durchblutungsdifferenz	
Endometrium FI	37
3.6.1. Untersuchung Uterusdicke zu Stimulationsbeginn (SB)	37
3.6.1.1. Pearson- und Spearman Korrelation der Uterusdicke zum Zeitpunkt SB mit Parametern	37
3.6.1.2. Lineare Regressionsanalyse der Eizellzahl mit Einflussvariable Uterusdicke zu SB	43
3.6.1.3. Lineare Regressionsanalyse (Einschluss) der Durchblutungsdifferenz FI Endometrium mit Einflussvariable Uterusdicke zu SB	43
3.6.2. Untersuchung Vorderrand-Endometrium-(VE)-Abstand zu SB	44

3.6.2.1. Pearson- und Spearman-Korrelation des VE-Abstandes zum Zeitpunkt SB mit Parametern	44
3.6.2.2. Lineare Regressionsanalyse von Endometriumvolumen zu SB mit Einflussvariable VE-Abstand	46
3.6.3. Untersuchung Symmetrieindex	47
3.6.3.1. Pearson-Korrelation Symmetrieindex mit Alter	47
3.6.3.2. Gruppenvergleich Symmetrieindex zum Zeitpunkt SB	47
3.6.4. Untersuchung Durchblutungsdifferenz Endometrium FI	48
3.6.4.1 Pearson- und Spearman-Korrelation Durchblutungsdifferenz Endometrium FI mit Parametern	48
3.6.4.2. Multiple lineare Regressionsanalyse (Rückwärts) von Durchblutungsdifferenz Endometrium FI	51
3.7. Biochemische Schwangerschaft	52
3.7.1. Gruppenvergleich Schwangerschaft und Nicht-Schwangerschaft	52
3.7.2. Binäre logistische Regression (Rückwärts-Selektion) des Schwangerschaftseintritts mit Einflussvariablen FI Myometrium zu SB und basales FSH	53
4. Diskussion	55
4.1. Bewertung der Intra- und Interobserver Variabilität	55
4.2. Bewertung des Zeitpunktvergleiches der Uterusmaße und der Durchblutungsindizes	57
4.3. Diskussion der Hypothesen	58
4.3.1. Die Uterusanatomie ist abhängig von bestimmten Patientin-internen Faktoren (Alter, BMI, basales FSH)	58
4.3.2. Die Uterusanatomie beeinflusst die Durchblutung von Endo-, Subendo- und Myometrium, den Stimulationserfolg und das Outcome	63
4.3.3. Die endometriale Durchblutungsdifferenz FI kann zur Erfolgsbeurteilung der Stimulation herangezogen werden	70
4.3.4. Je größer die Durchblutungszunahme des Endometriums von Stimulationsbeginn (SB) zu Ovulationsinduktion (OI), desto größer ist die Chance für den Eintritt einer Schwangerschaft	72
5. Zusammenfassung	76

6. Abkürzungsverzeichnis	79
7. Literaturverzeichnis	80
8. Danksagung	86
9. Lebenslauf	87

1. Einleitung

1.1. Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe

1.1.1. Physikalische Grundlagen

Grundlage des Ultraschalls sind piezoelektrische Kristalle, die sich in der Ultraschallsonde befinden (66). Der Schallkopf fungiert dabei als Sender und Empfänger der durch die Kristalle erzeugten elektrischen Impulse, die sich als mechanische Schwingungen im angrenzenden und zu untersuchenden Gewebe fortsetzen. Dies wird auch Puls-Echo-Prinzip genannt und lässt bei bekannter *Schallgeschwindigkeit* (v) und *gemessener Laufzeit* (t) Rückschlüsse auf die *Eindringtiefe* (s) zu ($s=v \times t$). Verschiedene Phänomene und Gesetzmäßigkeiten, die an dieser Stelle nur kurz erwähnt werden sollen, können diese mechanische Schwingung beeinflussen.

Die *akustische Impedanz* (Z) ist eine vom Gewebe bzw. seiner *Dichte* (ρ) und der *Schallgeschwindigkeit* (c) abhängige Größe ($Z=\rho \times c$). Unterschiedliche Impedanzen z.B. zwischen zwei Geweben, beeinflussen die Reflexion, Brechung, Streuung, Absorption und Dämpfung der Ultraschallwellen. So werden beispielsweise beim Übergang von Geweben zu Luft die Ultraschallwellen fast komplett reflektiert, da es zwischen den beiden Materien zu einem sogenannten großen Impedanzsprung kommt. Es ergibt sich, dass Luft im Bauchraum, z.B. in Darmschlingen, eine Ultraschalluntersuchung in ihrer Aussagekraft stark einschränken kann. Unter Dämpfung versteht sich wiederum, dass die Schalldruckamplitude exponentiell mit der Gewebetiefe abnimmt.

1.1.2. Ultraschall-Verfahren

Das *A-Mode-Verfahren* (A =Amplitude) nimmt eine Tiefenmessung vor. Die Amplitude wird im Oszilloskop auf einer Zeitachse notiert und bildet die Intensität des Schallechos ab (18). In der Gynäkologie wird dieses Verfahren auf Grund seiner geringen räumlichen Aussagefähigkeit im Klinikalltag nicht verwendet.

Das *B-Mode-Verfahren* (B =brightness) wandelt die im A-Mode gewonnenen Amplituden in unterschiedlich helle Bildpunkte um. Dabei liegen die Grauwerte

zwischen 0 (schwarz) -100 (weiß). Bei starker Reflektion entsteht ein heller, bei schwacher ein dunkler Punkt. Es entsteht demnach aus der Amplitudenkurve eine Linie aus hellen und dunklen Punkten, welche dann aneinander gelegt ein Ultraschallbild ergeben.

Grundlage für die *3D-* oder *4D-Sonographie* ist ebenfalls das B-Mode-Verfahren. Hierzu werden die B-Mode-Bilder mit einer individuellen Positionsinformation verbunden (32). Dieser Vorgang wird als Akquisition bezeichnet. In einem weiteren Schritt werden diese Daten zur Rekonstruktion des 3D-Bildes verwendet. Um eine möglichst genau Messung zu erhalten, war es bei früheren 3D-Ultraschallgeräten notwendig auf einen gleichmäßigen „Freihandschwenk“ durch das zu untersuchende Organ bzw. Gewebe zu achten oder es mussten externe Positionssensoren verwendet werden. In modernen 3D-Ultraschallgeräten sind in den Schallköpfen nun bereits kleine Motoren integriert, die den Ultraschallschwenk, bei stationärer Haltung der Sonde durch den Untersucher, automatisch durchführen. Vorteil dieses Verfahrens ist, dass die Verrechnung der Daten, also die Rekonstruktion, bereits während der Akquisition beginnen kann.

Unterschiedliche Darstellungsoptionen für einen 3D-Datensatz stehen zur Verfügung. Zunächst gibt es die *multiplanare Darstellung*, bei der das untersuchte Gewebe in den drei klassischen orthogonalen Schnittebenen (sagittal, koronal, axial-transversal) abgebildet wird. Die einzelnen Ebenen werden zur besseren Orientierung durch Fadenkreuze miteinander verbunden, um ihre jeweilige Position zueinander erkennen zu können. In einem weiteren Schritt lassen sich die einzelnen Ebenen mit Hilfe des *Renderings* zu einem virtuellen 3D-Bild zusammenfügen.

Die *4D-Sonographie* erhält zusätzlich zu den beschriebenen Datensätzen noch den Aspekt der Zeit als 4. Dimension hinzu, weshalb das Verfahren auch als „Echtzeit-3D-Sonographie“ bezeichnet wird.

Die Technik der *Dopplersonographie* beruht auf dem durch den Physiker Johann Christian Doppler 1842 beschriebenen und nach ihm benannten Dopplereffekt (66). Er beobachtete die Frequenzverschiebung des Lichts der Sterne und damit ihrer Farbe,

wenn sie sich von der Erde wegbewegen (=längere Wellenlänge, „Rotverschiebung“) oder ihr näherkommen (=kürzere Wellenlänge, „Blauverschiebung“). Eine solche Frequenzverschiebung lässt sich auch bei der Bewegung von Erythrozyten bzw. Blutbestandteilen feststellen. Sie hängt sowohl von der Größe als auch der Richtung der Geschwindigkeit des Blutflusses ab. Es gibt eindimensionale Verfahren wie den *CW-(Continuous Wave)Doppler* und den *PW-(Pulsed Wave)Doppler*, die beide entlang eines Einzelschallstrahls die Flussgeschwindigkeit in einem Gefäß an einem einzelnen Ort bestimmen. Der PW-Doppler bietet hierbei noch die Möglichkeit die Messung in einer bestimmten Tiefe vorzunehmen. Des Weiteren kann mit Hilfe zweidimensionaler Verfahren (Farb- und Power-Doppler) der Messbereich auf mehrere Messorte ausgeweitet werden. Die *Farbduplexsonographie* gibt dabei durch Rot- bzw. Blautöne die Flussrichtung und Geschwindigkeit (Farbtonhelligkeit) wieder. Das *Power-Doppler-Verfahren* ermöglicht es, Einblick in den gesamten Blutfluss eines Gewebes, flussrichtungsunabhängig und nicht nur einzelner Gefäße zu erhalten.

Es besteht zudem die Option den Power-Doppler mit der 3D-Technik zu kombinieren, um so nach Möglichkeit die Durchblutung eines ganzen Organes oder abzugrenzenden Gewebes zu bestimmen.

Um ein Dopplerspektrum zu analysieren, wurden verschiedene Verfahren entwickelt. Der von Gosling beschriebene, winkelunabhängige Pulsatilitätsindex (PI) errechnet sich aus der Differenz der systolischen Maximalgeschwindigkeit (S) und der diastolischen Maximalgeschwindigkeit (D) dividiert durch die mittlere Maximalgeschwindigkeit (mean) (27):

$$PI = S - D / \text{mean}$$

Ein weiterer Index, Resistance-Index (RI), wurde von Pourcelot bereits 1983 eingeführt (7). Der RI ist winkelunabhängig und errechnet sich ebenfalls aus der Differenz der systolischen Maximalgeschwindigkeit (S) und der diastolischen Maximalgeschwindigkeit (D) wird allerdings durch die systolische Maximalgeschwindigkeit (S) nochmals dividiert:

$$RI = S - D / S$$

Je höher der RI ist, desto schlechter ist das stromabwärts liegende Gewebe mit Blut versorgt.

1.1.3. Alltägliche Einsatzmöglichkeiten des Ultraschalls in der Reproduktionsmedizin

Seit den 1970er Jahren und der erfolgreichen Darstellung der Ovarien mit Hilfe des Ultraschalls hat die Bedeutung des Ultraschalls, sowohl zu diagnostischen als auch therapeutischen Zwecken, stetig zugenommen (20). Besonders die gegen Ende der 1980er Jahre entwickelte Vaginalsonde, konnte die bisherige Qualität der Aufnahmen des inneren Genitale verbessern, da so mögliche Störfaktoren beim transabdominellen Ultraschall (z.B. Adipositas) minimiert werden konnten. Aus diesem Grund wird gerade im Bereich der Reproduktionsmedizin überwiegend nur noch der transvaginale Ultraschall verwendet. Es lassen sich damit sowohl Ovarien, als auch Uterus und mit Hilfe des Doppler-Verfahrens die Durchblutung der uterinen und ovariellen Gefäße darstellen.

Bei der *Sterilitätsdiagnostik* nimmt der Ultraschall einen großen Stellenwert ein, da er als preisgünstiges und nicht invasives Verfahren eine schonende und umfassende Erstbeurteilung ermöglicht. Die Untersuchung der Ovarien kann beispielsweise einen Hinweis (neben endokrinologischen und klinischen Parametern) auf ein Polyzystisches Ovar-Syndrom geben. Mögliche strukturelle Veränderungen des Uterus, wie Uterussepten, Myome oder Polypen, können oftmals ebenfalls bereits durch die Ultraschalluntersuchung erkannt werden. Die genannten Veränderungen werden als eine mögliche Sterilitätsursache angesehen, da sie eine erfolgreiche Implantation verhindern könnten. Auch die Morphologie und Struktur des Endometriums, sowie seine zyklischen Veränderungen können mittels des Ultraschalls beobachtet und bewertet werden. Die Tuben lassen sich in physiologischem Zustand häufig darstellen. Kommt es durch Tubenverschluss zu einer Anreicherung von Flüssigkeit in der Tube (=Hydrosalpinx) wird dies im Ultraschall erkennbar.

Im Rahmen der *Sterilitätstherapie* dient der Ultraschall routinemäßig einerseits als Monitoring-Instrument während der Bestimmung des Konzeptionsoptimums im Spontanzyklus oder der eigentlichen Stimulationsbehandlung im Rahmen von Insemination, IVF (In-Vitro-Fertilisation) oder ICSI (Intracytoplasmatische Spermieninjektion). Dabei wird in regelmäßigen, auf die Patientin abgestimmten (nach Clomifen-oder Gonadotropindosierung und Reaktion der Ovarien in vorhergegangenen Therapiezyklen) Abständen eine Follikulometrie durchgeführt: Anzahl und Größe der Follikel in beiden Ovarien wird bestimmt. Die Follikelgröße wird hierbei als Maß für die Reife der Eizelle herangezogen. Auch der Serumöstradiolspiegel korreliert mit dem follikulären Gesamtvolumen (je mehr Follikel, desto höhere Spiegel), kann aber über die Reife der Eizellen keine direkte Auskunft geben. Die Ovulationsinduktion wird meist vorgenommen, wenn der größte, sogenannte „Leitfollikel“, einen Durchmesser von 18-20mm erreicht hat. Mit Hilfe der Follikulometrie soll vor allem die Gefahr eines Ovariellen Hyperstimulations Syndroms (OHSS) rechtzeitig erkannt werden, was einen Therapieabbruch nach sich ziehen müsste.

Des Weiteren findet der Ultraschall zur Eizellgewinnung bei der vaginalsonographisch gesteuerten Follikelpunktion nach einer Stimulationsbehandlung Verwendung. Beim Embryotransfer können die über den Katheter neben den Embryonen transferierten Luftbläschen im Uterus per Ultraschall nachgewiesen und somit der Erfolg des Transfers gesichert werden.

1.2. Aktuelle Forschungsschwerpunkte zum Ultraschalleinsatz in der Reproduktionsmedizin

Die in den letzten Jahren durchgeführten Studien zum Ultraschall in der Reproduktionsmedizin gehen über den zuvor beschriebenen alltäglichen Einsatz hinaus. Man erhofft sich verschiedene Fortschritte und vor allem Vorhersagemöglichkeiten bezüglich z.B. Fertilität der Patientin oder Outcome einer reproduktionsmedizinischen Behandlung.

1.2.1. Durchblutung der A. uterina

Bereits in den 1980er Jahren wurde die Durchblutung der Aa. uterinae untersucht. Grundlage hierzu war, dass der Uterus vor allem über diese beiden Gefäße versorgt wird und somit Unterschiede in ihrer Durchblutung Auswirkung auf das nachgeschaltete Stromgebiet haben können. Andersherum betrachtet könnten bestimmte Pathologien auch Einfluss auf die Durchblutung nehmen. Kupesic et al. haben erkannt, dass je nach uteriner Läsion (z.B. Polypen oder Uterussepten), die die Infertilität bedingte, der RI variierte (37). Bei Frauen mit normalem Zyklus wurde beispielsweise festgestellt, dass bezüglich der zeitlich gemittelten Maximalgeschwindigkeit und des PI Unterschiede zwischen der A. uterina auf Seite des dominanten Follikels und der kontralateralen A. uterina gab (70).

In jüngeren Studien bei fertilen und infertilen, hormonell stimulierten Frauen wurden unter Gebrauch von 3D - Ultraschall und VOCAL™ (Virtual Organ Computer-Aided Analyses) RI und PI mit Durchblutungsindices des Endometriums und Subendometriums verglichen (53). VOCAL™ erlaubt die manuelle Erfassung eines bestimmten Volumens, z.B. des Endometriums. Daraus lassen sich, bei gleichzeitiger Erfassung eines Power-Doppler-Datensatzes, Durchblutungsindices ermitteln. Diese Indices sind der „Vascularization Index“ (VI; Gefäßdichte im analysierten Volumen), der „Flow Index“ (FI; Anzahl der Blutkörperchen im Gefäß) und der „Vascular flow index“ (VFI; Gefäßdichte und Anzahl der Blutzellen in den Gefäßen). In der Studie von Ng et al. wurde beobachtet, dass der Blutfluss der A. uterina weder den Blutfluss im Subendometrium in natürlichen und stimulierten Zyklen noch den Blutfluss im Endometrium in stimulierten Zyklen widerspiegeln kann.

1.2.2. Durchblutung von Endometrium und Subendometrium

Die bereits beschriebenen Durchblutungsindices können mit Hilfe von VOCAL™ in unterschiedlichen Zonen des Uterus, aber beispielsweise auch des Ovars, bestimmt werden. Dazu wird mit Hilfe bestimmter Programme ein zu definierendes Volumen gemessen, in dessen Bereich dann die Durchblutung an Hand der Indices abzulesen ist. Neben dem Endometrium lassen sich dazu noch zusätzliche diesem aufliegende Hüllen (im folgenden als „Shell“ bezeichnet) mit unterschiedlicher Dicke (1-10mm)

generieren. Diese Funktion wird genutzt, um das sogenannte „Subendometrium“, zum Teil auch als „Junctional Zone“ beschrieben, zu erfassen.

Raine-Fenning et al. zeigten, dass bei Frauen mit unklarer Subfertilität im normalen Zyklus im Vergleich zu fertilen Frauen, VI und FI in der mittel bis späten Follikelphase und der frühen Lutealphase signifikant niedriger sind (62). Das Subendometrium umfasste hier eine 5 mm „Shell“ um das Endometrium.

Weitere Studien untersuchten das Outcome bei IUI, IVF (In-Vitro-Fertilisation) oder ICSI (Intrazytoplasmatische Spermieninjektion)-Behandlung und konnten weitere Erkenntnisse beitragen. So zeigten Engels et al., dass der endometriale FI zum Zeitpunkt der Ovulationsinduktion bei Frauen, die schwanger wurden, signifikant höher war als bei Nicht-Schwangeren (23). Die Studie ergab auch signifikant höhere Werte für VI in Endometrium und Subendometrium bei jüngeren Frauen (cut-off: 33 Jahre).

Die Bestimmung der Durchblutung von Endometrium und Subendometrium scheint bis heute allerdings noch nicht sinnvoll als –alleiniger- Vorhersagewert genutzt werden zu können.

1.2.3. Dicke, Erscheinung (Muster) und Volumen des Endometriums

Die Dicke des Endometriums wurde erstmalig Anfang der 1990er Jahre von Gonen und Casper untersucht. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass ein flaches Endometrium ein schlechter prädiktiver Wert für eine erfolgreiche Implantation sei (26). Die Dicke des Endometriums wird bestimmt im Bereich der dicksten Stelle des Endometriums vom einen myoendometrialen Übergang zum Gegenüberliegenden.

Zusammenfassend lässt sich nach momentaner Datenlage sagen, dass ein flaches Endometrium eine Schwangerschaft unwahrscheinlicher macht, andererseits kann ein dickeres Endometrium einer Schwangerschaft auch nicht zuverlässig voraussagen (4).

Sher et al. stellten in ihren Arbeiten an 330 Frauen unter COH (Controlled Ovarian Hyperstimulation) und anschließender IVF-ET (In-Vitro-Fertilisation mit Embryotransfer) fest, dass vor allem das Muster der endometrialen Echogenität, auch „endometrial pattern“ genannt, eine größere Vorhersagewahrscheinlichkeit hat als die Endometriumsdicke (67). „Endometrial pattern“, „triple - lining“ oder „ring“ (56) wird definiert als „hypoechoic halo“ im Endometrium, welches dem Endometrium eine

Dreischichtung gibt. Diesem Befund wird ein solides Endometrium ohne Dreischichtung gegenübergestellt.

Eine aktuelle Studie bestätigte vorherige Arbeiten dahingehend, dass die Betrachtung der Endometriumdicke und das „endometrial pattern“ bessere Vorhersagewerte gibt als die Betrachtung nur eines dieser Parameter (13).

Mit Hilfe der 3D - Technik und VOCAL™ kann, wie beschrieben, neben Dicke und Muster, auch das endometriale Volumen bestimmt werden. 1997 wurden zuerst endometriale Volumenveränderungen während des normalen Zyklus beschrieben (41). VOCAL™ erlaubt die Bearbeitung der erhobenen 3D - Datensätze nach Aufnahme. Im Bearbeitungsprogramm sind drei verschiedene Ebenen einsehbar: A=axial, B=sagittal und C=coronal. Messungen können in 6°, 9°, 15° und 30° - Schritten durchgeführt werden.

Bis heute hat die Anwendung der Volumenbestimmung weiter zugenommen und wurde durch technischen Fortschritt und Ausbau der Softwaremöglichkeiten verbessert.

1.2.4. Rolle der „Junctional Zone“ (JZ)

Die JZ steht seit fast 20 Jahren im Blickpunkt der Endometriose- und Adenomyoseforschung und wird definiert als innere myometriale oder subendometriale Schicht, die sich strukturell und funktionell vom restlichen Myometrium unterscheidet (11).

Der Begriff *Adenomyosis uteri* beschreibt einen drüsenartigen Umbau der Uterusmuskulatur. Dabei wird diskutiert, ob Endometriose und Adenomyosis ähnliche Krankheitsentitäten sind. Allgemein akzeptiert ist die Hypothese, dass Endometrium in das Myometrium hineinwächst, wobei die Rolle der JZ dabei noch nicht eindeutig geklärt ist. So wurde durch Tocci et al. beispielsweise postuliert, dass Adenomyosis und die „Erkrankung der unterbrochenen JZ“ („endometrial-subendometrial myometrium unit disruption disease“) unterschiedliche Erkrankungen seien (71). Bereits 2005 konnte gezeigt werden, dass bei MRT Messung der JZ dessen Dicke einen guten negativ prädiktiven Faktor für einen Implantations-Misserfolg darstellt (59).

Der Einfluss von Adenomyosis auf die Fertilität wird wiederum weniger in Frage gestellt und verschiedene Studien konnten entsprechende Zusammenhänge belegen

(36). De Vries et al. zeigten mit Hilfe vaginaler Video-Sonographie, dass bei schwangeren Frauen, die Kontraktionen des inneren Drittels des Myometriums (=JZ) retrograd (von Cervix zu Fundus) verlaufe, wohingegen bei einem Abortgeschehen sowie menstruierenden Frauen antegrade Kontraktionen beobachtet wurden (17). Die Ergebnisse de Vries' führten zu der Annahme, dass eine retrograde Kontraktion für Spermientransport und die Erhaltung einer Schwangerschaft essentiell sein könnte. So zeigte sich bei Frauen unter IVF-Behandlung mit stärkeren uterinen Kontraktionen am Tag des Embryotransfers eine geringere Wahrscheinlichkeit auf eine eintretende Schwangerschaft (25).

3D-Ultraschall bietet eine besser verfügbare und kostengünstigere Methode als MRT für eventuelle routinemäßige Untersuchungen und wurde im Bezug auf die Genauigkeit der Diagnose von Adenomyosis, bei der, wie beschrieben, die JZ ein wichtiges Diagnosekriterium darstellt, als gleichwertig beschrieben (8).

1.3. Zielsetzung dieser Arbeit

Die bisherige Forschungsarbeit im Bereich der Ultraschall-3D-Technik konnte, wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, bereits vielversprechende Erkenntnisse beitragen. Insgesamt lässt sich festhalten, dass es durch die in den letzten Jahren zunehmend verbesserte Ultraschall-Qualität immer bessere Möglichkeiten gibt, Organe und Gewebe darzustellen und auf Pathologien (z.B. Uterusmalformationen) hin zu untersuchen. Leider konnten aber viele der Erkenntnisse der 3D-Technik bezüglich der uterinen Durchblutung bisher kaum in die alltägliche reproduktionsmedizinische Diagnostik und Therapie integriert werden.

Frühere Studien legten ihren Fokus zudem häufig allein auf die durch die 3D- und Power-Doppler-Technik erhaltenen Durchblutungsinformationen. Von Interesse könnte hingegen ebenfalls der Zusammenhang zwischen Anatomie des Uterus und der Durchblutung seiner Anteile bzw. auch dem reproduktionsmedizinischen Erfolg sein. So ließe sich beispielsweise annehmen, dass sich der Uterus während des Alterungsprozesses einer Patientin nicht nur in seiner Anatomie sondern dadurch ebenfalls in seiner Durchblutung verändert. Als klassisches Beispiel einer Pathologie, die mit zunehmendem Alter unter Östrogeneinfluss verstärkt auftritt, ist der Uterus

myomatosus zu nennen. Ein vergrößerter Uterus könnte dadurch möglicherweise ein schlechteres Ergebnis bei einer reproduktionsmedizinischen Behandlung erzielen als ein kleiner.

Die Uterusanatomie wird im klinischen Alltag einer Kinderwunschsprechstunde meist routinemäßig und somit Zeit sparend miterfasst. Die Herstellung eines Zusammenhanges zwischen Anatomie und Durchblutung könnte somit eine schnellere, für die Patientin angenehmere und möglicherweise genauere Vorhersagemöglichkeit bezüglich des Stimulationsverlaufes und -erfolges bieten.

Die in dieser Arbeit untersuchten anatomischen Maße sollen dabei neben den bisher allgemein genutzten Parametern (Länge, Breite, Dicke) noch um zwei Maße erweitert werden. Der Abstand von Uterusvorderwand und Endometrium im Bereich der dicksten Stelle (VE-Abstand), sowie auch der aus ihm gebildete Symmetrieindex des Uterus (zu Stimulationsbeginn) in der sagittalen Ebene $[(0,5 \times \text{Endometriumdicke} + \text{VE-Abstand}) / \text{Dicke}]$, sollen noch weitere Informationen beisteuern. Hintergrund dazu ist die Annahme, dass ein Ungleichgewicht zwischen der Uterusvorder- und Hinterwand Auswirkung auf die Durchblutung der zentral gelegenen Schichten haben könnte.

Bezüglich der Durchblutung soll die Betrachtung der Durchblutungsdifferenz des „Flow Index“ (FI) des Endometriums (FI Endometrium zum Zeitpunkt der Ovulationsinduktion – FI Endometrium zum Zeitpunkt des Stimulationsbeginns) die relative Zunahme der Durchblutung widerspiegeln. Dieser Parameter könnte einen ähnlichen Beurteilungsaspekt für einen Stimulationserfolg bieten wie beispielsweise die in dieser Arbeit ebenfalls betrachteten Parameter eingetretene Schwangerschaft, die gewonnene Eizellzahl und der Gonadotropinverbrauch.

Dieser Parameter wurde unseres Wissens in früheren Arbeiten noch nicht verwendet. Allein eine Forschungsgruppe untersuchte 2009 die prozentualen Veränderungen der Durchblutungsindices vom Tag der Ovulationsinduktion bis zum Tag des Embryotransfers, wobei sich diese Werte nicht als prädiktiv für den Eintritt einer Schwangerschaft erwiesen (54).

Der Fokus dieser explorativen Arbeit liegt somit in der Untersuchung einerseits möglicher Patientinnen-internen Faktoren auf die Uterusanatomie und das reproduktionsmedizinische Outcome, andererseits auf der Beschreibung und Auswertung des Einflusses der Uterusanatomie auf den Stimulationserfolg bei einer reproduktionsmedizinischen Behandlung.

Es lassen sich somit folgende Hypothesen formulieren:

- Die Uterusanatomie ist abhängig von bestimmten Patientin-internen Faktoren (BMI, Alter, basales FSH).
- Die Uterusanatomie beeinflusst die Durchblutung von Endo-, Subendo- und Myometrium, den Stimulationserfolg und das Outcome einer reproduktionsmedizinischen Behandlung
- Die endometriale Durchblutungsdifferenz FI kann zur Erfolgsbeurteilung der Stimulation herangezogen werden
- Je größer die Durchblutungszunahme des Endometriums von Stimulationsbeginn (SB) zu Ovulationsinduktion (OI), desto höher ist die Chance für den Eintritt einer Schwangerschaft.

2. Material und Methode

2.1. Patientenkollektiv

Im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung wurden im Kinderwunschzentrum der Universitätsklinik Münster von August 2011 bis August 2012 31 Patientinnen zu zwei Zeitpunkten der Stimulationsbehandlung mit 3D-Power-Doppler Ultraschall von zwei Untersuchern (A.S. 1 und A.S. 2) untersucht. Zeitpunkt eins war zu Beginn der Stimulation (Stimulationsbeginn=SB), Zeitpunkt zwei am Tag vor der Ovulationsinduktion (OI) mit β HCG (Humanes Choriongonadotropin). Die Patientinnen unterzogen sich zum größten Teil (n=27, 87,2 %) einer ICSI-Behandlung (intracytoplasmatische Spermieninjektion), davon 8 Patientinnen (25,8 %) nach TESE (testikuläre Spermienextraktion) beim Partner. 4 Patientinnen (12,9 %) wurden im Zuge ihrer IVF-Behandlung untersucht.

2.2. Ablauf der Stimulationsbehandlung

2.2.1 Ovarstimulation

Wie bei den meisten IVF und ICSI-Behandlungen wurde auch das in diese Studie mitaufgenommene Patientinnen-Kollektiv nach standardisiertem Protokoll kontrolliert ovariell hyperstimuliert. Dabei unterzogen sich alle Patientinnen dem sogenannten „long protocol“. Dieses umfasst eine Vorbehandlung, sogenannte „Downregulation“, mit dem GnRH(Gonadotropin-releasing-Hormon)-Analogon Nafarelin (Synarela, Pfizer, Berlin, Deutschland) als GnRH-Agonist ab mindestens sieben Tagen vor Stimulationsbeginn. Der GnRH-Agonist bewirkt nach einem kurzzeitigen Anstieg der FSH (Follikelstimulierendes Hormon)- und LH (Luteinisierendes Hormon)-Sekretion aus der Hypophyse eine Downregulation derselben Hormone und verhindert somit einen vorzeitigen Eisprung durch LH-Anstieg. Die intranasale Applikation des GnRH-Analogons wird bis zur Ovulationsinduktion fortgeführt. Die Stimulation selbst wird ab dem 1. bis 5. Zyklustag mit einem rekombinanten, also gentechnisch hergestellten FSH begonnen. In der vorliegenden Untersuchung wurde als FSH bei den Patientinnen entweder Gonal F (Merck-Serono, Darmstadt, Deutschland) oder Puregon (MSD, Haar, Deutschland) verwendet. Auch im Spontanzklus bewirkt FSH das Wachstum der Follikel und damit das Heranreifen von Eizellen. Da im Rahmen der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation möglichst viele Eizellen entstehen sollen, werden im

Verlauf der Behandlung täglich supraphysiologische Mengen von rekombinantem FSH subkutan appliziert. Dabei richtet sich die Menge des FSH nach der zu Grunde liegenden Fertilitätsstörung, aber auch nach dem Alter und dem Gewicht der Patientin und somit allgemein dem individuellen Ansprechen der Ovarien. Das Ansprechen wird durch Follikulometrie und Messung der Endometriumdicke mit Hilfe des vaginalen Ultraschalls, sowie durch die Bestimmung von Östradiol im Serum kontrolliert. Je höher der Östradiol-Spiegel liegt, desto mehr Follikel sind entstanden, da Östradiol in den Granulosazellen des reifenden Follikels gebildet wird.

Wird die Anzahl und Größe der Follikel als ausreichend bewertet, wird am auf die Untersuchung folgenden Tag die Ovulation mit 10 000 IU (international units) hCG (humanes Choriongonadotropin) ausgelöst. In der vorliegenden Arbeit wurde Ovitrelle (Merck-Serono, Darmstadt, Deutschland) verwendet. HCG simuliert in diesem Fall den LH-Peak im Spontanzyklus.

2.2.2. Follikelpunktion

35-36h nach Ovulationsinduktion werden die Follikel punktiert. Dies wird ultraschallgesteuert, transvaginal und unter kurzwirkender Analgosedierung durchgeführt. Nach dem Einstich in einen der Follikel wird die in ihm vorhandene Flüssigkeit aspiriert und dabei die an der Follikelwand haftende Eizelle mit abgelöst und gewonnen. Dieser Vorgang wird fortgeführt bis alle Follikel abpunktiert und/oder genug Eizellen gewonnen wurden.

2.2.3. In-Vitro Fertilisation (IVF)

Dieses Verfahren wird nur dann angewendet, wenn bei den Spermien eine möglichst gute Morphologie, Motilität und Gesamtzahl vorliegt. Dabei werden die Eizellen zunächst nach Reifegradbestimmung für 1 bis 4 Stunden in einem speziellen Kulturmedium präinkubiert. Anschließend werden die präparierten Spermien hinzugefügt mit dem Ziel eine Spermienkonzentration von 20.000-200.000/ml zu erreichen.

Die Fertilisation wird, 15 bis 20 Stunden nach der Insemination (=Zusammenbringen von Eizelle und Spermien) bestimmt, als normal beschrieben, wenn zwei Pronuklei (PN) und zwei Polkörperchen (PK) vorhanden sind. Die Pronuklei sind dabei je ein

mütterlicher und ein väterlicher Pronukleus, die noch nicht miteinander verschmolzen sind. Die Fertilisationsrate kann Schwankungen unterliegen, beläuft sich aber meist auf 50 bis 75%.

2.2.4. Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Das erstmals 1992 durchgeführte Verfahren findet bei schwerer, männlicher Subfertilität Verwendung (68). Bei der Oligoasthenoteratozoospermie, dem OAT-Syndrom, liegt eine verminderte Zahl, eine verringerte Motilität und eine eingeschränkte Morphologie der Spermien vor, die die Chance auf eine Befruchtung im Rahmen der konventionellen IVF stark verringern oder sie unmöglich machen würde.

Im Unterschied zur IVF werden die Eizellen noch weiter präpariert: bei der sogenannten *Desnudation* werden in einem bestimmten Verfahren der *Cumulus oophorus* sowie die *Corona radiata* entfernt, um den Reifegrad der Eizelle noch besser beurteilen zu können. Die möglichen Reifegrade sind die Prophase, Metaphase I und Metaphase II (MII). Bei der Metaphase II ist das 1. Polkörperchen erkennbar, es liegt ein haploider Chromosomenstapel vor und somit eignet sich dieser Reifegrad für die Spermieninjektion.

Die Auswahl des Spermiums erfolgt im Verlauf der Spermienpräparation. Dabei werden bevorzugt vitale und mobile Spermien ausgewählt. Das Spermium wird dann mit Hilfe einer speziellen Injektionskapillare und nach einem standardisierten Verfahren in die vorbereitete Oozyte injiziert.

Die Fertilisation wird nach 16 bis 18 Stunden überprüft und die Oozyte, wie bei der IVF, dann als normal fertilisiert beschrieben, wenn zwei Pronuklei (PN) und zwei Polkörperchen (PK) entstanden sind. Die Fertilisationsrate (normale Fertilisation) liegt allgemein bei 42-76% (68).

2.2.5. Testikuläre Spermienextraktion (TESE)

Dieses Verfahren ist bei entsprechender Indikation des Mannes (Azoospermie) der ICSI noch vorangestellt. Sie kann sowohl als offene Biopsie oder als perkutane Nadelbiopsie vorgenommen werden. Das exzidierte testikuläre Gewebe wird anschließend auf Spermien untersucht, welche dann für die ICSI Verwendung finden. Es besteht ebenso

die Möglichkeit, das entnommene Gewebe zu kryokonservieren, um es für spätere Behandlungen aufzubewahren.

2.2.6. Selektion der Vorkernstadien und Embryokultur

Die Selektion der Vorkernstadien (Pronukleus(PN)-Stadien) für die sich anschließende Embryokultur verläuft, sowohl bei IVF und ICSI, in gleicher standardisierter Form und findet in Deutschland nach Bestimmung des Embryonenschutzgesetzes (ESchG) bereits am Tag 1 statt. Tag 0 beschreibt somit den Tag der Eizellentnahme und Insemination (1). Die Selektion wird nach Überprüfung u.a. folgender morphologischer Erscheinung durchgeführt:

- Anzahl der Vorkerne
- Größe der Vorkerne
- Anordnung der Vorkerne zueinander
- Anzahl der Nukleolen in den Vorkernen
- Anordnung der Nukleolen in den Vorkernen

Nach dem deutschen Embryonenschutzgesetz (ESchG) dürfen nur zwei bis maximal drei der zu diesem Zeitpunkt am besten entwickelten PN-Stadien weiterkultiviert werden. Das ESchG zielt darauf ab, die Entstehung überzähliger Embryonen zu verhindern. Die überzähligen PN-Stadien können nach Zustimmung des Paares dann einer Kryokonservierung für eventuelle spätere Behandlungen zugeführt werden.

Die weitere Embryokultur der maximal drei ausgewählten PN-Stadien verläuft dann bis zu Tag 2 oder 3 nach Fertilisation. Findet der Embryotransfer (ET) nach 2 Tagen statt, werden normalerweise 2- bis 4- Zellstadien übertragen. Bei ET nach 3 Tagen kann der Embryo sich maximal zum 8-Zellstadium weiterentwickelt haben.

2.2.7. Embryo-Grading

Die Embryonen werden nach ihrem Aussehen in unterschiedliche Grade (A-D) eingeteilt. Dabei werden folgende Punkte betrachtet:

- Blastomer-Größe, –form und –zusammenhalt
- Beschaffenheit der Zellmembran der Blastomere
- Konsistenz und Granulation des Cytoplasmas der Blastomere

- Anteil der Fragmentation (=Abschnürungen innerhalb der Zona pellucida)

Die folgende Tabelle bildet die Einteilung der einzelnen Grade ab (5):

Tabelle 1: Embryo-Scoring (5)

Grad	Blastomere	Cytoplasma	Zellmembran	Zusammenhalt	Fragmentation
A	gleichgroß, annähernd rund	einheitliche Konsistenz, fein granuliert	keine Veränderung	gut	keine
B	leicht unterschiedliche Größe und Form	ungleichmäßig granuliert	keine Veränderung	vermindert	bis zu 20%
C	ungleich groß, unregelmäßige Form	große, dunkle Granula und Vakuolen	erscheint fleckig	vermindert	bis zu 50%
D	sehr unterschiedliche Größe und Form, noch mindestens eine Blastomere erkennbar	große, dunkle Granula und Vakuolen	erscheint fleckig	vermindert	>50%

Dabei ergeben sich bei den jeweiligen Graden unterschiedliche Erfolgchancen auf einen Schwangerschaftseintritt. Allgemein kann gesagt werden, dass die Grade A und B häufig gute, C mittlere und D eher reduzierte Erfolgsraten bieten.

2.2.8. Embryotransfer (ET)

Laut EschG dürfen maximal 3 Embryonen transferiert werden (1). Die Zahl kann je nach Wahrscheinlichkeit für den Eintritt einer Schwangerschaft, besonders im Hinblick auf die höhere Komplikationsrate bei Mehrlingsschwangerschaften, auf zwei reduziert werden. Der ET findet an Tag 2 oder 3 statt und wird nach Vorbereitung der Patientin transzervikal nach Desinfektion der Portio mittels eines atraumatischen und sterilen Katheters durchgeführt. In dem Katheter befindet sich der Embryo in seinem Kulturmedium umrahmt von zwei Luftbläschen. Durch Ultraschallkontrolle nach ET (sichtbare Luftbläschen), sowie mikroskopische Kontrolle des Katheters wird die erfolgreiche Einbringung der Embryonen gesichert.

2.2.9. Unterstützung der Lutealphase

Bei einer natürlich eingetretenen Schwangerschaft, sorgt das nach Eisprung entstehende *Corpus luteum* durch die Ausschüttung von Progesteron für die Umwandlung des Endometriums in ein sekretorisches Epithel und bereitet dieses somit bei erfolgter Befruchtung auf die Einnistung des Embryos vor. Bei einer reproduktionsmedizinischen

Behandlung wird mit Hilfe von vaginal appliziertem Progesteron ab dem Tag der Eizellentnahme für insgesamt 14 Tage dieser Vorgang gefördert.

2.2.10. Feststellung der Schwangerschaft

Die Untersuchung des Serums auf einen Anstieg des Hormones β -hCG (humanes Choriongonadotropin) findet ca. 10-12 Tage nach Konzeption (=Insemination) statt. Werte von >25 IU/l zeigen den Eintritt einer Schwangerschaft an. Für das deutsche IVF-Register zählen biochemische Schwangerschaften ab Werten >100 IU/l als eingetretene Schwangerschaften. Wenn im weiteren Verlauf zusätzlich zu den erhöhten β -hCG-Werten sonographisch noch eine Chorionhöhle oder eine Embryonalanlage dargestellt werden können, wird dies als klinische Schwangerschaft bezeichnet.

2.3. Ablauf der Ultraschalluntersuchungen

Zur Durchführung der Ultraschalluntersuchung wurde die Patientin nach vollständigem Entleeren der Blase gebeten auf dem gynäkologischen Stuhl Platz zu nehmen. Die Untersuchung erfolgte in halbsitzender Rückenlage, mit leicht angewinkelten und in der Hüfte abduzierten Beinen (Steinschnittlagerung). Nach Einführen der vaginalen Ultraschallsonde begann die Untersuchung mit der 3D-Messung des linken Ovars, wonach sich dessen Messung mit Power-Doppler anschloss. Dazu wurde das Ovar so eingestellt, dass es sich in allen drei Ebenen in der ROI (Region of Interest)-Messbox befand und dann die 3D-Messung bzw. Power-Doppler-Messung durchgeführt. Analog wurde dies beim rechten Ovar und dem Uterus wiederholt. Zuletzt wurde noch die Doppler-Untersuchung der Aa. Uterinae links und rechts auf Höhe der Zervix angeschlossen.

Bei der Ultraschalluntersuchung zum Zeitpunkt der Ovulationsinduktion wurde die Follikelzahl und -größe ebenfalls im Verlauf der Untersuchung erhoben.

2.4. Ablauf der Datensatzvermessung

Die mit dem GE Voluson E8 (GE Medical Systems, Horten, Norway) erhobenen Datensätze, konnten mit dem 4DView®-Programm (Version 10.x, GE Medical Systems, Horten, Norway) nachträglich durch einen Untersucher (S.P.) analysiert werden. Mit Hilfe von VOCAL™ II (Virtual Organ Computer-Aided Analysis) ließen

sich so Volumina und Durchblutungsindices, aber auch die in der Gynäkologie allgemein gebräuchlichen Uterusmaße wie Länge, Breite, Dicke und Endometriumdicke, bestimmen.

Zur Ausmessung des Uterus wurde der B-Mode-Datensatz verwendet. Dabei wurde der Uterus zunächst im *Render-Modus* optimal bezüglich der drei Bildachsen (sagittal, koronal, axial-transversal) eingestellt, um Ergebnisse reproduzieren zu können und auch eine gemeinsame Ausgangsposition für die „Intra- and Interobserver Reliability“ Messungen herzustellen. Im Falle einer Aufnahme mit unzureichender Helligkeit konnte zu Beginn unter *Bildeinstellung* diese noch nachjustiert werden, um eine bestmögliche Abgrenzbarkeit der Strukturen zu gewährleisten.

Dann wurde das Endometrium in allen drei Ebenen zentriert, sodass in der X-Ebene (sagittal) ein möglichst durchgehendes Endometrium von Fundus bis Zervikalkanal zu erkennen war. Der Uterus wurde in der X-Ebene im Bezug zur senkrechten Mittellinie exakt halbiert. In der Y-Ebene (koronal) wurde das quer getroffene Endometrium mit dem Mittelschall parallel zum unteren Bildrand positioniert. In der Z-Ebene (transversal) sollte der Endometriumsverlauf von Fundus bis Zervikalkanal zentriert und ebenfalls parallel zum unteren Bildrand eingestellt werden, wobei nach Möglichkeit die beiden Tubenausgänge ebenso erkennbar blieben.

Die Messung der Uterusmaße wurde anschließend im Unterprogramm *Sektionale Ebenen* vorgenommen (Abb. 1). Die Länge des Uterus wurde mit Hilfe des Messwerkzeugs *Länge mittels Punkten* (LMP) erhoben und von der Mitte des Fundus (Schnittstelle mit gedachter Verlängerung des Endometriums) im Verlauf des Endometriums bis zum (angenommenen) äußeren Muttermund gemessen. Die Messung der Endometriumlänge verlief analog vom Beginn des Endometriums im Bereich des Fundus bis zum inneren Muttermund.

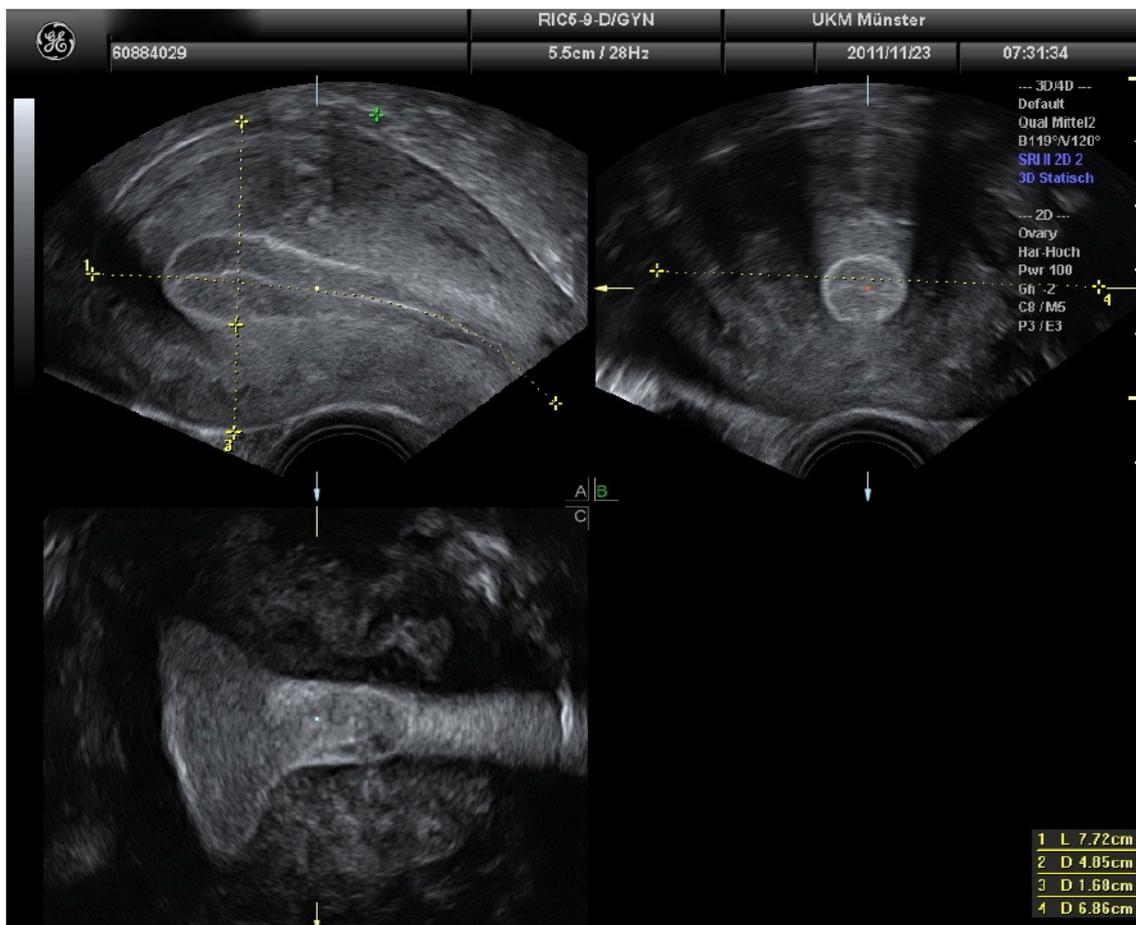
Die Dicke des Uterus wurde in der Y-Ebene bestimmt, indem von äußerem bis äußerem Rand mittels *Messung zwischen zwei Punkten* (M2P) parallel zu und durch das Endometrium gemessen wurde.

Die Breite wurde wiederum in der X-Ebene mit M2P gemessen. Dabei wurde die im Bereich des Fundus visuell am dicksten erscheinende Stelle senkrecht zum

Endometrium bestimmt. An der gleichen Stelle wurde anschließend der Abstand vom Endometriumsrand bis Vorderrand des Uterus (Positionierung der Messpunkte außen) gemessen.

Der Uteruswinkel wurde in der X-Ebene mit Hilfe *Winkel mittels zwei Linien* bestimmt, indem eine Linie durch die Mitte des Fundus und eine Linie im Verlauf der Zervix gelegt wurde.

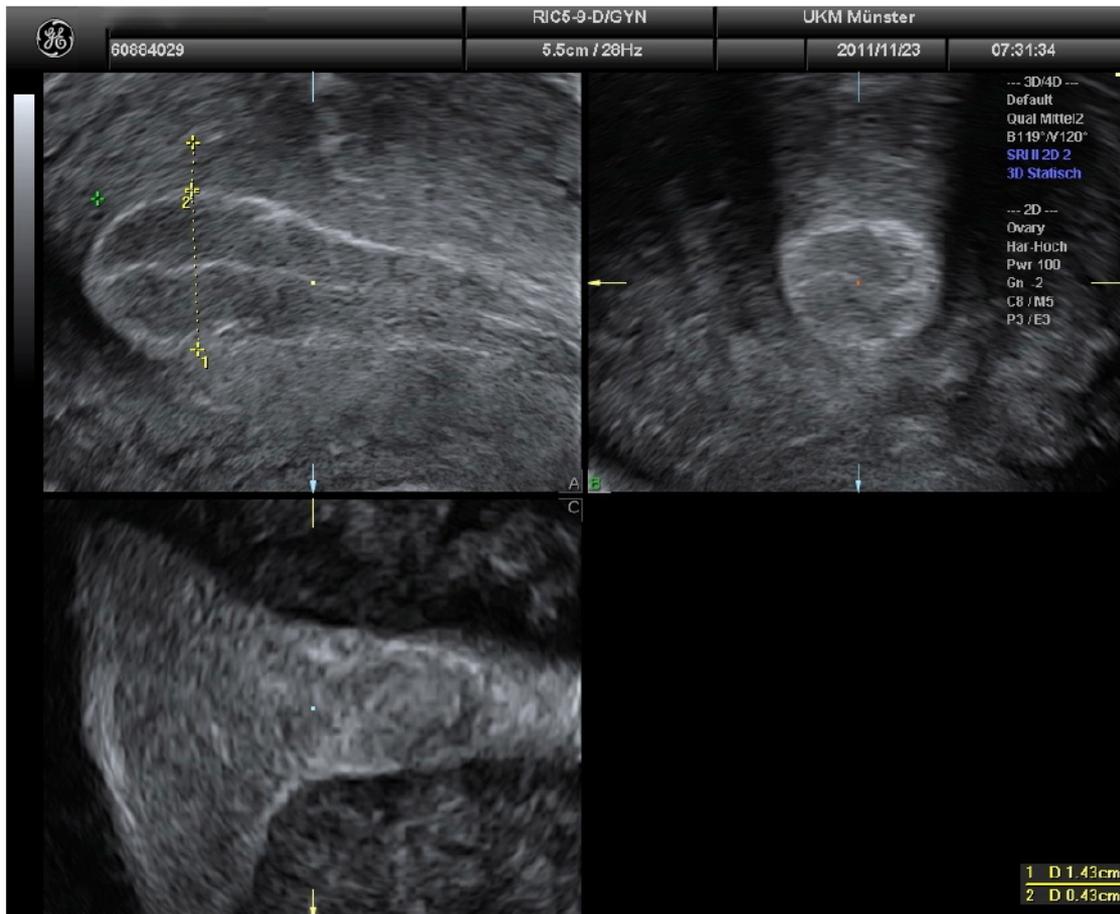
Abbildung 1: Vermessung des Uterus



Zuletzt wurde zur besseren Differenzierbarkeit das Endometrium in der X-Ebene in dem Maße herangezogen, dass die unterschiedlichen Abschnitte gut erkennbar waren. Die Endometriumsdicke wurde dann mit M2P senkrecht zum Endometrium von Außenkante zu Außenkante an der visuell dicksten bzw. am besten abgrenzbaren Stelle gemessen. Ebenso wurde eine weitere Schicht, im weiteren Verlauf *Subendometrium*

genannt, die sich von der endometrialen und myometrialen Echodichte deutlich unterschied, vermessen (Abb. 2).

Abbildung 2: Messung der endometrialen und subendometrialen Dicke

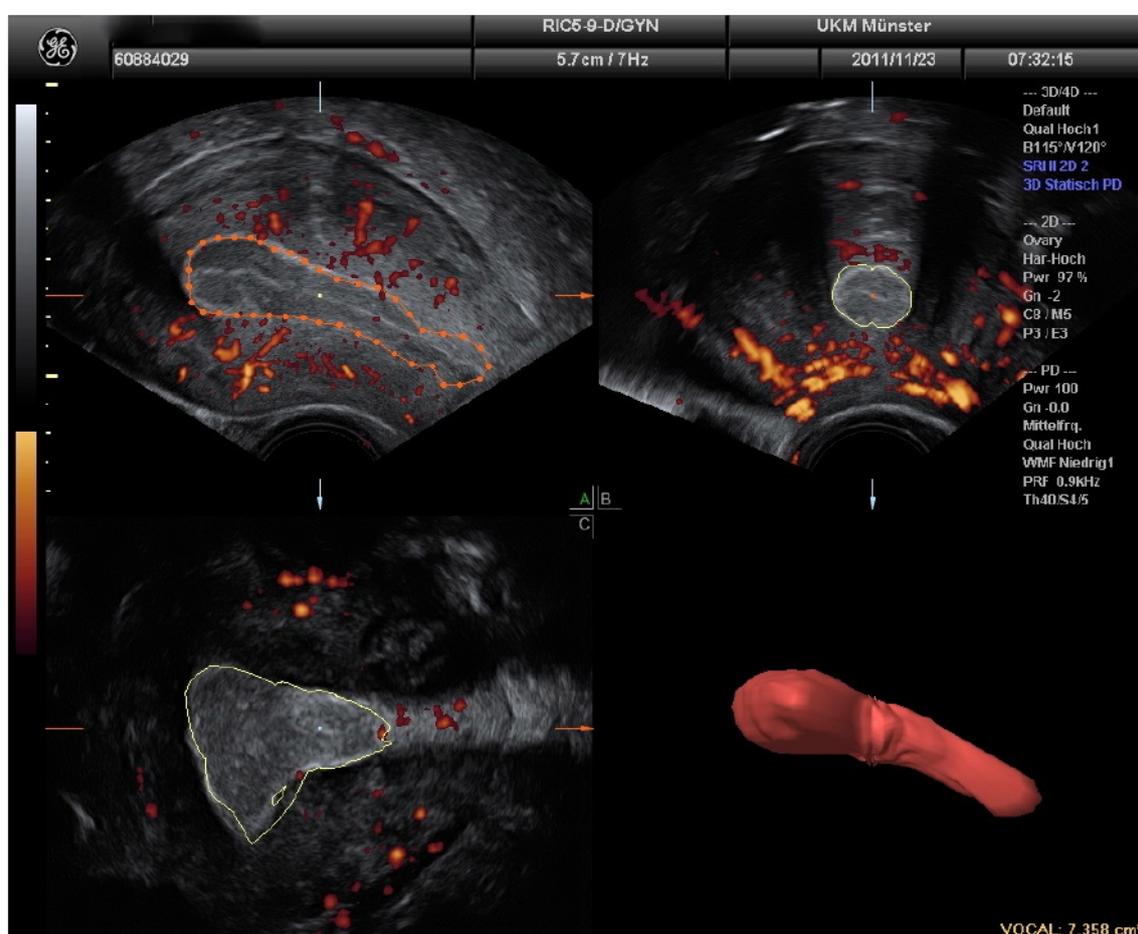


Die weiteren Messungen wurden am 3D/Power-Doppler-Datensatz durchgeführt. Nach Positionierung des Uterus wie oben beschrieben, wurde der *Volumenanalyse*-Modus und VOCAL eingestellt. Wie sich in anderen Arbeiten herausgestellt hat, sollte dabei die X-Ebene (A-Ebene) genutzt werden, um möglichst verlässliche Volumina zu erhalten (46). Die Messungen können in unterschiedlichen Rotationsgraden (6° , 9° , 15° , 30°) und somit Ebenen durchgeführt werden. In dieser Arbeit wurden die Messungen in 15° -Rotation durchgeführt, deren Reliabilität bereits überprüft und als ausreichend eingestuft wurde (60).

In der X-Ebene wurde dann das Volumen des Endometriums *manuell* in 15° -Schritten, somit unter Gewinnung von 12 Ebenen, berechnet. Dazu wurde in jeder der 12 Ebenen

das Endometrium umfahren, wobei die im Programm grün dargestellte Rotationsachse immer zwei Mal überschritten werden musste, sodass nach Beendigung ein Volumen entstand (Abb. 3). Dieses Volumen und die einzelnen Umfahrungen wurden kontrolliert, um eventuell fehlerhafte Anteile zu beheben. Schwierigkeiten bei der Vermessung ergaben sich gelegentlich bei Schallschatten durch angrenzende Strukturen, Unschärfe oder insgesamt zu dunkle Ultraschallbilder. Bei Vorhandensein einer gut messbaren Sero- oder Hämatometra wurde dieses ebenfalls bestimmt und dann vom endometrialen Volumen abgezogen.

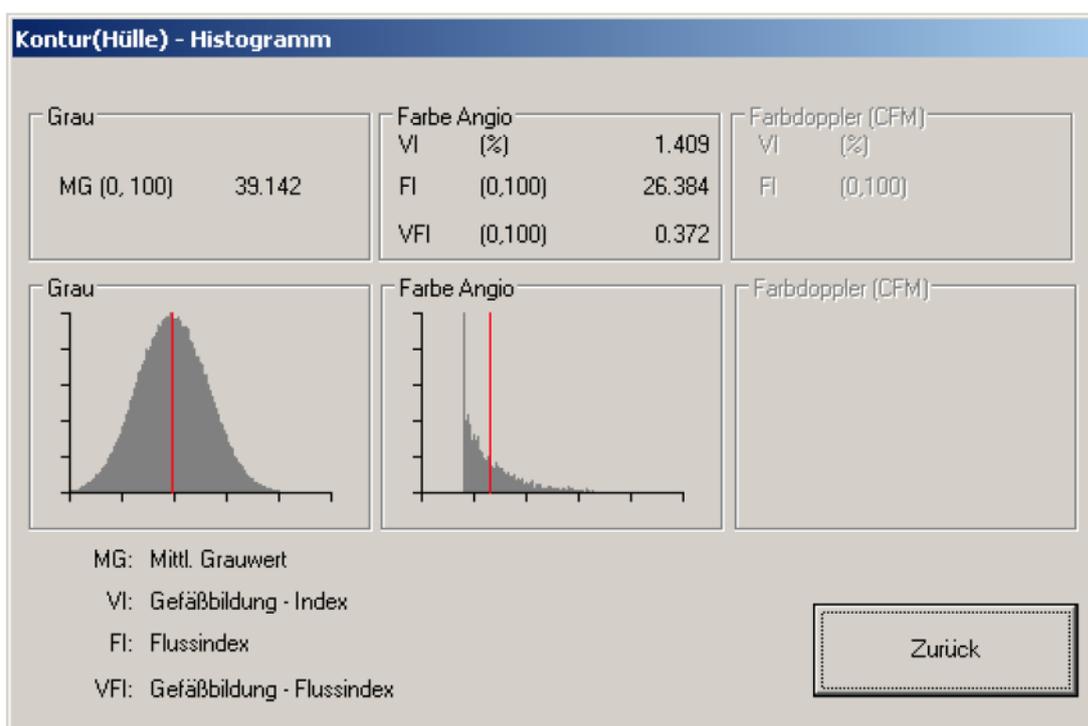
Abbildung 3: Generiertes Volumen nach Umfahrung des Endometriums zur endometrialen Volumenbestimmung



Durch Bestätigung der Kontur, konnten im folgenden Fenster unter *Ansicht* und *Histogramm* die Durchblutungsindices (VI, FI, VFI) zum Volumen abgelesen werden sowie die *Mean Greyness* (Abb. 4). Die Durchblutungsindices können dank des Power-Doppler-Datensatzes die Durchblutungsverhältnisse widerspiegeln. Dabei werden

Voxel (B-Mode) und Farbvoxel (Power-Doppler) (Voxel=Datenpunkt einer dreidimensionalen Rastergrafik), welche beide nach Farbwerten auf einer Skala von 0-100 unterschieden werden, zu einander in Beziehung gesetzt. Der VI (Vaskularisations-Index) gibt das Verhältnis der Farbvoxel zur Gesamtheit der Voxel wieder und kann so die Gesamtheit der Durchblutung in Prozent darstellen. Der FI (Flow-Index) ergibt sich aus dem Verhältnis von Durchschnittswert der Farbintensität der Voxel zur Anzahl der Farbvoxel, was den Blutflusse widerspiegelt. Der VFI (Vascular-Flow-Index) wiederum gibt den Durchschnittswert der Farbintensität der Voxel im Verhältnis zur Gesamtheit der Voxel wieder und kombiniert somit die beiden erst genannten Indices, indem er den Blutfluss zur Gefäßdichte in Beziehung setzt. Sowohl FI als auch VFI sind einheitslos. Die *Mean Greyness* ist ebenfalls einheitslos und erlaubt den Vergleich unterschiedlicher Strukturen nach ihren durchschnittlichen Grauwerten im Ultraschall.

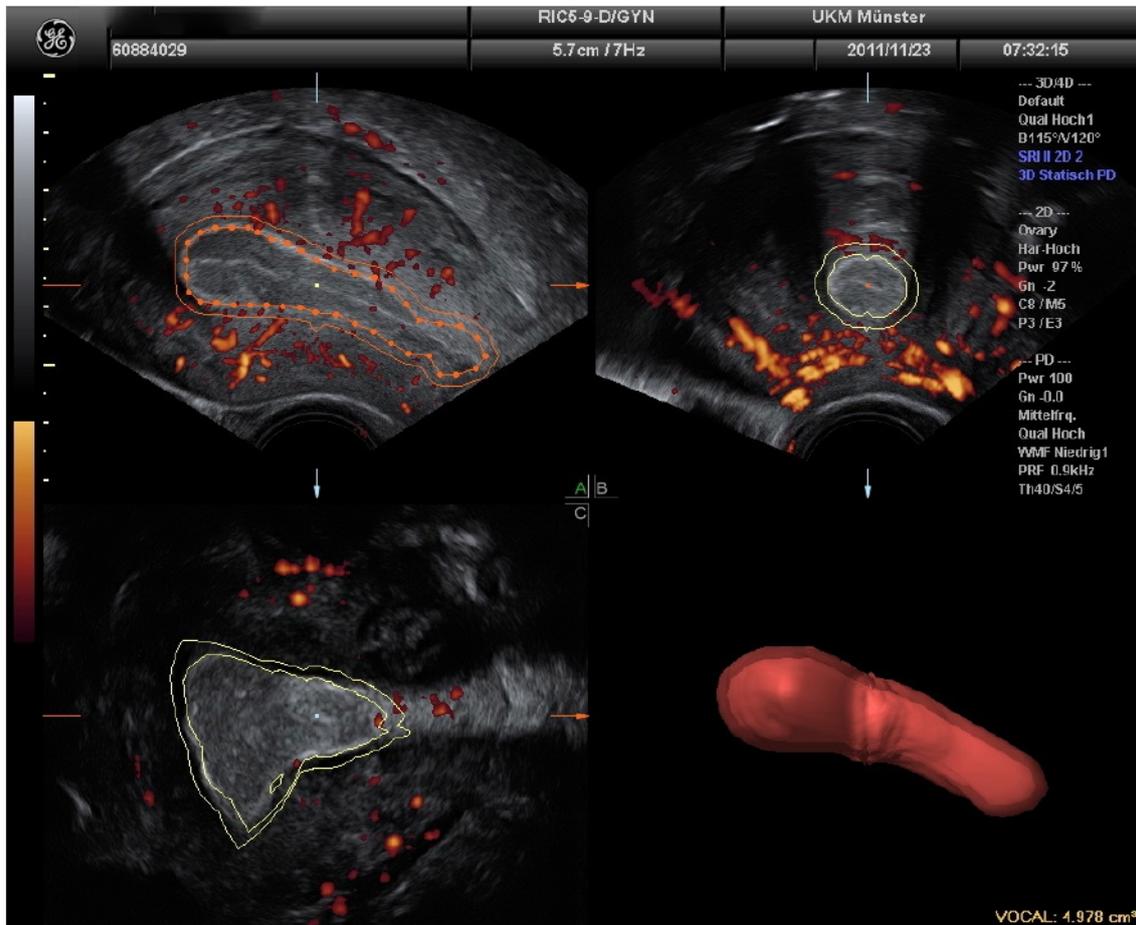
Abbildung 4: Darstellung der Volumenindices nach Bestätigung des endometrialen Volumens



Durch Rückkehr zur alten Messung (*ROI bearbeiten*) ließ sich nun ein *Shell* mit einer bestimmten Dicke generieren (Abb. 5). Ein *Shell* ist dabei eine um das berechnete Volumen gelegte Hülle, die in einem bestimmten Abstand (1-10mm) dem Volumen aufliegt. Nachdem sich auf Grund der Messungen des Subendometriums zum

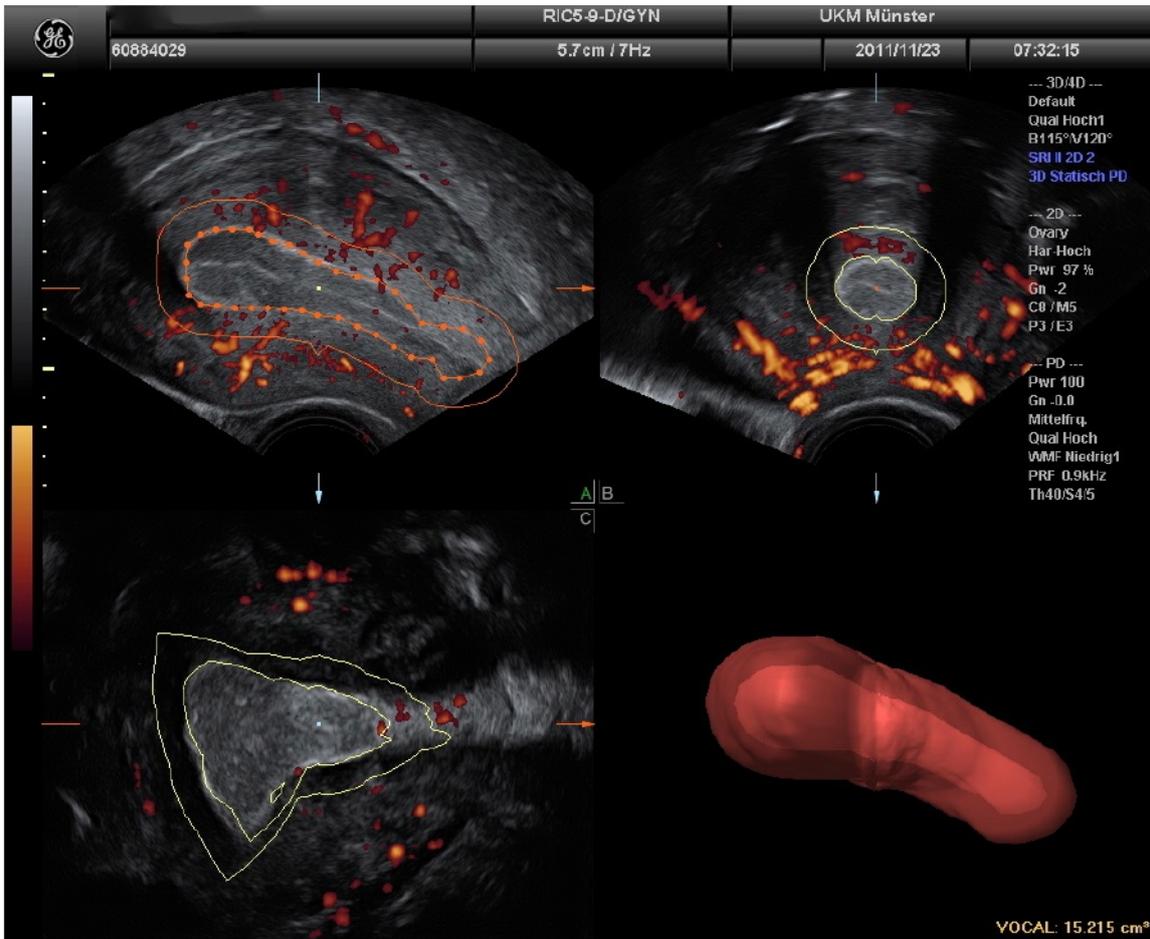
Stimulationsbeginn ergab, dass dieses in etwa durchschnittlich um die 2mm betrug, wurde das *subendometriale Shell* auf 2mm festgelegt. Das zugehörige Histogramm ließ sich analog zum Endometrium ablesen.

Abbildung 5: Durch 4D-View generiertes subendometriales Volumen nach Auswahl der Shell-Dicke (2mm)



Um eine Aussage bezüglich der myometrialen Durchblutung machen zu können, wurde ein *myometriales Shell* von 5mm festgelegt, da diese Dicke selbst bei einem kleinen Uterus noch innerhalb des Myometriums zu finden ist und so Messungsfehler durch Analyse angrenzender Gewebe vermieden werden sollten. Auch hier wurde das Volumen des Shells berechnet (Abb. 6) und die Durchblutungsindices mittels Histogramm bestimmt.

Abbildung 6: Durch 4D-View generiertes myometriales Volumen nach Auswahl der Shell-Dicke (5mm)



Um die Durchblutung der A. uterina zu quantifizieren, wurden die PI (Pulsatilitäts-Index)-Werte der linken und rechten A. uterinae in den gespeicherten Doppler-Datensätzen abgelesen.

2.5. Ablauf der Untersuchungen zur Inter- und Intraobserver Variabilität

Um die *Intraobserver Variabilität* zu bestimmen, wurden die Datensätze von 20 der Patientinnen (beide Datensätze) von einem der Untersucher (S.P.) doppelt vermessen. Dabei wurden jedoch nicht alle Parameter mit einbezogen. Aus dem B-Mode-Datensatz wurden Länge, Breite, Dicke, Länge des Endometriums, Abstand von Endometriumsrand bis Vorderrand des Uterus sowie der Winkel überprüft. Aus dem 3D/Doppler-Datensatz wurde nur das endometriale Volumen, inklusive seiner Durchblutungsindices und der Mean Greyiness, doppelt bestimmt, da die weiteren Volumina von diesem abhängen und durch 4D-View berechnet werden.

Für die Kontrolle der *Interobserver Variabilität* wurden die Datensatzpaare von 10 Patientinnen von zwei Untersuchern (R.S., S.P.) zeitlich unabhängig voneinander untersucht. Die dabei verglichenen Parameter waren die Uterusdicke sowie das endometriale Volumen inklusive seiner Durchblutungsindices und der Mean Greyness.

2.6. Weitere Patientendatenerhebung

Die weiter mit in die Auswertungen aufgenommenen Patientendaten, wurden nach Beendigung des Therapiezyklus zusammengestellt. Dabei wurden neben allgemeinen Patientendaten (Alter, BMI, Anzahl Schwangerschaften und Geburten), die Ergebnisse der Zyklusdiagnostik (minimale, maximale und durchschnittliche Zykluslänge, basales FSH und Progesteron) und die während des Therapiezyklus gemessenen Werte für Östradiol, Luteinisierendes Hormon (LH) und die Endometriumsdicke sowohl am Tag des Stimulationsbeginns als auch am Tag der Ovulationsinduktion erfasst. Ebenso wurden die Stimulationsdauer, die Gesamtmenge an verbrauchten Gonadotropinen, die Follikelzahl zum Ende der Stimulation, wobei die Follikelzahl mit einem Durchmesser >15mm nochmals gesondert aufgeführt wurde, festgehalten. Die nach Punktion erhaltene Oozytenzahl, die Anzahl der reifen Metaphase-II-Oozyten, die Anzahl der nach Befruchtung in Pronukleusstadium II (PN II) eingetretenen Oozyten, die Anzahl der eingefrorenen PN II- Zygoten sowie die Qualität und Anzahl der eingesetzten Embryonen wurde bestimmt. Zuletzt wurde festgehalten, ob eine Schwangerschaft eintrat oder nicht. Der Eintritt einer Schwangerschaft wiederum wurde nochmals nach unterschiedlichen Bestätigungskriterien unterteilt und im Verlauf beobachtet: biochemisch gesicherte Schwangerschaft durch β HCG- Erhöhung im Serum zwei Wochen nach Transfer, darstellbare Fruchthöhle im Ultraschall, darstellbare Herzaktion im Ultraschall sowie die Geburt.

2.7. Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde das Statistikprogramm IBM SPSS® Statistics 20 for Windows (IBM Corporation, Somers, NY, USA) verwendet. Zur Bestimmung der inter- und intraobserver Variabilität wurde der Intra-Klassen-Korrelations-Koeffizient (ICC) berechnet. Ein ICC von >0.8 wurde als sehr gute, 0.61-0.8 als gute, 0.41-0.6 als moderate, 0.21-0.4 als ausreichende und <0.2 als mangelhafte Übereinstimmung

bewertet (6). Die Stärke des linearen Zusammenhangs zwischen zwei stetigen Parametern wurde mittels Korrelationsanalyse (nach Pearson bei Normalverteilung bzw. nach Spearman bei schiefer Verteilung) bestimmt.

Dabei wurde die Korrelation nach folgenden Werten unterteilt: 0-0,2 keine bis sehr geringe Korrelation, 0,2-0,5 geringe Korrelation, 0,5-0,7 mittlere Korrelation, 0,7-0,9 hohe Korrelation und 0,9-1 sehr hohe Korrelation.

Mittels linearer Regressionsanalyse wurde der Einfluss einer oder mehrerer unabhängiger Variablen auf eine abhängige Variable untersucht. Als Zielgröße wurde das Eintreten einer biochemischen Schwangerschaft definiert. Der statistische Vergleich zwischen beiden Gruppen (schwanger vs. nicht schwanger) wurde in Abhängigkeit der Verteilungsform und des Messniveaus der unabhängigen Parameter mittels T-Test, Mann-Whitney-U-Test bzw. Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Weiterführend wurde mittels binärer logistischer Regression die Abhängigkeit des Outcome-Parameters (Schwangerschaft ja/nein) von anderen unabhängigen Parametern untersucht.

P-Werte <0.05 wurden als statistisch auffällig bzw. hoch auffällig im Falle von $p < 0.01$, betrachtet.

3. Ergebnisse

Die folgenden Erläuterungen konzentrieren sich vor allem auf die Darstellung der statistisch auffälligen Ergebnisse.

3.1. Epidemiologie

Es wurden insgesamt 31 Patientinnen in die Studie aufgenommen. Nach der reproduktionsmedizinischen Behandlung ergab sich eine Schwangerschaftsrate von 16% (n=5), wobei eine Patientin auf Grund einer Hyperstimulation die Behandlung vorzeitig abbrechen musste. Die folgende Tabelle fasst die Patientencharakteristika des Kollektivs zusammen:

Tabelle 2: Patientencharakteristika

Anzahl Patienten	31
Alter (y)	32,3 (3,3)
BMI (kg/m ²)	24,7 (3,6)
Zykluslänge-Durchschnitt (d)	28,5 (27-30)
Basales FSH (mU/ml)	7,45 (1,7)
Progesteron (nmol/l)	9,16 (6,4) ^a
Dauer Kinderwunsch (y)	4,2 (1,9)
Stimulationsdauer (d)	13,0 (2,4)
Gonadotropinverbrauch (IE)	2555 (1800-3650)
Östradiol SB (pg/ml)	19 (19-22)
LH zu SB (mU/ml)	1,9 (1,2-2,9)
Östradiol OI (pg/ml)	2977 (2079-4302)
LH zu OI (mU/ml)	1,6 (0,7-2,2)
Follikelanzahl	11 (9-16)
Follikelanzahl >15mm	7 (5-10)
Eizellzahl	11,32 (5,2) ^a
Infertilitätsursache	
Männlich, N (%)	14 (45)
Weiblich, N (%)	3 (10)
Männlich + weiblich, N (%)	14 (45)
Methode	
ICSI, N (%)	19 (61)
ICSI+TESE, N (%)	8 (26)
IVF, N (%)	4 (13)

Für quantitativ metrische Parameter: Angabe von Mittelwert (Standardabweichung) bei Normalverteilung bzw. Median (25%-75%Quantil) bei schiefer Verteilung.

^aN=30 (N=Anzahl)

SB=Stimulationsbeginn

OI=Ovulationsinduktion

y=years, d=days

Die beiden folgenden Tabellen geben die 4D-View-Vermessung der Ultraschallbilder wieder:

Tabelle 3: Zusammenfassung der Messdaten zum Zeitpunkt des Stimulationsbeginns

Uteruslänge (cm)	6,96 (0,76)
Uterusbreite (cm)	3,82 (0,75)
Uterusdicke (cm)	3,13 (0,61)
Endometriumdicke (cm)	0,24 (0,16-0,32)
Subendometriumdicke (cm)	0,23 (0,06)
VE-Abstand (cm)	1,5 (0,36)
Uteruswinkel (°)	75,4 (61,9-85,6)
Endometriumlänge (cm)	3,77 (0,62)
Endometriumvolumen (ml)	0,482 (0,299-0,590)
Shellvolumen (ml)	1,55 (0,33)
Myo-Shellvolumen (ml)	5,47 (1,02) ^a
Endometrium VI (%)	0,061 (0,0-0,15)
Endometrium FI (0-100)	13,54 (10,5)
Endometrium VFI (0-100)	0,012 (0,0-0,035)
Shell VI (%)	0,76 (0,13-1,33)
Shell FI (0-100)	22,14 (2,37)
Shell VFI (0-100)	0,16 (0,028-0,323)
Myo-Shell VI (%)	3,71 (0,55-6,23) ^a
Myo-Shell FI (0-100)	24,7 (2,0) ^a
Myo-Shell VFI (0-100)	0,885 (0,129-1,629) ^a
Endometrium Mean Greyness	45,08 (35,05-51,49)
Shell Mean Greyness	34,94 (10,83)
Myo-Shell Mean Greyness	34,72 (10,14) ^a
PI A. uterina links	1,9 (0,61) ^a
PI A. uterina rechts	1,96 (0,8) ^a

Angabe von Mittelwert (Standardabweichung) bei Normalverteilung bzw. Median (25%-75%Quantil) bei schiefer Verteilung.

^aN=30; Myo=Myometrium

Tabelle 4: Zusammenfassung der Messdaten zum Zeitpunkt der Ovulationsinduktion

Uteruslänge (cm)	7,88 (0,83)
Uterusbreite (cm)	4,3 (0,9)
Uterusdicke (cm)	3,8 (0,62)
Endometriumdicke (cm)	1,02 (0,28)
Subendometriumdicke (cm)	0,31 (0,12)
VE-Abstand (cm)	1,33 (0,41)
Uteruswinkel (°)	63,7 (20,8)
Endometriumlänge (cm)	4,86 (0,77)
Endometriumvolumen (ml)	4,21 (1,75)
Shellvolumen (ml)	3,87 (1,02)
Myo-Shellvolumen (ml)	11,85 (2,47)
Endometrium VI (%)	2,04 (0,9-3,34)
Endometrium FI (0-100)	26,0 (2,98)

Endometrium VFI (0-100)	0,555 (0,202-1,073)
Shell VI (%)	11,13 (3,5-21,0)
Shell FI (0-100)	27,82 (25,04-30,86)
Shell VFI (0-100)	2,9 (0,88-5,47)
Myo-Shell VI (%)	9,27 (4,59-22,41)
Myo-Shell FI (0-100)	29,25 (3,83)
Myo-Shell VFI (0-100)	2,48 (1,25-7,06)
Endometrium Mean Greyness	44,34 (10,37)
Shell Mean Greyness	34,52 (7,77)
Myo-Shell Mean Greyness	33,21 (8,31)
PI A. uterina links	1,73 (1,38-2,27) ^a
PI A. uterina rechts	1,81 (1,41-2,41) ^a
Durchblutungsdifferenz Endo FI	12,46 (10,96)

Angabe von Mittelwert (Standardabweichung) bei Normalverteilung bzw. Median (25%-75%Quantil) bei schiefer Verteilung.

^aN=30

Myo=Myometrium

3.2. Ergebnisse Intraobserver Korrelation

Die Messungen an den aufgezeichneten Uterusdatensätzen mit 4D-View wurden von Untersucher S.P. an 20 Patienten doppelt durchgeführt. Der Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient (ICC), der den Grad der Übereinstimmung zweier unterschiedlicher Messungen beschreibt, wurde auf Signifikanz zum Testwert von 0,8 bestimmt. Als Grundlage hierzu wurde die Bewertung des ICC durch Altman, der ICC-Werte >0,8 als sehr gute Übereinstimmung, 0,61-0,8 als gute, 0,41-0,6 als moderate, 0,21-0,4 als ausreichend und <0,2 als mangelhaft bewertet, verwendet (6). Bei einem ICC von 1 läge somit eine absolute Übereinstimmung vor.

Tabelle 5: Ergebnisse Intraobserver Korrelation

Stimulationsbeginn		ICC	95%CI
Uterus			
	Länge	0,956	0,859-0,948
	Breite	0,888	0,739-0,954
	Dicke	0,996	0,989-0,998
	VE-Abstand	0,969	0,925-0,988
	Winkel	0,920	0,810-0,968
Endometrium			
	Länge	0,981	0,953-0,992
	Volumen	0,955	0,887-0,982
	VI	0,693	0,382-0,865
	FI	0,689	0,376-0,863
	VFI	0,600	0,241-0,818
	Mean Greyness	0,997	0,993-0,999
Tag vor Ovulationsinduktion			
Uterus			
	Länge	0,984	0,962-0,994
	Breite	0,937	0,848-0,974
	Dicke	0,994	0,982-0,998
	VE-Abstand	0,965	0,916-0,986
	Winkel	0,917	0,807-0,966
Endometrium			
	Länge	0,943	0,862-0,977
	Volumen	0,968	0,921-0,987
	VI	0,976	0,940-0,990
	FI	0,925	0,821-0,970
	VFI	0,975	0,939-0,990
	Mean Greyness	0,999	0,997-1,0

ICC=Inter-Klassen-Korrelationskoeffizient; CI=Konfidenzintervall; VE-Abstand = Vorderrand-Endometrium-Abstand

3.3. Ergebnisse Interobserver Korrelation

Analog zur oben beschriebenen Intraobserver Korrelation, wurden zur Bestimmung der Übereinstimmung der Messung von unterschiedlichen Untersuchern, die Aufnahmen von insgesamt zehn Patientinnen durch R.S. (Rater 1) und S.P. (Rater 2) zeitlich unabhängig voneinander vermessen.

Tabelle 6: Ergebnisse Interobserver Korrelation

Stimulationsbeginn	ICC	95%CI
Uterusdicke	0,939	0,787-0,984
Endometrium		
Volumen	0,242	-0,313-0,720
VI	0,080	-0,341-0,594
FI	0,783	0,364-0,940
VFI	0,032	-0,406-0,570
Mean Greyness	0,919	0,650-0,980
Tag vor Ovulationsinduktion		
Uterusdicke	0,966	0,875-0,991
Endometrium		
Volumen	0,552	0,062-0,866
VI	0,867	0,546-0,965
FI	0,966	0,854-0,992
VFI	0,846	0,485-0,960
Mean Greyness	0,927	0,738-0,981

ICC=Inter-Klassen-Korrelationskoeffizient; CI=Konfidenzintervall

3.4. Vergleich zwischen Mittelwerten einzelner Parameter der Messungszeitpunkte SB und OI

Tabelle 7: Parametervergleich zwischen Messungszeitpunkten

	Stimulationsbeginn (SB)	Ovulationsinduktion (OI)	P-Wert
Uterus			
Länge (cm) ^a	6.96 ± 0.76	7.88 ± 0.83	0.007*
Breite (cm) ^a	3.82 ± 0.75	4.3 ± 0.9	<0.001*
Dicke (cm) ^a	3.13 ± 0.61	3.8 ± 0.62	<0.001*
Endometrium			
Volumen(ml) ^{b, a}	0.482 (0.299-0.590)	4.21 ± 1.75	<0.001**
Endometrialer VI (%) ^b	0.061 (0.0-0.15)	2.04 (0.9-3.34)	<0.001**
Endometrialer FI (0-100) ^a	13.54 ± 10.5	26.0 ± 2.98	<0.001**
Endometrialer VFI (0-100) ^b	0.012 (0.0-0.035)	0.555 (0.202-1.073)	<0.001**

* verbundener t-test, **Wilcoxon-Test; Datendarstellung in ^aStandardabweichung oder ^bMedian

3.5. Untersuchung von Patientenmerkmalen

3.5.1. Untersuchung des Alters

3.5.1.1. Pearson-Korrelation von Alter mit Messparametern

Tabelle 8: Pearson-Korrelation von Alter mit Parametern

	Uterusdicke zu SB	VE-Abstand zu SB	Eizellzahl
Alter	0,590 (p<0,001)	0,573 (p<0,001)	0,405 (p=0,024)

SB=Stimulationsbeginn; VE=Vorderrand-Endometrium

Es ergab sich sowohl zwischen Alter und Uterusdicke zu SB als auch zwischen Alter und Vorder- Endometrium- (VE)-Abstand zu SB eine mittlere positive Korrelation.

3.5.1.2. Lineare Regressionsanalyse (Einschluss) Uterusdicke zu SB mit Einflussvariable Alter

Tabelle 9: Regressionanalyse Uterusdicke zu SB

Einflussgröße	Regressionskoeffizient B	p-Wert	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Alter	0,111	<0,001	0,053	0,169

Die Tabelle zeigt, dass bei Zunahme des Alters um 1 Jahr die Uterusdicke im Mittel um ca. 0,11 cm zunimmt.

3.5.1.3. Lineare Regressionsanalyse (Einschluss) von VE-Abstand zu SB mit Einflussvariable Alter

Tabelle 10: Regressionsanalyse VE-Abstand zu SB

Einflussgröße	Regressionskoeffizient B	p-Wert	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Alter	0,064	0,001	0,029	0,098

Bei einer Zunahme des Alters um 1 Jahr, kommt es zu einer Zunahme des VE-Abstandes im Mittel um ca. 0,06 cm.

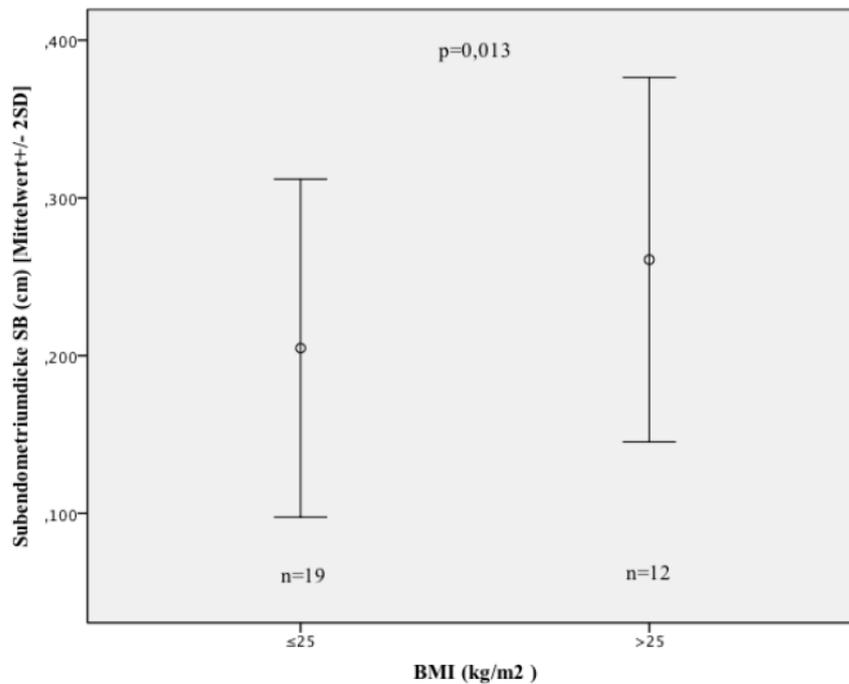
3.5.2. Untersuchung Body-Mass-Index (BMI)

3.5.2.1. Gruppenvergleich BMI

Einteilung der Gruppen nach BMI-Cut-off von $>25 \text{ kg/m}^2$. Ab diesem Wert besteht laut Einteilung der WHO Übergewicht (75).

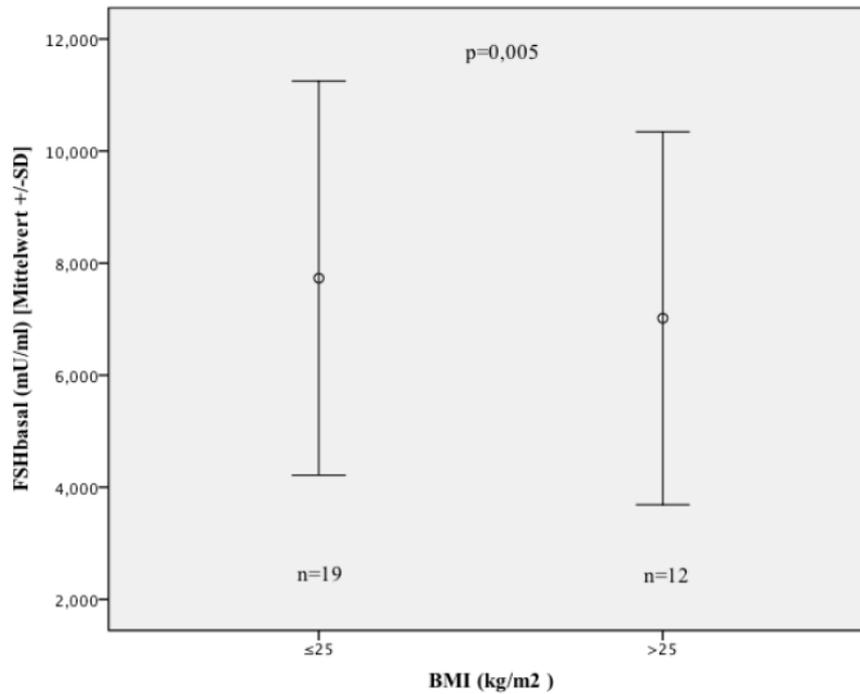
Sowohl im Gruppenvergleich als auch bei Korrelation des BMI mit den Uterusmaßen ergaben sich keine Zusammenhänge. Allein die Subendometriumdicke zu SB und der basale FSH-Wert wiesen im Gruppenvergleich statistisch auffällige Unterschiede auf:

Abbildung 7: Gruppenvergleich BMI mit Subendometriumdicke zu SB



Der Mittelwert der Subendometriumdicke der Gruppe mit einem BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ liegt bei $0,2 (\pm 0,05)$ cm, bei der Patientinnengruppe mit Übergewicht bei $0,26 (\pm 0,06)$ cm. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,013 statistisch auffällig.

Abbildung 8: Gruppenvergleich BMI mit basalem FSH



Der Mittelwert des basalen FSH-Wertes der Gruppe mit BMI ≤ 25 kg/m² liegt bei 7,73 ($\pm 1,76$) mU/ml, bei der Gruppe mit Übergewicht bei 7,02 ($\pm 1,66$) mU/ml. Der Unterschied des basalen FSH-Wertes zwischen Patientinnen mit und ohne Übergewicht ist mit einem p-Wert von 0,005 statistisch auffällig.

3.5.3. Untersuchung basales FSH

3.5.3.1. Pearson- und Spearman-Korrelation von basalem FSH mit Parametern

Tabelle 11: Pearson- und Spearman Korrelation von FSHbasal mit Parametern

	Alter	Myometriales Shell FI zu SB	Gonadotropinverbrauch
Basales FSH	0,226 ¹ (0,221)	-0,524 ¹ (0,003)	0,410 ² (0,022)

1=Pearson-Koeffizient
2=Spearman-Koeffizient
()= p-Wert

Es konnte kein linearer Zusammenhang zwischen basalem FSH und dem Alter festgestellt werden.

Zwischen dem basalem FSH-Wert und der Gonadotropinmenge (=Verbrauch), lässt sich eine schwache, positiv lineare Korrelation erkennen.

Zwischen dem basalem FSH-Wert und dem FI-Wert des Myometrialen Shells (5 cm) lässt sich ein mittlerer, negativer linearer Zusammenhang erkennen.

Auffällig war, dass im Patientenkollektiv nur Schwangerschaften bei Patientinnen mit einem basalen FSH-Wert von 7,7-10,9 mU/ml auftraten. Des Weiteren ergaben sich keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen basalem FSH-Werten und der Uterusanatomie.

3.5.3.2. Lineare Regressionsanalyse (Einschluss) des Gonadotropinverbrauchs mit Einflussvariable basales FSH

Tabelle 12: Regressionsanalyse Gonadotropinverbrauch mit Einflussvariable basales FSH

Einflussgröße	Regressionskoeffizient B	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Basales FSH	362,77	0,01	95,005	630,536

Bei einer Zunahme von 1 mU/ml des basalen FSH-Wertes, steigt der Gonadotropinverbrauch durchschnittlich um 362,77 IE an.

3.5.3.3. Lineare Regressionsanalyse (Einschluss) von FI Myometrium zu SB mit Einflussvariable basales FSH

Tabelle 13: Regressionsanalyse FI Myometrium zu SB mit Einflussvariable FSHbasal

Einflussgröße	Regressionskoeffizient B	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Basales FSH	-0,653	0,003	-1,064	-0,242

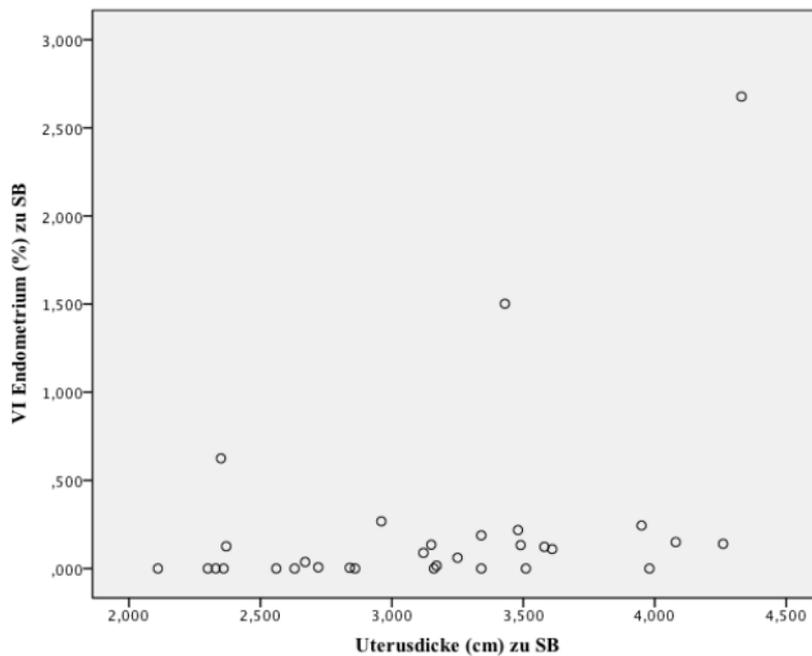
Bei einer basalen FSH-Zunahme um 1 mU/ml, nimmt der FI-Wert des Myometrialen Shells durchschnittlich um 0,653 ab.

3.6. Anatomische Parameter und Durchblutungsdifferenz Endometrium FI

3.6.1. Untersuchung der Uterusdicke zu Stimulationsbeginn (SB)

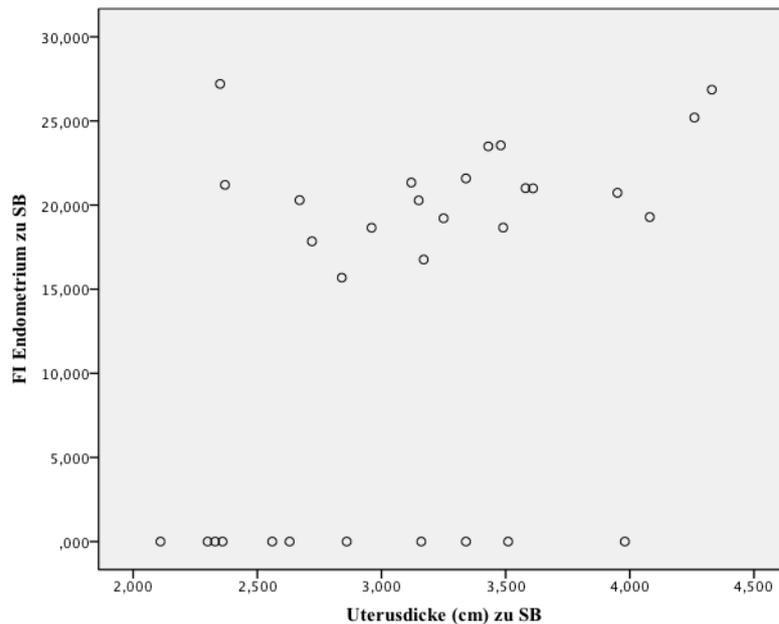
3.6.1.1. Pearson- und Spearman Korrelation der Uterusdicke zum Zeitpunkt SB mit Parametern

Abbildung 9: Streudiagramm Uterusdicke SB mit VI Endometrium zu SB



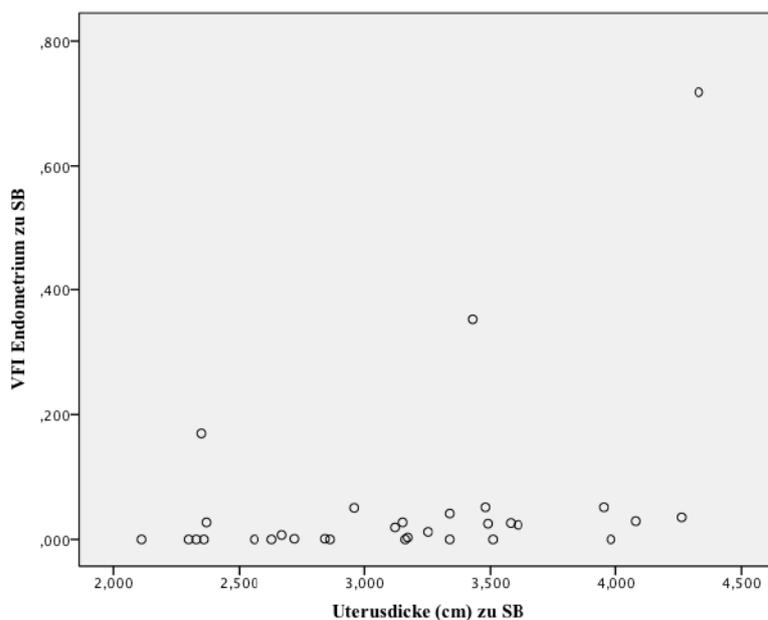
Die Korrelation der Uterusdicke zum Zeitpunkt SB mit VI Endometrium zum Zeitpunkt SB lässt drei Ausreißer bezüglich der VI-Werte erkennen, wohingegen der Großteil des Kollektivs Werte zwischen 0 und 0,5 % aufwies. Auf Grund der Ausreißer ist hier die Bewertung eines Korrelationskoeffizienten nicht angebracht.

Abbildung 10: Streudiagramm Uterusdicke zu SB mit FI Endometrium zu SB



Die Grafik (Abb. 19) zeigt eine zweigipflige Verteilung bei Korrelation der Uterusdicke zum Zeitpunkt SB mit dem Wert von FI Endometrium zum Zeitpunkt SB. Der eine Gipfel umfasst die Patientinnen mit FI-Wert 0, der zweite Gipfel hingegen Patientinnen mit Werten von 15-27. Auch an dieser Stelle ist die weitere Korrelationsanalyse nicht sinnvoll.

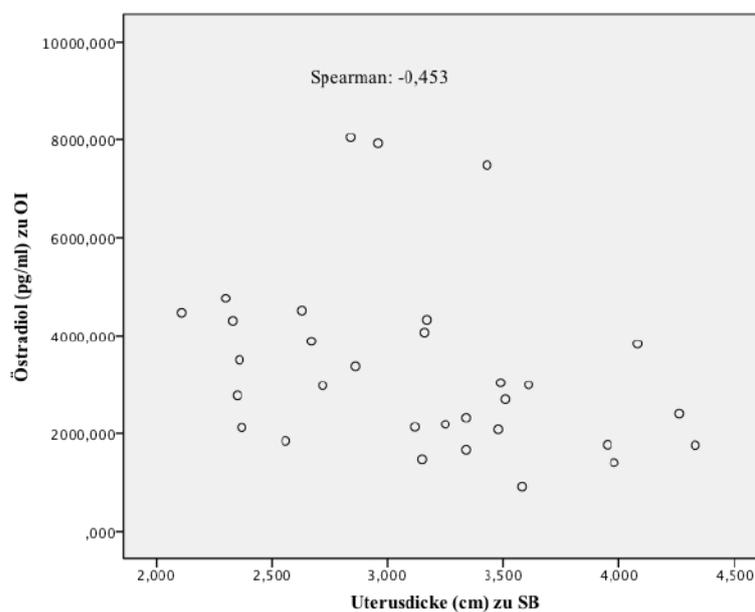
Abbildung 11: Streudiagramm Uterusdicke zu SB und VFI Endometrium zu SB



Wie bei Abb. 19 lässt auch die Korrelation der Uterusdicke zum Zeitpunkt SB mit dem Wert VFI Endometrium zum Zeitpunkt SB (Abb. 20) drei Ausreißer erkennen, weshalb eine Bewertung der Korrelation an dieser Stelle entfällt.

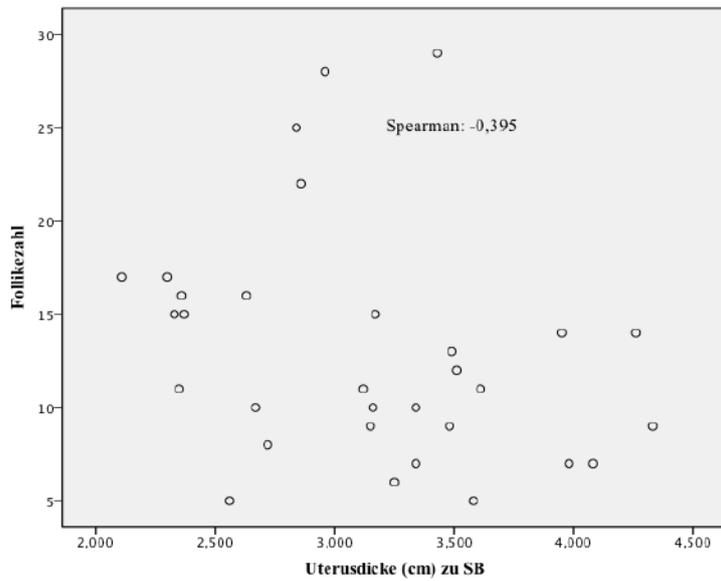
Eine Korrelation der Uterusdicke zu SB mit den Durchblutungsindices des Endometriums zum Zeitpunkt OI ergab keinen linearen Zusammenhang.

Abbildung 12: Streudiagramm Uterusdicke zu SB und Östradiol zu OI



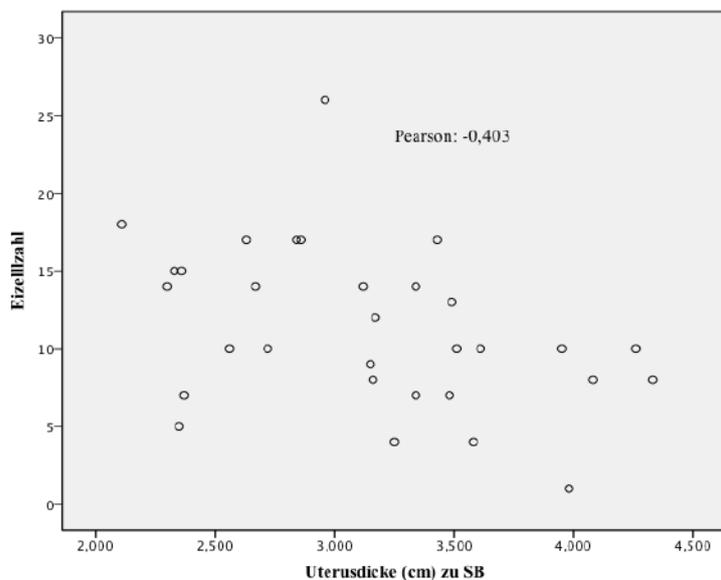
Zwischen der Uterusdicke zu SB und dem Östradiolwert zum Zeitpunkt der Ovulationsinduktion besteht ein mittlerer, negativer linearer Zusammenhang (Spearman: -0,453; p-Wert=0,010).

Abbildung 13: Streudiagramm Uterusdicke zu SB und Follikelzahl



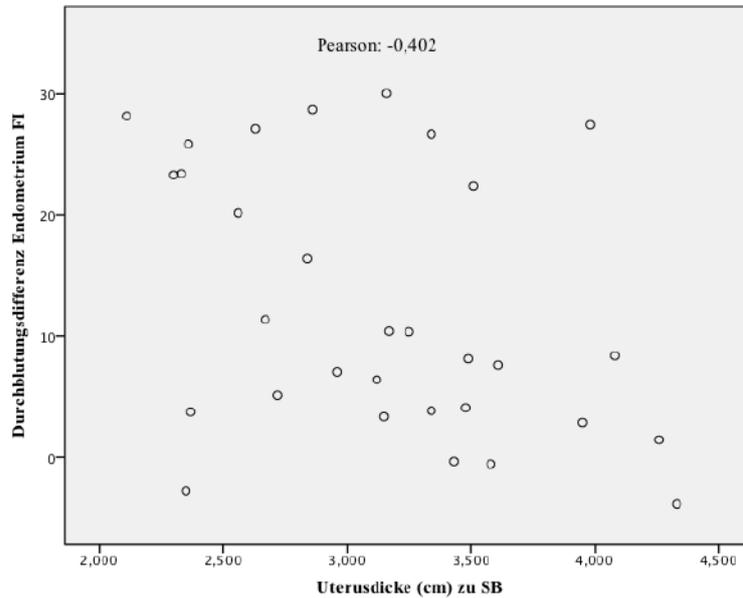
Der Zusammenhang zwischen Uterusdicke zum Zeitpunkt SB und erhaltener Follikelzahl kann als schwach, negativ linear beschrieben werden (Spearman: -0,395; $p=0,028$).

Abbildung 14: Streudiagramm Uterusdicke zu SB und Eizellzahl



Zwischen Uterusdicke zum Zeitpunkt SB und der Eizellzahl ergab sich eine mittelstarke bis schwache negativ lineare Korrelation (Pearson: -0,403; $p=0,024$).

Abbildung 15: Streudiagramm Uterusdicke zu SB und Durchblutungsdifferenz Endometrium FI



Die Uterusdicke zum Zeitpunkt SB und die Durchblutungsdifferenz des endometrialen FI-Wertes sind schwach bis mittelstark, negativ linear miteinander korreliert.

Ebenfalls besteht eine mittelstarke, positiv lineare Korrelation zwischen dem Östradiol-Spiegel zum Zeitpunkt OI und der Durchblutungsdifferenz FI (Spearman: -0,420; $p=0,019$; siehe auch Abs. 3.6.4.).

Weitere Korrelationen ergaben eine starke lineare Korrelation sowohl zwischen Östradiol zum Zeitpunkt OI vs. Follikelzahl (Abb. 16; Spearman: 0,742; $p<0,001$) als auch vs. Eizellzahl (Abb. 17, Spearman: 0,754; $p<0,001$). Es bestand jedoch keine Korrelation zwischen der Endometriumdicke zum Zeitpunkt OI vs. Östradiol-Spiegel zum Zeitpunkt OI.

Abbildung 16: Streudiagramm Östradiol zum Zeitpunkt OI und Follikelzahl

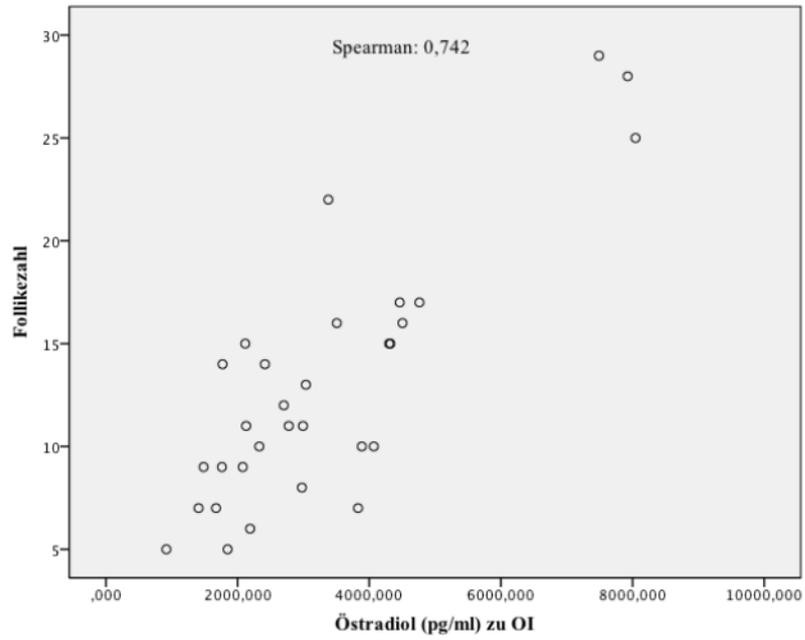
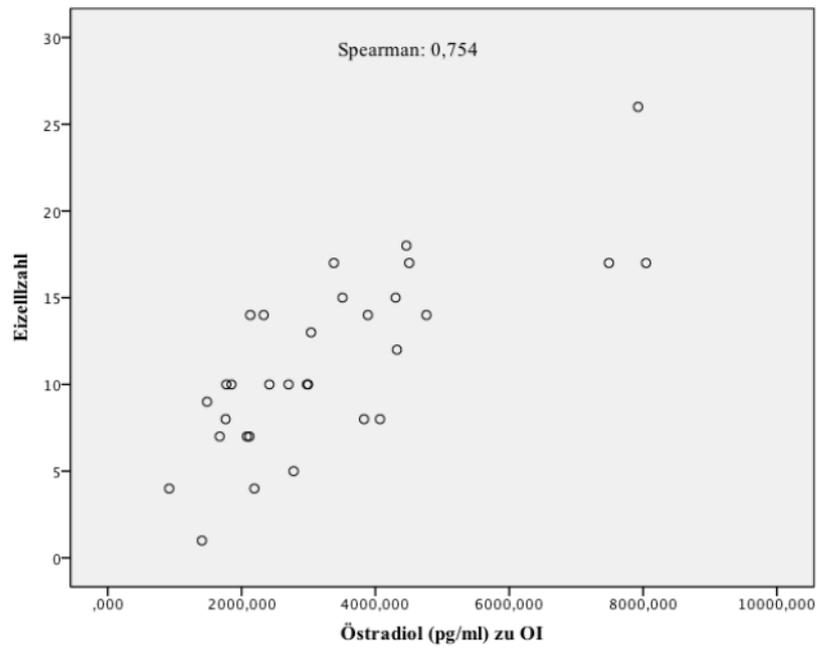


Abbildung 17: Streudiagramm Östradiol zum Zeitpunkt OI und Eizellzahl



3.6.1.2. Lineare Regressionsanalyse (Einschluss) der Eizellzahl mit Einflussvariable Uterusdicke zu SB

Tabelle 14: Lineare Regressionsanalyse der Eizellzahl mit Einflussvariable Uterusdicke zu SB

Einflussgröße	Regressionskoeffizient B	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Uterusdicke Zeitpunkt SB	-3,403	0,024	-6,336	-0,470

Bei einer Zunahme der Uterusdicke um 1cm, nimmt die gewonnene Eizellzahl um durchschnittlich 3,4 ab.

3.6.1.3. Lineare Regressionsanalyse (Einschluss) der Durchblutungsdifferenz FI Endometrium mit Einflussvariable Uterusdicke zu SB

Wie in Abb. 18 dargestellt, ergab die Korrelation der Messparameter Uterusdicke vs. Durchblutungsdifferenz FI einen Pearson-Koeffizienten von $-0,402$ mit einem p-Wert von $0,025$. Wie stark der Einfluss der Uterusdicke ist, fasst folgende Tabelle zusammen:

Tabelle 15: Lineare Regressionsanalyse der Durchblutungsdifferenz FI Endometrium mit Einflussvariable Uterusdicke zu SB

Einflussgröße	Regressionskoeffizient B	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
Uterusdicke Zeitpunkt SB	-7,169	0,025	-13,371	-0,968

Bei einer Zunahme der Uterusdicke um 1 cm, nimmt die Durchblutungsdifferenz des FI-Wertes des Endometriums um durchschnittlich 7,17 Skalenpunkte ab.

Es konnte kein Einfluss der Uterusdicke auf den bei Ovulationsinduktion erreichten Östradiolwert mittels Regressionsanalyse nachgewiesen werden.

3.6.2. Untersuchung des Vorderrand-Endometrium- (VE)- Abstandes zum Zeitpunkt SB

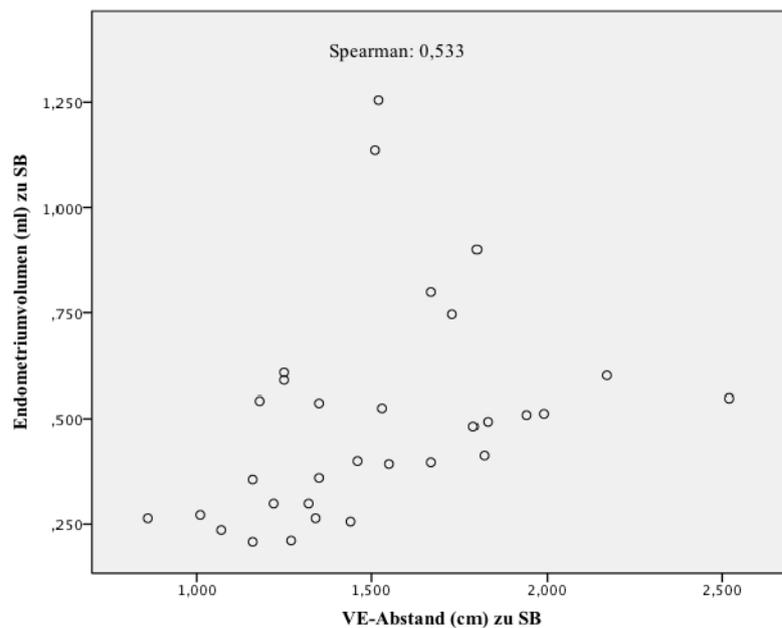
3.6.2.1. Pearson- und Spearman-Korrelation des VE-Abstandes zum Zeitpunkt SB mit Parametern

Tabelle 16: Pearson- und Spearman Korrelation des VE-Abstandes zu SB mit Parametern

	Endometriums- volumen SB	VI Endometrium SB	VFI Endometrium SB	Alter
VE-Abstand SB	0,533 ² (0,002)	0,418 ² (0,019)	0,415 ² (0,020)	0,573 ¹ (0,001)

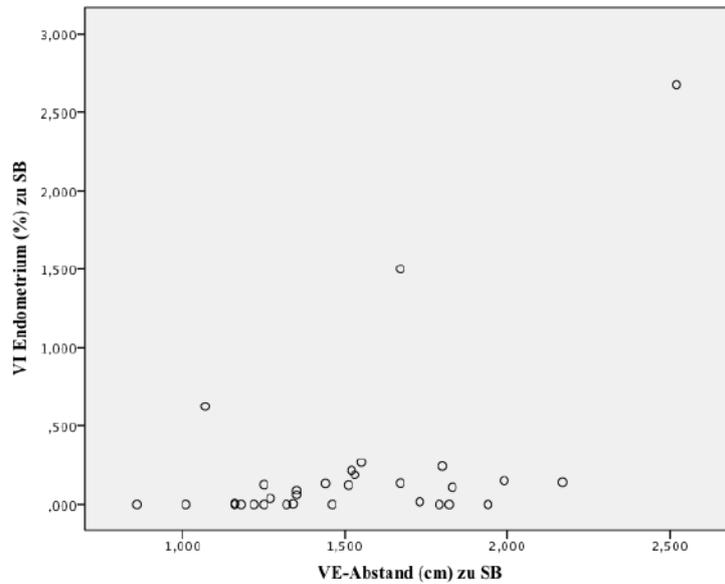
1= Pearson-Koeffizient
 2= Spearman-Koeffizient
 ()= p-Wert

Abbildung 27: Streudiagramm VE-Abstand zu SB und Endometriumvolumen zu SB



Zwischen dem VE-Abstand zum Zeitpunkt SB und dem Endometriumvolumen zu SB besteht ein mittelstarker, positiv linearer Zusammenhang.

Abbildung 28: Streudiagramm VE-Abstand zu SB und VI Endometrium zu SB



Die Abb. 22 zeigt drei Ausreißer bei der Korrelation des VE-Abstandes zum Zeitpunkt SB mit VI Endometrium (%) zum Zeitpunkt SB. Es besteht keine Korrelation.

Abbildung 29: Streudiagramm VE-Abstand (cm) zu SB zu VFI Endometrium zu SB

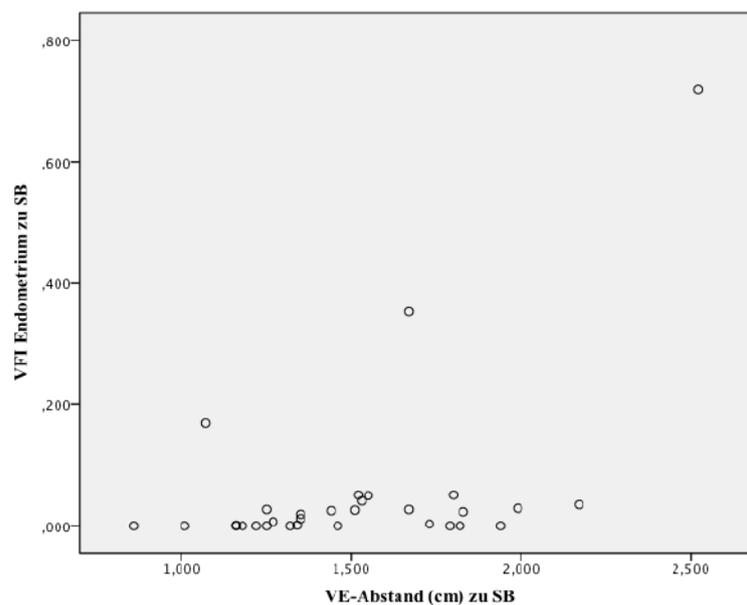


Abb. 23 lässt drei Ausreißer erkennen. Der Großteil des Kollektivs weist VFI-Werte zwischen 0-0,2 auf, wobei auch hier keine lineare Korrelation zu erkennen ist.

3.6.2.2. Lineare Regressionsanalyse (Einschluss) von Endometriumvolumen zu SB mit Einflussvariable VE-Abstand

Tabelle 17: Regressionsanalyse Endometriumvolumen zu SB mit VE-Abstand

Einflussgröße	Regressionskoeffizient B	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
VE-Abstand	0,256	0,044	0,008	0,504

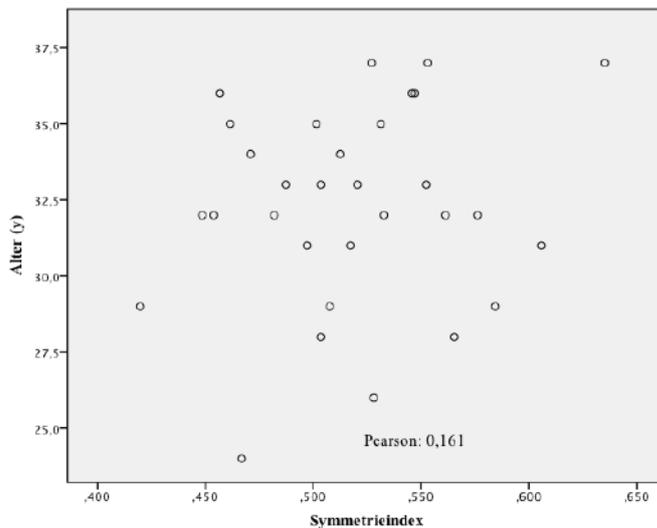
Bei Zunahme des VE-Abstandes zum Zeitpunkt SB um 1cm steigt das Endometriumvolumen zu SB im Mittel um 0,256 ml an.

3.6.3. Untersuchung des Symmetrieindex

3.6.3.1 Pearson-Korrelation Symmetrieindex mit Alter

Aufgrund der aufgedeckten leichten Korrelation zwischen Uterusdicke zu SB und Alter, sowie dem VE-Abstand zum Zeitpunkt SB und Alter, lag es nahe, das Verhältnis des Symmetrieindex in Bezug auf das Alter zu betrachten. Die Pearson-Korrelation ergab jedoch nur eine sehr schwache lineare Korrelation ($r_p = 0,161$):

Abbildung 30: Streudiagramm Symmetrieindex und Alter



3.6.3.2. Gruppenvergleich Symmetrieindex zum Zeitpunkt SB

Die Gruppeneinteilung fand nach der Definition statt, dass der Wert 0,5 einer absoluten Dickenübereinstimmung des Myometriums in der Uterusvorderwand (anteriores Myometrium) zum Myometrium der Uterushinterwand (posteriores Myometrium) entspricht. Somit ist bei Werten $<0,5$ die Hinterwand dicker und bei Werten $>0,5$ die Vorderwand.

Tabelle 18: Gruppenvergleich Symmetrieindex

Symmetrieindex	<0,5	>0,5	Hypothesentest	p-Wert
Anzahl N	21	10		
PI A. Uterina rechts zu SB	2,51 (1,92-2,92) ¹	1,54 (1,22-2,25) ¹	MWU-Test	0,044
Progesteron (nmol/l) (Diagnosezyklus)	12,72 (6,7) ²	7,39 (5,52) ²	T-Test	0,046
Östradiol (pg/ml) zu OI	2160 (1830-2992) ¹	3507 (2224-4414) ¹	MWU-Test	0,025
SS-Rate	0 %	24 %	Chi-Quadrat-Test	0,092

1=Median (IQR); 2=Mittelwert (SD); MWU=Mann-Whitney-U-Test;

Neben den aufgelisteten Ergebnissen konnten bezüglich der Durchblutung keine signifikant auffälligen Unterschiede festgestellt werden.

3.6.4. Untersuchung der Durchblutungsdifferenz Endometrium FI

3.6.4.1. Pearson- und Spearman-Korrelation Durchblutungsdifferenz Endometrium FI mit Parametern

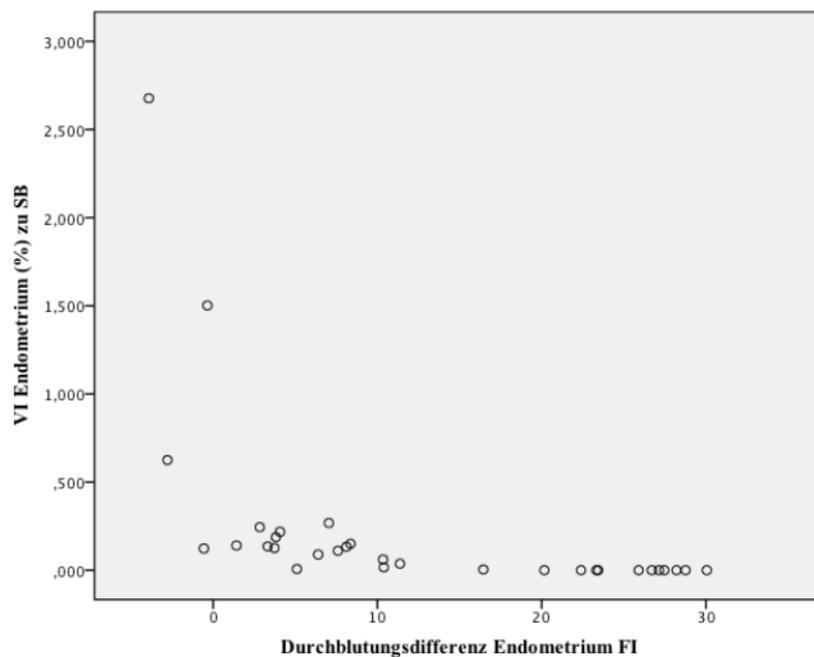
Tabelle 19: Pearson- und Spearman-Korrelation Durchblutungsdifferenz Endometrium FI mit Parametern

	VI Endometrium zu SB	FI Endometrium zu SB	Uterusdicke SB	Östradiol OI	Eizellzahl
Durchblutungsdifferenz FI	-0,894 ² (<0,001)	-0,962 ¹ (<0,001)	-0,402 ¹ (0,025)	0,420 ² (p=0,019)	0,404 ² (0,024)

1=Pearson-Koeffizient
2=Spearman-Koeffizient;
() = P-Wert

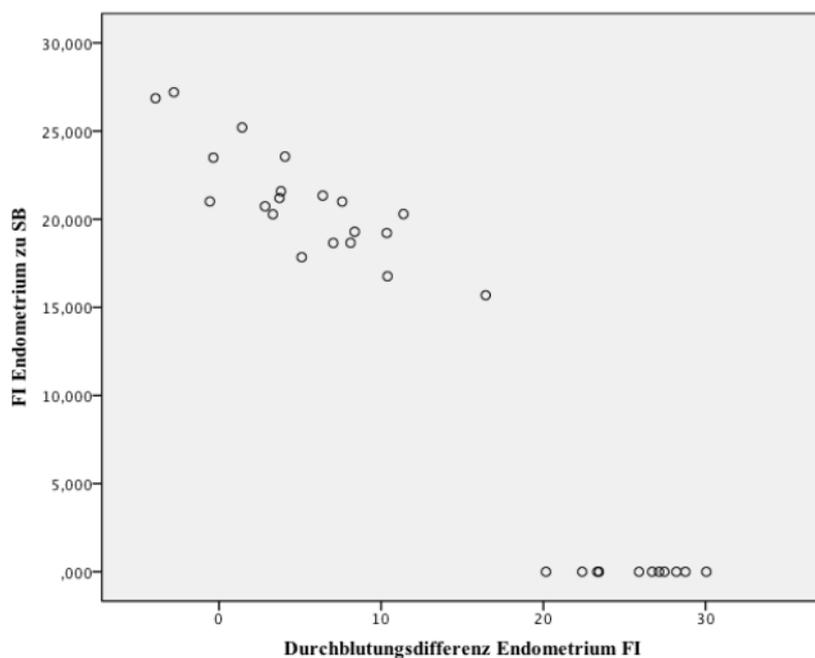
Zur Verdeutlichung der genauen Verteilung und somit Darstellung der Ausreißer, werden an dieser Stelle die Ergebnisse auch in einem Streudiagramm wiedergegeben:

Abbildung 31: Streudiagramm Durchblutungsdifferenz Endometrium FI und VI Endometrium zu SB



Die Abb. 25 stellt die Korrelation von Durchblutungsdifferenz Endometrium FI mit FI Endometrium (%) zum Zeitpunkt SB dar und lässt drei Ausreißer mit VI-Werten zwischen 0,5-3 erkennen.

Abbildung 32: Streudiagramm Durchblutungsdifferenz Endometrium FI und FI Endometrium zu SB



Die Abb. 26 zeigt, dass sich bei einer Durchblutungsdifferenz Endometrium FI von >20 Skalenpunkte nur noch 0-Werte bei FI Endometrium zum Zeitpunkt SB ergeben. Bei Durchblutungsdifferenzwerten von 0-20 scheint eine negative Korrelation im Kollektiv vorzuliegen.

Abbildung 33: Streudiagramm Durchblutungsdifferenz Endometrium FI und Östradiol zu OI

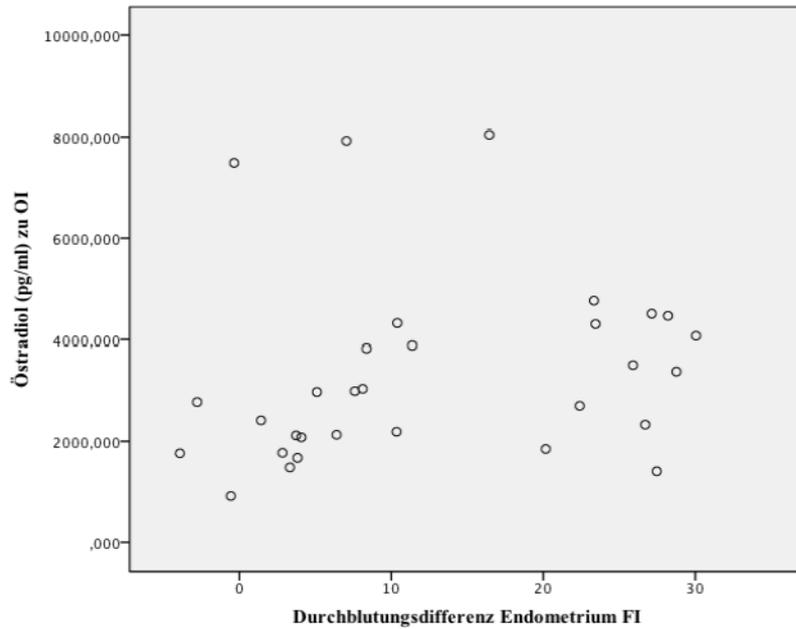
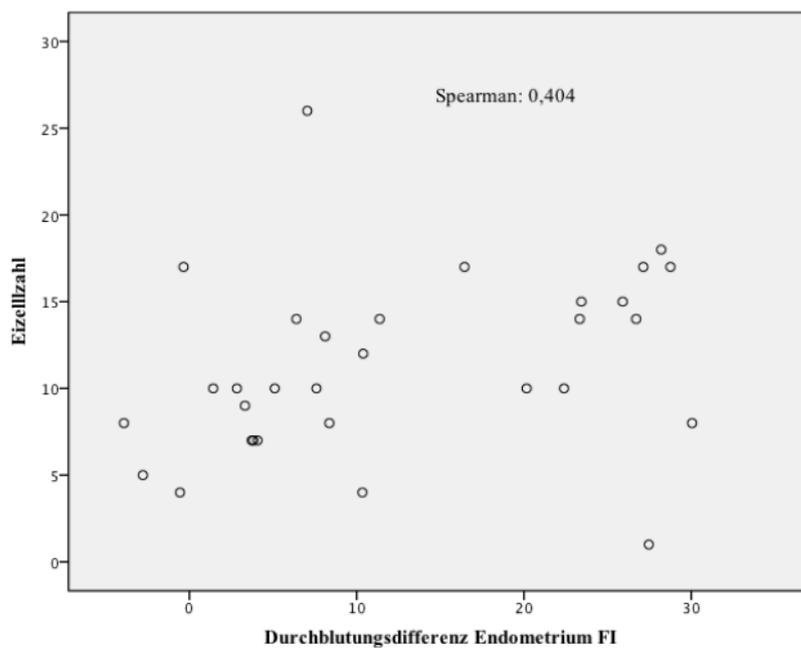


Abb. 27 zeigt drei Ausreißer mit Östradiolwerten zum Zeitpunkt OI von 6000-8000 pg/ml. Bei Betrachtung des restlichen Kollektivs lässt sich nur ein schwacher bis kein linearer Zusammenhang erkennen.

Abbildung 34: Streudiagramm Durchblutungsdifferenz Endometrium FI und Eizellzahl



Die Eizellzahl ist mittelstark, positiv linear mit der Durchblutungsdifferenz FI korreliert (Spearman: 0.404, $p=0.024$). Bei der linearen Regressionsanalyse konnte kein statistisch auffälliger Einfluss der Durchblutungsdifferenz auf die Eizellzahl festgestellt werden.

3.6.4.2. Multiple lineare Regressionsanalyse (Rückwärts) von Durchblutungsdifferenz Endometrium FI

Zur Untersuchung des gemeinsamen linearen Einflusses unterschiedlicher Faktoren auf die Durchblutungsdifferenz Endometrium FI, die bei den vorhergehenden Untersuchungen mittelstark bis stark mit der Durchblutungsdifferenz Endometrium FI korrelierten, wurde betrachtet, wie stark der jeweilige Einfluss einer Variablen unter Adjustierung weiterer potentieller Einflussfaktoren ist:

Tabelle 20: Multiple lineare Regressionsanalyse für die Assoziationen zwischen Durchblutungsdifferenz Endometrium FI und VI Endo SB, FI Endo SB und Uterusdicke SB

Einflussvariable	Regressionskoeffizient B	p-Wert	95%-Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
VI Endo SB	-1,918	0,095	-4,193	0,365
FI Endo SB	-0,962	<0,001	-1,078	-0,845

Die Uterusdicke wurde nach dem Verfahren der Rückwärts-Methode aus dem Modell ausgeschlossen. Es ergab sich, dass allein FI Endometrium zum Zeitpunkt SB im obigen Modell einen signifikant auffälligen Einfluss auf die Durchblutungsdifferenz Endometrium FI hat: Mit einer Zunahme des FI Endometrium von 1 Punktwert, sinkt die Durchblutungsdifferenz im Mittel um 0,962 Punktwerte ab.

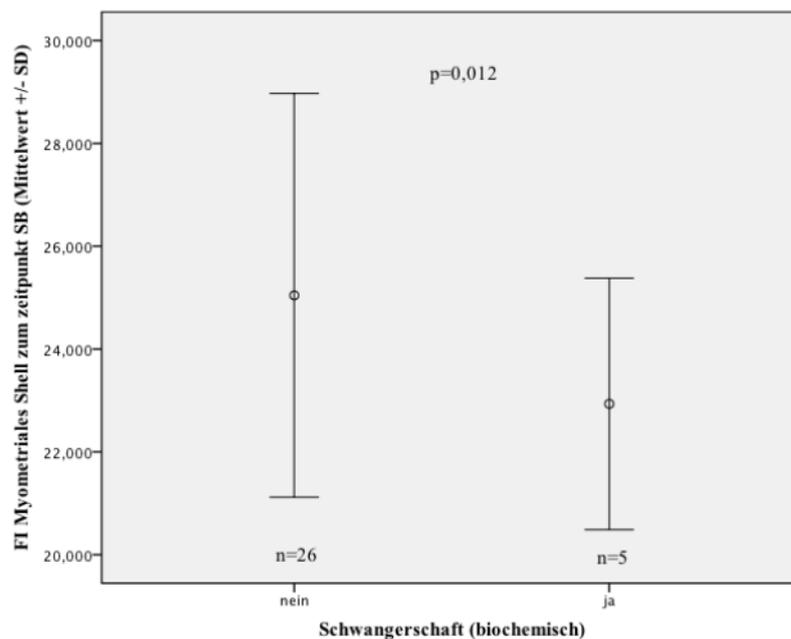
3.7. Biochemische Schwangerschaft

3.7.1. Gruppenvergleich Schwangerschaft (SS) und Keine Schwangerschaft (N-SS)

Tabelle 21: Gruppenvergleich Schwangerschaft und Nicht-Schwangerschaft

Schwangerschaft (biochemisch)	Nein (N-SS)	Ja (SS)	Hypothesentest	p-Wert
Anzahl N (%)	26 (84)	5 (16)		
Myometrium FI zu SB (N=30) Mittelwert (SD)	25,04 (±1,96)	22,93 (±1,22)	T-test	0,012
Basales FSH (mU/ml) (N=31) Mittelwert (SD)	7,07 (±1,55)	9,48 (±1,17)	T-test	0,005

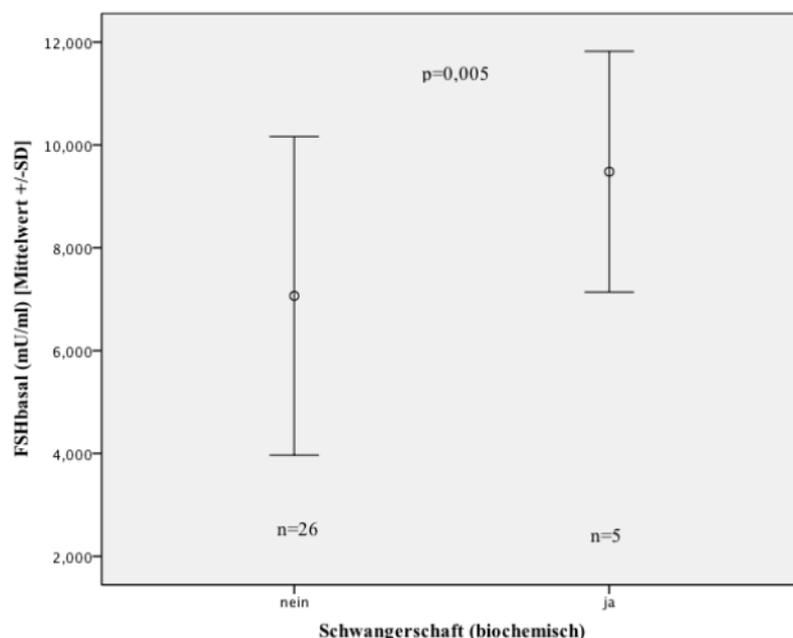
Abbildung 35: Fehlerbalkendiagramm SS/N-SS mit Parameter FI Myometriales Shell zu SB



Patientinnen, die schwanger wurden, hatten einen myometrialen FI Mittelwert von 22,93 (±1,22), wohingegen Nicht-Schwangere einen statistisch auffällig höheren Mittelwert von 25,04 (±1,96), aufwiesen.

Bei der Untersuchung der Durchblutung zu OI konnten keine statistisch auffälligen Unterschiede zwischen der SS- und N-SS-Gruppe festgestellt werden.

Abbildung 36: Fehlerbalkendiagramm SS/ N-SS mit Parameter basales FSH



Die basalen FSH-Werte lagen bei Gruppe N-SS bei 7,07 mU/ml ($\pm 1,55$). Bei den Patientinnen mit eingetretener SS lag der Wert statistisch auffällig höher bei 9,48 mU/ml ($\pm 1,17$) ($p=0,005$).

3.7.2. Binäre logistische Regression (Rückwärts-Selektion) des Schwangerschaftseintritts mit Einflussvariablen FI Myometrium zu SB und basalem FSH

Mi Hilfe der binären logistischen Regression wurde untersucht, welche Variablen adjustiert nach allen anderen Faktoren, einen Einfluss auf das Eintreten einer Schwangerschaft haben. Die beiden im Gruppenvergleich statistisch auffälligen Variablen der univariaten Analyse, wurden in das multiple Modell aufgenommen:

Tabelle 22: Binäre logistische Regression des Schwangerschaftseintritts mit Einflussgröße FSHbasal

Einflussgröße	Regressionskoeffizient B	p-Wert	95%-Konfidenzintervall für EXP(B)	
			Untergrenze	Obergrenze
Basales FSH	1,186	0,017	1,240	8,642

Die Variable FI Myometriales Shell zum Zeitpunkt SB wurde nach dem Verfahren der Rückwärts-Methode aus dem Modell ausgeschlossen. Die Ergebnisse der binären logistischen Regression verdeutlichen, dass basales FSH ein signifikant auffälliger Prädiktor für das Eintreten einer Schwangerschaft darstellt. Pro 1mU/ml des basalen FSH-Wertes steigt die Chance einer Schwangerschaft um den Faktor von OR=3.3 (95% KI 1.2-8.6).

4. Diskussion

Im folgenden Abschnitt werden die vorgestellten Ergebnisse dahingehend untersucht, ob sie die im Rahmen dieser Studie aufgestellten Hypothesen unterstützen oder widerlegen. Des Weiteren sollen weitere besonders relevante Ergebnisse mit den bisherigen Forschungserkenntnissen in Zusammenhang gebracht werden.

4.1. Bewertung der Intra- und Interobserver Variabilität

Die *Intraobserver Variabilität* zum Stimulationsbeginn kann in fast allen Messungen, sowohl bei Längen- als auch Volumenmessungen, als gering betrachtet werden, da die ICCs –bis auf die der Durchblutungsindices- eine sehr gute Übereinstimmung der Messungen beschreiben. Die ICCs von VI, FI und VFI entsprechen nur einer moderaten bis guten Übereinstimmung der Messungen. Eine Erklärung für dieses Phänomen könnten Messungsschwierigkeiten auf Grund des durchschnittlich sehr geringen Volumens des Endometriums zum Zeitpunkt SB sein (Median: 0,48 ml [0,23-0,59 ml]), da zum Zeitpunkt OI bei einem Volumenmittelwert von 4,21 ml ($\pm 1,75$ ml) auch die Messungen der Durchblutungsindices eine sehr gute Übereinstimmung aufweisen. Alle weiteren Messungen zu OI zeigen ebenfalls sehr gute Übereinstimmungen.

Die Untersuchung der *Interobserver Variabilität* weist hingegen stärkere Unterschiede auf. Zum Zeitpunkt SB ergab sich eine sehr gute Übereinstimmung der Uterusdicke zwischen den beiden Messungen der Beobachter. Das Volumen sowie die Indices VI und VFI wiesen jedoch nur eine ausreichende oder gar mangelhafte Übereinstimmung auf. Auffällig ist, dass der FI mit einem ICC von 0,78 als einziger Index sogar eine gute Übereinstimmung ergab. Eine Erklärung hierfür ist schwer zu finden, da alle Indices eigentlich gleichzeitig durch das Programm *4D-View* generiert werden und ihnen somit dieselbe Messung zu Grunde liegt.

Die bereits bei der Intraobserver Variabilität beobachtete Verbesserung der Übereinstimmung zum Zeitpunkt OI spiegelt sich bei der Interobserver Variabilität noch stärker wieder: die Uterusdicke wies eine noch größere Übereinstimmung auf, der ICC des Volumens stieg von 0,24 auf immerhin 0,55 und damit eine moderate Übereinstimmung an und die Durchblutungsindices stimmten sogar sehr gut überein.

Auch hier ist die Ursache vermutlich am ehesten in der besseren Identifizierbarkeit eines stimulierten Endometriums zu finden.

Insgesamt ist die in unserer Studie erreichte Intraobserver Variabilität somit als gering und die Interobserver Variabilität als zwar größer, aber dennoch als akzeptabel zu bewerten.

Während der Untersuchungen der Ultraschallbilder mit *4D-View* konnte bei den Untersuchern eine Lernkurve beobachtet werden, da beide mit dem Programm zuvor noch keine Erfahrung gemacht hatten. Es lässt sich hier die große Bedeutung einer gewissen Routine und Übung erkennen, um eine möglichst hohe Genauigkeit der Messungen zu garantieren.

Die meisten Arbeiten, die ebenfalls die Intra- und Interobserver Variabilität untersuchten, konnten meist über bessere ICC-Werte bei den Volumen- und Durchblutungsmessungen berichten. So zeigten Raine-Fenning et al. 2003 bei Untersuchung von Endometrium, Subendometrium und Ovar mit Hilfe von VOCAL eine sehr hohe Übereinstimmung sowohl in der Intra- als auch der Interobserver Variabilität (61). Bezüglich des Zeitpunktes wurden die Ultraschallaufnahmen jedoch, im Gegensatz zu unserer Messung, an verschiedenen Punkten der reproduktionsmedizinischen Behandlung (Diagnosezyklus, während der Downregulation, während der Stimulation, nach Embryotransfer) gemacht und die Ergebnisse zusammengefasst, was einen direkten Vergleich nicht erlaubt und eventuell auch die besseren Ergebnisse erklären könnte. Es ließ sich keine weitere Arbeit finden, die die Messgenauigkeit zum Zeitpunkt des Stimulationsbeginns isoliert untersuchte, und somit ähnliche Beobachtungen bezüglich der Messbarkeit der Endometriums gemacht hat wie die vorliegende Untersuchung.

4.2. Bewertung des Zeitpunktvergleiches der Uterusmaße und der Durchblutungsindices

Die Ergebnisse zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten sowohl der Uteruslängenmaße (Länge, Breite, Dicke) als auch der Durchblutungsindices (VI, FI, VFI) zu den Zeitpunkten des Stimulationsbeginns und der Ovulationsinduktion. In bisherigen Arbeiten wurde vor allem der normale Zyklus bei gesunden Frauen bezüglich der Entwicklung der Durchblutungsindices untersucht. Dabei konnten Raine-Fenning et al. zeigen, dass die Durchblutung während der Follikelphase zunimmt und seinen Höhepunkt drei Tage vor der Ovulation erreicht (63). Eine weitere Untersuchung zeigte, dass sowohl die endometriale als auch die subendometriale Durchblutung in der Follikelphase zunächst zunimmt, dann zwei Tage nach Follikelruptur zu einem Tiefpunkt gelangt und schließlich während der Lutealphase wieder ansteigt (33).

In unserer Arbeit konnte somit gezeigt werden, dass auch im Verlauf einer Stimulationsbehandlung diese signifikante Durchblutungszunahme des Endometriums zu beobachten ist.

Des Weiteren ließ sich auch bei den Uterusmaßen eine signifikante Zunahme vom Stimulationsbeginn bis zur Ovulationsinduktion beobachten. Auch dies ist am ehesten durch die hormonell bedingte Zunahme der Durchblutung des Uterus zu erklären.

4.3. Diskussion der Hypothesen

4.3.1. Die Uterusanatomie ist abhängig von bestimmten Patientin-internen Faktoren (Alter, BMI, basales FSH).

a) Das Alter

Im Rahmen des Alterungsprozesses kommt es zu einer Zunahme von Uterusveränderungen, wie beispielsweise Adenomyosis (52) oder Myomen (51), welche wiederum die Uterusgröße beeinflussen. Beide Erkrankungen können letztendlich allein histo-pathologisch bestätigt werden, was im Rahmen einer Sterilitätsbehandlung verständlicherweise nicht möglich ist. Es liegt nahe, dass bildgebende Verfahren, wie MRT oder Ultraschall, deshalb für die Diagnostik vermehrt in den Vordergrund rücken.

Negative Effekte durch vergrößerte Uteri auf das Outcome einer reproduktionsmedizinischen Behandlung wurden bislang von verschiedenen Studien beobachtet (14,65). So zeigten Chiang et al., dass Patientinnen mit diffus vergrößerten Uteri eine höhere spontane Fehlgeburtenrate hatten als Patientinnen mit einem nicht pathologischen Uterus.

In der vorliegenden Arbeit sollte ein Fokus jedoch nicht allein auf möglichen Veränderungen der Junctional Zone, als wichtigem Fokus u.a. der Adenomyoseforschung, sondern auf der Untersuchung allgemeiner Größenveränderungen des Uterus unabhängig von der Ätiologie liegen.

Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl zwischen Alter und der Uterusdicke zum Zeitpunkt des Stimulationsbeginns insgesamt, als auch zwischen Alter und VE-Abstand zum Zeitpunkt des Stimulationsbeginns eine mittelstarke, positive Korrelation besteht. Dieser Zusammenhang kann auch wie folgt beschrieben werden: je zusätzlichem Lebensjahr kommt es zu einer Uterusdickenzunahme bzw. VE-Abstands-Zunahme von 0,11 cm bzw. 0,06 cm.

In einer Arbeit von Youm et al. wurde die myometriale Dicke ebenfalls im Rahmen von ART-Behandlungen untersucht (78). Die Messungen wurden jedoch an Ultraschallbildern vom Tag der Ovulationsinduktion, also nach Stimulation

durchgeführt. Sie umfassten den Abstand von Endometrium bis zur Serosa des Uterus und sind somit eher mit der in unserer Studie als VE-Abstand benannten Messung zu vergleichen. Des Weiteren wurde ein in der Studie standardisiert gebrauchtes Verfahren verwendet, bei dem in der longitudinalen Uterusaufsicht an drei verschiedenen Stellen das Myometrium vermessen und anschließend der höchste Wert als maximale Dickenausbreitung definiert wurde. Die Patientinnen wurden daraufhin, nach der ausgemessenen Dicke, in drei Gruppen eingeteilt.

Da der Zeitpunkt der Messungen beider Studien und auch die Dickenvermessung unterschiedlich sind, sind direkte Vergleiche unserer Ergebnisse mit denen von Youm et al. nicht sinnvoll. Trotzdem ist interessant, dass Youm et al. zum Zeitpunkt der Ovulationsinduktion keinen Unterschied in der Altersverteilung in den jeweiligen Dickengruppen allerdings einen statistisch signifikanten negativen Einfluss einer größeren Dicke auf die Implantations-, klinische Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate beobachten konnte.

Trotz ausführlicher Recherche konnten keine weiteren Arbeiten gefunden werden, die sich ausschließlich mit der Untersuchung der Uterusdicke im Rahmen einer Sterilitätsbehandlung befassen. Weitere Studien, die jedoch eine klare Definition des Messprozederes der Uterusdicke zur Verbesserung der Vergleichbarkeit anstreben sollten, wären wünschenswert.

b) Der BMI

Verschiedene Studien beschäftigten sich bereits mit dem Einfluss eines hohen BMIs und Übergewicht auf die Fertilität. So wurde beispielsweise ein höherer Verbrauch an Gonadotropin oder eine Verlängerung der Stimulationsdauer bei hohem BMI der Patientin beobachtet (9,44).

Die in dieser Arbeit untersuchte Hypothese steht im Zusammenhang mit Ergebnissen früherer Studien, die den Zusammenhang zwischen BMI und Uterusgröße bzw. -gewicht untersuchten. So untersuchten Dandolu et al. den Einfluss des BMIs auf Fibroidtumore und Uterusgewicht bei Hysterektomiepräparaten von Patientinnen mit benignen uterinen Veränderungen (16). Dabei ergab sich, dass der BMI statistisch

signifikant mit dem Uterusgewicht korreliert, sowohl bei Patientinnen mit als auch ohne Fibroidtumoren.

Die vorliegende Studie konnte jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Uterusdicke bzw. anderen Uterusmaßen und dem BMI herstellen.

Bei der Untersuchung von Unterschieden zwischen übergewichtigen Patientinnen (BMI $>25 \text{ kg/m}^2$) und Patientinnen mit einem BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ ergaben sich aber zwei statistisch auffällige Beobachtungen:

Die basalen FSH-Werte der übergewichtigen Patientinnen lag deutlich niedriger als die Werte der anderen Patientinnen-Gruppe ($p=0,005$). Dieses Ergebnis widerspricht anderen Arbeiten, die keinen Effekt des BMIs auf die basalen FSH-Werte beobachten konnten (29,45).

Des Weiteren ergab sich ein statistisch auffälliger Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei der Subendometriumdicke zum Zeitpunkt SB ($p=0,013$), wobei der Mittelwert der übergewichtigen Patientinnen höher lag. Ähnliche Beobachtungen konnten in der Literatur nicht gefunden werden. In einer aktuellen Arbeit, die den Effekt des BMIs auf den IVF-Erfolg untersuchte, wurde allein ein signifikanter Unterschied zwischen Endometriumdicke und drei BMI-Gruppen (BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$, $20 \text{ kg/m}^2 < \text{BMI} < 27.9 \text{ kg/m}^2$ und BMI $> 28 \text{ kg/m}^2$) ermittelt (28).

c) Der basale FSH-Spiegel

Der basale FSH-Wert gilt, neben AMH (Anti-Müller-Hormon), Inhibin-B, Antral Follicle Count (AFC) und Östradiol, allgemein als Marker für die ovarielle Reserve (69). Im folgenden Schema sind die im Rahmen des STRA-Workshops 2011 (STRAW = Stages of Reproductive Aging Workshop) aufgezeichneten Veränderungen während des weiblichen Alterungsprozesses zusammengefasst:

Abbildung 37: The Stages of Reproductive Aging Workshop +10 system for reproductive aging women (30)

Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early		Late	
Duration	variable				variable	1-3 years	2 years (1+1)		3-6 years	Remaining lifespan
PRINCIPAL CRITERIA										
Menstrual Cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Subtle changes in Flow/Length	Variable Length Persistent ≥7- day difference in length of consecutive cycles	Interval of amenorrhea of ≥60 days				
SUPPORTIVE CRITERIA										
Endocrine FSH AMH Inhibin B			Low Low	Variable* Low Low	↑ Variable* Low Low	↑ >25 IU/L** Low Low	↑ Variable Low Low	Stabilizes Very Low Very Low		
Antral Follicle Count			Low	Low	Low	Low	Very Low	Very Low		
DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS										
Symptoms						Vasomotor symptoms Likely	Vasomotor symptoms Most Likely		Increasing symptoms of urogenital atrophy	

* Blood draw on cycle days 2-5 † = elevated
 **Approximate expected level based on assays using current international pituitary standard^{47,48}

Die Aussagekraft des basalen FSH-Spiegels bezüglich der noch zu erreichenden Stimulationsfähigkeit wurde in den letzten Jahren allerdings unterschiedlich bewertet. So beschrieben El-Thouky et al. beispielsweise die Beobachtung, dass auch aus reproduktionsmedizinischer Sicht jüngere Frauen, die aber bereits hohe basale FSH Werte aufwiesen, ein schlechteres IVF-Outcome haben als ältere Patientinnen mit niedrigerem basalem FSH (22). Aktuellere Arbeiten stellten trotzdem heraus, dass auch Frauen mit höherem basalem FSH noch die Chance auf eine Schwangerschaft haben, diese aber eingeschränkter sei (2).

Der insgesamt als für die Fertilität nachteilig beschriebene Einfluss eines hohen basalen FSH-Wertes, der sich vor allem während des weiblichen Alterungsprozesses entwickelt, ist jedoch weitgehend anerkannt und in den klinischen Alltag integriert (10).

In unserer Studie konnte kein linearer Zusammenhang zwischen Alter und basalem FSH-Spiegel hergestellt werden (Pearson-Korrelation: 0,226). Ebenfalls ließ sich kein Zusammenhang zwischen der Uterusdicke bzw. -anatomie und dem basalen FSH-Spiegel erkennen.

Es ergab sich jedoch eine schwach lineare Korrelation zwischen dem basalen FSH-Wert und dem Gonadotropinverbrauch bei Stimulation: bei einer Zunahme des basalen FSH-Wertes um 1mU/ml, steigert sich der Gonadotropinverbrauch um rund 363 IE.

Loh et al. hatten in einer Studie bereits 2002 beobachtet, dass es in der Gruppe mit hohem basalem FSH (>20 mU/ml) zu einem signifikant höheren Verbrauch an Gonadotropin im Vergleich zu der als normal (=ohne reproduktionsmedizinische Auffälligkeiten) definierten Gruppe gab (43). Auch Caroppo et al. zeigten, dass Patientinnen mit basalen FSH-Werten ≤ 10 mU/ml einen geringeren Gonadotropinverbrauch haben als Patientinnen mit höheren Werten (12).

Diese Erkenntnisse führten in den letzten Jahren vermehrt zu dem Versuch patientinnen-spezifische Stimulationsprotokolle zu schaffen, die Faktoren wie Alter, basalem FSH, und AMH mit einbeziehen (40).

Im Rahmen der Untersuchung der Durchblutungsindices fiel ein mittelstarker, negativ linearer Zusammenhang zwischen dem Durchblutungsindex FI des Myometrialen Shells zum Zeitpunkt des Stimulationsbeginns mit dem basalen FSH-Wert auf. Bei einer Zunahme von basalem FSH um 1mU/ml, nimmt der FI-Wert um 0,653 Skalenpunkte ab. Dies könnte bedeuten, dass sich bei Patientinnen mit höherem basalem FSH im Rahmen der Downregulation die Durchblutung des Myometriums stärker verringert als bei Patientinnen mit niedrigerem FSH.

Es konnten in der Literatur keine Arbeiten gefunden werden, die den Effekt des basalen FSH-Wertes auf die Downregulierbarkeit einer Patientin untersucht haben.

Es konnte somit an dieser Stelle insgesamt kein Zusammenhang zwischen der Uterusanatomie und basalem FSH gezeigt werden, jedoch dass bei erhöhten basalen FSH-Werten die Stimulationsfähigkeit einer Patientin herabgesetzt war und somit der Gonadotropinverbrauch anstieg.

Die bisher geringe Forschungsarbeit zu diesem Punkt erschwert die weitere Einordnung unserer Ergebnisse. Es wären genauere Untersuchungen bezüglich des Einflusses von basalem FSH auf die Downregulation allgemein (Östradiolspiegel, Endometriumdicke)

sowie die Durchblutungsveränderungen des Myometriums nach Downregulation wünschenswert.

4.3.2. Die Uterusanatomie beeinflusst die Durchblutung von Endo- und Myometrium, den Stimulationserfolg und das Outcome

In der Literatur finden sich nur wenige Studien, die sich mit der Uterusanatomie und ihrem Einfluss auf die reproduktionsmedizinische Behandlung beschäftigen. Der Zusammenhang zwischen der endometrialen Durchblutungsveränderung und der Uterusdicke scheint bisher noch nicht betrachtet worden zu sein. Allein eine Arbeit mit 60 aufgenommenen Patientinnen untersuchte, in wie weit sich die Uterusdicke auf das Outcome einer IVF-ET-Behandlung auswirkt (42). Lesny et al. unternahmen Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Behandlung (d0=Tag des Beginns der Stimulation/nach Downregulation; d8= 8.Tag der Stimulation; dhCG=Ovulationsinduktion) und konnten ein signifikant dickeres Myometrium in der SS-Gruppe zu allen Zeitpunkten ermitteln. Diese Ergebnisse widersprechen wiederum unserer in der Einleitung beschriebenen Annahme, dass ein dickerer Uterus geringere Erfolgchancen bei einer reproduktionsmedizinischen Behandlung hat. Die in der beschriebenen Studie verwendete Messungsweise scheint mit der Unseren weitestgehend vergleichbar zu sein.

Eine weitere Studie konnte im Rahmen einer MRT-Volumenbestimmung des Endometriums und Vergleichs des Myometriums am Tag vor ET einen signifikanten Unterschied bezüglich der Signalintensität des Myometriums zwischen SS- vs. N-SS-Gruppe feststellen (72). Das Volumen oder die Dicke des Myometriums wurden jedoch nicht ermittelt.

Eine im Juli 2013 von Hawkins et al. vorgelegte Arbeit untersuchte mit der Uteruslänge einen weiteren metrischen Parameter in Hinblick auf seinen Einfluss auf das reproduktionsmedizinische Outcome (Eintritt einer Schwangerschaft, Lebendgeburt) während einer IVF-Behandlung (31). Es zeigte sich, dass eine vor Stimulationsbeginn gemessene Uteruslänge <6,0 cm mit einer geringeren Lebendgeburten-Rate einhergeht,

wobei auch Patientinnen mit extrem großen Uteri (>9,0 cm) eine geringere Wahrscheinlichkeit für den Erfolg der IVF-Behandlung hatten. Das Team untersuchte allerdings nicht den Zusammenhang der Uteruslänge und der uterinen Durchblutung.

a) Durchblutungsindices VI, VFI und FI

Der Uterus wird hauptsächlich über die Aa. uterinae versorgt, die aus den Aa. iliacae internae entspringen, dann auf Höhe der Cervix im Mesometrium an den Uterus herantreten. Unter Abgabe zahlreicher Rami heliini ziehen sie weiter bis zum Fundus, wo sie über den Ramus ovaricus mit den Aa. ovaricae (aus Aorta abdominalis) dextra et sinistra Anastomosen bilden. Die Rami heliini versorgen so das Myometrium und Endometrium, wo in der Functionalis die Spiralarterien von besonderer Bedeutung sind. Da somit die Blutversorgung von außen nach innen erfolgt, könnte ein, beispielsweise auf Grund von pathologischen Veränderungen, größerer Uterus, zentral eine geringere Durchblutung aufweisen.

Bei der Untersuchung des Einflusses der Uterusdicke zum Stimulationsbeginn ergab sich zu keinem der drei Durchblutungsindices (VI, VFI, FI) des Endometriums zum Zeitpunkt SB ein linearer Zusammenhang. Auffällig war allein eine zweigipflige Verteilung bei den FI-Werten (Werte um 0 und Werte zwischen 15-27), wobei die Uterusdicke zwischen diesen beiden Gipfeln keinen Unterschied aufwies. Bei den Messungen von VI und VFI konnten drei Ausreißer identifiziert werden.

Bei der Korrelationsanalyse zwischen der Uterusdicke zum Stimulationsbeginn und den Durchblutungsindices des Endometriums zum Zeitpunkt der Ovulationsinduktion konnte ebenfalls kein linearer Zusammenhang dargestellt werden. Auch die Korrelation der Uterusdicke zum Zeitpunkt OI mit den Durchblutungsindices zum Zeitpunkt OI ergab keinen linearen Zusammenhang.

Es konnten keine Einflüsse der Uterusdicke zum Zeitpunkt SB auf das Subendometrium gefunden werden.

Analog dazu ergaben sich bei alleiniger Untersuchung des Einflusses des VE-Abstandes zu SB auf die endometriale Durchblutung (VI, VFI; siehe Abschnitt 3.6.2.) ebenfalls zwei Ausreißer bei den VI- und VFI-Werten, weshalb keine weitere Analyse erfolgte.

Bezüglich der myometrialen Durchblutung ergaben sich keine statistisch auffälligen Zusammenhänge zur Uterusdicke zum Zeitpunkt SB.

Weder die endometriale, subendometriale noch myometriale Durchblutung wurde somit in unserem Kollektiv durch die Uterusdicke beeinflusst, was unserer aufgestellten Hypothese widerspricht.

Wie in der Diskussion der Intra- und Interobserver Variabilität (siehe Abschnitte 4.1.) beschrieben, ergaben sich bei beiden Vergleichen schlechtere Übereinstimmungen der Durchblutungsindices des Endometriums zum Zeitpunkt SB, also bei einem sehr kleinen endometrialen Volumen, als zum Zeitpunkt OI. Die eingeschränkte Messbarkeit des Endometriums zum Zeitpunkt SB bzw. Messfehler könnten Erklärungen für die beschriebenen Ausreißer sein.

Es lässt sich somit die Frage formulieren, ob die Erfassung der Durchblutungsindices zum Zeitpunkt SB bzw. insgesamt bei kleinen Volumina, überhaupt reliabel möglich bzw. sinnvoll ist.

Eine Arbeit von Ng et al. untersuchte die Durchblutungsindices des Endometriums und Subendometriums abhängig vom Volumen der jeweiligen Schicht bei Patientinnen zum Zeitpunkt der Follikelpunktion (55). Dabei ergab sich, dass die endometrialen und subendometriale Durchblutungsindices bei einem Volumen $\leq 2,5$ ml signifikant niedriger waren als bei Patientinnen mit einem größeren Volumen. Dieses Ergebnis lässt, wenn auch nicht direkt mit den oben beschriebenen Messungsschwierigkeiten vergleichbar, zumindest vermuten, dass je kleiner das gemessene Volumen ist, auch die Durchblutung immer geringer wird, was im Rahmen der Downregulation allgemein als Zeichen für eine gute hormonelle Suppression angestrebt wird.

b) Endometriale Durchblutungsdifferenz FI

Die in dieser Arbeit erstmalig verwendete Differenz des endometrialen Durchblutungsindex FI ließ in der Analyse einen schwach bis mittelstark negativen linearen Zusammenhang zur Uterusdicke zum Zeitpunkt des Stimulationsbeginns erkennen (Spearman-Korrelation: -0,402; $p=0,025$). Bei Zunahme der Uterusdicke um 1cm, sinkt die Durchblutungsdifferenz um durchschnittlich 7,17 Punkte ab. Ein dickerer Uterus wies somit tendenziell eine geringere Durchblutungszunahme während der Stimulationsbehandlung auf als ein dünnerer.

Auf Grund der Neueinführung dieses Parameters erweist sich eine weitere Einordnung dieser Ergebnisse als schwierig. Die Zunahme der Endometriumdicke zwischen Schwangeren und Nicht-Schwangeren vom Zeitpunkt des Stimulationsbeginns (SB) bis zur Ovulationsinduktion (OI) bzw. von SB zu Tag 6 nach Stimulationsbeginn und von Tag 6 bis zu OI, wurde 2007 untersucht (47). McWilliam et al. stellten heraus, dass die endometriale Dickenzunahme in der frühen Stimulationsphase (SB zu Tag 6) eine bessere Vorhersagesicherheit für den Eintritt einer Schwangerschaft bietet als die endometriale Dicke zum Zeitpunkt SB oder OI alleine. Auch die Dickenzunahme von SB zu OI war in der Schwangeren-Gruppe tendenziell größer, erreichte aber keine Signifikanz. Diese Arbeit untersuchte somit zwar nicht direkt die Durchblutungsveränderungen im Endometrium, aber mit der Dickenmessung einen Indikator für eine Zunahme der Durchblutung.

Allein die bereits erwähnte Arbeit von Ng et al. von 2009, die die prozentualen Veränderungen der Durchblutungsindizes vom Tag der Ovulationsinduktion bis zum Embryotransfer betrachtete, verfolgte einen unserer Arbeit ähnlichen Ansatz (54). Dabei wurde die prozentuale Veränderung wie folgt berechnet: $(\text{Index zum Zeitpunkt der OI} - \text{Index zum Zeitpunkt des ET}) \times 100 / \text{Index zum Zeitpunkt der OI}$. Es wurde sowohl in der Schwangerschafts- als auch in der Nicht-Schwangerschaftsgruppe bei allen Indizes eine Abnahme festgestellt, wobei es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gab. Beide an dieser Stelle erwähnten Arbeiten untersuchten jedoch nicht den Einfluss der Uterusanatomie auf die Endometriumdicke bzw. die prozentuale Durchblutungszunahme. In Abschnitt 4.3.3 sowie 4.3.4 wird der mögliche

Einfluss der Durchblutungsdifferenz FI auf die reproduktionsmedizinische Behandlung noch weitergehend erörtert.

c) Endometriumvolumen zum Zeitpunkt SB

Die sonographische Bestimmung des Endometriumvolumens zum Zeitpunkt SB kann ähnlich wie die Messung der Endometriumsdicke abschätzen lassen, wie gut die Patientin auf die Downregulation angesprochen hat. In einer Studie aus dem Jahr 2000 ermittelten Yaman et al., dass die Volumenbestimmung eine gleichwertige Einschätzung bietet wie die Messung der Endometriumsdicke (77).

Unsere Ergebnisse zeigten keinen Zusammenhang zwischen Endometriumsvolumen zum Zeitpunkt SB und der Uterusdicke zum Zeitpunkt SB. Es ergab sich allerdings eine mittelstarke, positive Korrelation mit dem VE-Abstand zum Zeitpunkt SB (Spearman: 0,533; $p=0,002$), sodass es laut Regressionsanalyse bei einer Zunahme des VE-Abstandes um 1cm zu einer endometrialen Volumenzunahme um 0,256 ml kam.

Die vorliegenden Ergebnisse könnten somit dahingehend bewertet werden, dass ein größerer VE-Abstand im Zusammenhang mit einer geringeren Ansprechbarkeit auf die hormonelle Downregulation steht. Andererseits könnte die beschriebene Korrelation auch allein durch die normale Relation von VE-Abstand zu Endometriumvolumen erklärbar sein: je größer der Abstand, desto größer auch allgemein das Endometriumvolumen. Es ist somit anzunehmen, dass die in der statistischen Auswertung festgestellte Korrelation eher ein anatomisch-physiologisches Phänomen beschreibt, als dass es einen realen Einfluss des VE-Abstandes auf das Endometriumvolumen gibt.

d) Stimulationserfolg und Outcome

Der Östradiol-Spiegel zum Zeitpunkt der Ovulationsinduktion gilt, neben der sonographischen Analyse von Endometrium und Erfassung der Follikelzahl und -größe, als Marker für eine erfolgreiche Stimulation. In verschiedenen Arbeiten wurde gezeigt, dass „poor responders“, je nach Definition des Östradiollevels mit <75 pg/ml (58) oder

<50 pg/ml (35) am Tag der Ovulationsinduktion, schlechtere Schwangerschaftsraten und höhere Abbruchraten aufwiesen, als Patientinnen mit höheren Werten. Sehr hohe Östradiol-Level („High responder“) scheinen einen positiven Effekt auf das IVF-Outcome zu haben (39,57), bergen aber auch verstärkt das Risiko, dass die Patientin ein Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) entwickelt.

Östradiol steht im Zusammenhang mit den heranreifenden Follikeln, da diese bzw. die Granulosazellen Östradiol bilden: je mehr Follikel, desto höher der Östradiol-Spiegel. Östradiol selbst beeinflusst dann wiederum die Entwicklung des Endometriums und dessen Vorbereitung auf eine mögliche Einnistung. Der Effekt von Östradiol auf das Myometrium wurde bisher vor allem in der Myom-Forschung untersucht, weniger jedoch der Einfluss von Östradiol auf das physiologische myometriale Gewebe und dessen Bedeutung bei einer reproduktionsmedizinischen Behandlung.

Auch in unseren Daten lässt sich dieser Zusammenhang zwischen Östradiolspiegel zum Zeitpunkt OI und der Follikelzahl erkennen: es besteht eine starke lineare Korrelation (Spearman: 0,742; $p < 0,001$). Es besteht jedoch kein linearer Zusammenhang zwischen Östradiolspiegel zum Zeitpunkt OI und der Endometriumsdicke zum Zeitpunkt OI.

Des Weiteren korrelierte der Östradiolspiegel zum Zeitpunkt OI mittelstark negativ linear mit der Uterusdicke zum Zeitpunkt SB (Spearman: -0,453; p -Wert=0,010). Die Follikelzahl korreliert nur noch relativ schwach, negativ linear mit der Uterusdicke zum Zeitpunkt SB (Spearman: -0,395; $p=0,028$), wobei die Eizellzahl mittelstark bis schwach mit der Uterusdicke zum Zeitpunkt SB korrelierte (Pearson: -0,403; $p=0,024$). In der Regressionsanalyse ergab sich, dass bei einer Uterusdicken-Zunahme von 1cm die Eizellzahl um 3,4 abnimmt.

Nimmt man an dieser Stelle somit den Östradiolspiegel nach Stimulation als Indikator für eine gute Stimulierbarkeit, dann hatten in der vorliegenden Arbeit die Patientinnen mit einem dünneren Uterus zum Zeitpunkt SB einen besseren Stimulationserfolg.

Beim Vergleich der Uterusdicke der Patientinnen, bei denen eine biochemische Schwangerschaft (SS) festgestellt wurde, mit den Nicht-Schwangeren (N-SS), gab es keine signifikant auffälligen Unterschiede zwischen den Gruppen.

Somit zeigt sich an dieser Stelle in unserem Kollektiv, dass die Patientinnen mit einer geringeren Uterusdicke tendenziell besser auf die hormonelle Stimulation reagierten (höhere Östradiolspiegel) und sich bei ihnen auch mehr Eizellen gewinnen ließen. Ein direkter Einfluss der Uterusdicke auf das reproduktionsmedizinische Outcome im Sinne einer Schwangerschaft ließ sich nicht erkennen.

In weiteren Studien mit einem größeren Kollektiv sollte der Einfluss der Uterusdicke auf den Stimulationserfolg, besonders auf die gewonnene Eizellzahl, nochmals genauer untersucht werden, um die Stärke der jeweiligen Zusammenhänge zu verifizieren und Zufälle auszuschließen.

e) Uterussymmetrie

Der Uterus wird klassischerweise als birnenförmig beschrieben und kann im weiblichen Becken eine mehr ante- oder retrovertierte Position einnehmen. Pathologische Veränderungen, z.B. Myome, können den gleichmäßigen Aufbau des Uterus verändern, sodass beispielsweise auch die Wandstrukturen des Myometriums in ihrer Dicke variieren. In dieser Arbeit wurde mit Hilfe eines neu-entwickelten Symmetrieindexes (s. 1.3 und 3.5.3.2) untersucht, in wie weit sich Verbreiterungen, beispielsweise der Vorder- und Hinterwand des Uterus im Vergleich auf die Durchblutung der inneren uterinen Segmente auswirken.

Die Untersuchung auf einen möglichen Effekt des Alters auf die Uterussymmetrie, konnte keinen Zusammenhang herstellen. Ebenfalls konnten nicht die vermuteten Unterschiede bezüglich der endometrialen Durchblutung zwischen Patientinnen mit einem dickeren anterioren Myometrium zu denen mit dickerem posterioren Myometrium beobachtet werden.

Im Vergleich der beiden Gruppen ergaben sich allerdings interessante statistisch auffällige Beobachtungen.

Patientinnen mit einem dickeren anterioren Myometrium wiesen einen niedrigeren PI-Wert der rechten A. Uterina ($p=0,044$), sowie niedrigere Progesteronspiegel im Diagnosezyklus ($p=0,046$) auf. Die Östradiolspiegel lagen in dieser Gruppe wiederum

statistisch auffällig höher als bei der Gruppe mit dickerem posterioren Myometrium ($p=0,025$). Der Unterschied der SS-Rate erlangte zwar keine Signifikanz, doch scheint es bemerkenswert, dass alle in unserer Studie erreichten Schwangerschaften in der Gruppe mit größerer anteriorer Myometrium-Dicke eintraten (SS-Rate: 0% vs. 24%, $p=0,092$).

Weitere Untersuchungen zur Ursache für das beschriebene erfolgreichere Outcome bei Patientinnen mit dickerem anteriorem Myometrium könnten von Interesse sein.

Eine mögliche Ursache könnte beispielsweise in der veränderten Lage des Uterus im Pelvis auf Grund eines verlagerten Schwerpunktes des Uterus (eher ante- bzw. retrovertiert) sein. Die Rolle der Uteruslage bei einem erfolgreichen Embryotransfer wird zudem allgemein kontrovers diskutiert. So konnten Egbase et al. bei Untersuchung des Einflusses der Uteruslänge und -position zwar eine höhere Implantations- als auch SS-Rate bei antevertierten Uteri ermitteln, die jedoch nicht statistisch signifikant war (21). Eine weitere Arbeit, die mögliche Einflussfaktoren auf den Embryotransfer anhand eines Uterus-Modells untersuchte, betonte, dass, neben der Lokalisation der Katheterspitze und der Injektionsgeschwindigkeit, auch die Position der Patientin bzw. ihres Uterus, den Erfolg eines Embryotransfers (ET) mitbestimmen (24).

Somit könnte die Weiterverfolgung zweier Punkte interessant sein: einerseits die Klärung des Einflusses der myometrialen Dicke auf die Uterusposition, andererseits deren Einfluss auf einen erfolgreichen Embryotransfer.

4.3.3. Endometriale Durchblutungsdifferenz FI als Maßstab für eine erfolgreiche Stimulation

Wie im vorherigen Abschnitt erläutert gibt es verschiedene Faktoren, die eine Einschätzung des Erfolgs der Stimulation ermöglichen. Neben dem Östradiolspiegel, werden vor allem die Follikelzahl und -größe sowie die Endometriumdicke zur Abschätzung genutzt.

2011 stellte eine Meta-Analyse von 14 Studien die Bedeutung der endometrialen Dicke nochmals heraus und zeigte, dass die durchschnittliche endometriale Dicke am Tag der

Ovulationsauslösung bei Frauen, die im weiteren Verlauf der ART-Behandlung schwanger wurden, signifikant höher war (50).

In der vorliegenden Arbeit sollte überprüft werden, ob sich mit der Bestimmung der Differenz des endometrialen Durchblutungsindex FI möglicherweise ein zusätzlicher Einschätzungsparameter anbieten könnte. Analog zur Zunahme der endometrialen Dicke verbessert sich während der Stimulation allgemein auch die Durchblutung des Endometriums (siehe Abschnitt 4.2.). Wie in Abschnitt 4.3.2. b) beschrieben, wurde die Veränderung der Endometriumdicke während der Stimulation bereits auf ihre Vorhersagemöglichkeiten bezüglich des reproduktionsmedizinischen Outcomes untersucht (47). Es kann angenommen werden, dass der Grad der Durchblutungsveränderung, also die Differenz der Durchblutung zwischen Zeitpunkt SB und OI, ebenfalls den Erfolg der Stimulation besser abschätzen lässt.

Es ergab sich zwischen der endometrialen Durchblutungsdifferenz FI und dem Östradiolspiegel zum Zeitpunkt OI nur ein schwacher bis kein linearer Zusammenhang (Pearson: 0.402; $p=0,019$). Sowohl die Korrelation zwischen endometrialer Durchblutungsdifferenz FI und Endometriumdicke als auch der Follikelzahl ergab keinen linearen Zusammenhang, wohingegen zur Eizellzahl sogar eine mittelstarke, positiv lineare Korrelation bestand (Spearman: 0.404, $p=0.024$).

An Hand dieser Ergebnisse lässt sich unsere Hypothese somit nicht weiter untermauern.

In einem weiteren Schritt der statistischen Untersuchung der Durchblutungsdifferenz FI ließ sich erkennen, dass zwischen dem Ausgangsdurchblutungswert von FI zum Zeitpunkt SB und der Durchblutungszunahme ein Zusammenhang besteht. Die multiple lineare Regressionsanalyse zeigte, dass bei einer Zunahme von FI um 1 Punktwert die Durchblutungsdifferenz im Mittel um 0,962 Punktwerte abnimmt. Dies könnte bedeuten, dass ein höherer endometrialer FI-Ausgangswert, also eine weniger downreguliertes Endometrium, eine geringere zusätzliche Durchblutungszunahme im Verlauf der Stimulation erwarten lässt.

Auf Grund der erstmaligen Verwendung der Durchblutungsdifferenz FI, stehen keine weiteren Studien zum Vergleich unserer Ergebnisse zu Verfügung. Einen weiteren, eindeutigen Indikator zur Abschätzung des Stimulationserfolgs konnten unsere Ergebnisse nicht beitragen, zeigten jedoch, dass eine größere Durchblutungszunahme tendenziell mit einem besseren Stimulationserfolg korreliert. Es bleibt somit zu klären, in wie weit die Durchblutungsdifferenz FI zusätzliche Informationen (neben z.B. dem Östradiolspiegel) über den Stimulationserfolg beitragen kann.

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob die routinemäßige Erfassung der Durchblutungsdifferenz in einem Kinderwunschzentrum im Rahmen der bisherigen technischen Möglichkeiten auf Grund des relativ hohen Zeitaufwandes überhaupt praktikabel wäre bzw. welche technischen Neuerungen der aktuellen Ultraschall-Geräte dazu notwendig wären.

4.3.4. Je größer die Durchblutungszunahme des Endometriums von Stimulationsbeginn (SB) zu Ovulationsinduktion (OI), desto größer ist die Chance für den Eintritt einer Schwangerschaft.

Im Gruppenvergleich der biochemisch schwangeren (SS; n=5) bzw. nicht-schwangeren (N-SS; n=26) Patientinnen, konnte weder ein Unterschied in Bezug auf die endometriale Durchblutung zum Zeitpunkt SB oder OI noch bezüglich der Durchblutungszunahme (Durchblutungsdifferenz FI) von Stimulationsbeginn bis zur Ovulationsinduktion festgestellt werden.

Die bisher diskutierten Ergebnisse zeigen allein die Tendenz, dass eine hohe endometriale Durchblutungsdifferenz FI mit höheren Östradiolspiegeln zum Zeitpunkt OI und mehr gewonnenen Eizellen einhergeht. Eine hohe Anzahl gewonnener Eizellen begünstigt allgemein den reproduktionsmedizinischen Erfolg (48).

Somit scheint in unserem Kollektiv eine größere Durchblutungssteigerung kein Garant für eine eintretende Schwangerschaft zu sein, kann aber wohlmöglich als ein Zeichen für eine gute Vorbereitung des Endometriums auf eine Einnistung gewertet werden. Dies gilt es weiter zu überprüfen.

Allerdings ließen sich im Gruppenvergleich (SS vs. N-SS) zwei statistisch auffällige Unterschiede identifizieren:

Die basalen FSH-Werte der SS-Gruppe waren statistisch auffällig höher als bei der N-SS-Gruppe ($p=0,005$).

Dieses Ergebnis widerspricht auf den ersten Blick der allgemein akzeptierten Lehrmeinung. Die Entwicklung des basalen FSH-Spiegels im Zuge des weiblichen Alterungsprozesses wurde in einem vorherigen Abschnitt bereits beschrieben: mit dem Alter steigt tendenziell auch der basale FSH-Spiegel an. Ebenso wurde gezeigt, dass in unserem Patientinnenkollektiv dieser Zusammenhang nicht bestätigt werden konnte.

Insgesamt wurde ein basaler FSH-Wert von >10 mU/ml in verschiedenen Studien als erhöht gewertet und die Chance auf einen SS-Eintritt in der Gruppe mit niedrigeren Werten als signifikant höher beschrieben (73). So zeigten Kassab et al., dass der vor IVF/ICSI- Behandlung festgestellte basale FSH-Wert negativ mit der klinischen Schwangerschaftsrate nach FET (frozen embryo transfer)-Behandlung korreliert (34). Trotzdem wurde immer wieder dafür plädiert Patientinnen mit erhöhtem basalem FSH nicht von ART-Behandlungen auszuschließen, da auch gerade jüngere Patientinnen mit erhöhtem basalem FSH noch akzeptable Erfolgchancen hätten (3,64).

In unserem Kollektiv lag der Mittelwert von basalem FSH bei den schwangeren Frauen sogar statistisch auffällig höher als der Wert der Nicht-Schwangeren (9,48 mU/ml vs. 7,07 mU/ml). Trotzdem ist zu bemerken, dass auch der Mittelwert der Schwangeren noch unter dem in einigen Studien gewählten Cut-off –Wert (10 mU/ml) lag (2,12).

Das Ergebnis der Regressionsanalyse, laut dem bei einer basalen FSH-Zunahme um 1 mU/ml 1,185 mehr Schwangerschaften entstehen, widerspricht somit ebenfalls der allgemein anerkannten Bewertung von basalem FSH und ist dementsprechend kritisch zu hinterfragen

Angesichts dieser Ergebnisse liegt die Vermutung nahe, dass unser universitäres Patientinnen-Kollektiv das durchschnittliche Patientinnen-Kollektiv eines IVF-Behandlungszentrums eventuell nicht gut widerspiegelt bzw. dass die Ergebnisse als eher zufällig zu bewerten sind.

Der zweite statistisch auffällige Unterschied betrifft den myometrialen FI-Wert zum Zeitpunkt SB. Dessen Mittelwert liegt bei der Gruppe der Schwangeren mit 22,93 niedriger als bei der N-SS-Gruppe mit 25,04 ($p=0,012$). Zum Zeitpunkt des Stimulationsbeginns war die Durchblutung bei den Patientinnen, bei denen nachher eine Schwangerschaft eintrat, niedriger.

Studien, die sich mit der Bestimmung der Durchblutung von Endometrium und Subendometrium, das den Teil des Myometriums, der dem Endometrium anliegt, beschreibt, mit Hilfe von VOCAL™ beschäftigen, legten meist den Fokus auf den Zeitpunkt der Ovulationsinduktion, weshalb direkte Vergleiche unseres Ergebnisses schwierig sind. So stellten Engels et al. in einer Studie fest, dass der subendometriale FI (Subendometriales Shell = 5 mm) zum Zeitpunkt OI bei Patientinnen, die im Rahmen einer IUI-Behandlung schwanger wurden, statistisch höher waren als in der N-SS-Gruppe (23). Ein signifikant höherer FI-Wert des Endometriums zu OI bei Patientinnen, die im Verlauf einer IVF/ICSI-Behandlung schwanger wurden, wurde durch Mercé et al. beschrieben (49).

Die Beobachtung, dass eine Schwangerschaft eher bei Patientinnen eintrat, die zum Zeitpunkt SB eine geringere Durchblutung des Myometriums aufwiesen, könnte zur Formulierung einer neuen, weiter zu untersuchenden Hypothese führen: je besser eine Patientin zu Stimulationsbeginn downreguliert ist, desto geringer die Durchblutung des Uterus inkl. Myometrium und desto größer die Erfolgchancen der Stimulation und somit der reproduktionsmedizinischen Behandlung.

Es wurde bisher noch wenig untersucht, welchen Effekt die Downregulation im Verlauf einer ART-Behandlung allgemein auf die Durchblutung des Uterus und den reproduktionsmedizinischen Erfolg hat. 2000 wurde in einer Arbeit erstmals gezeigt, dass die endometriale Volumenerfassung mit 3D-Ultraschall eine gleichwertige Möglichkeit zur Erfolgsbestimmung der Downregulation bietet wie der 2D-Ultraschall (76). Ebenfalls wurden die Effekte der Downregulation auf die utero-ovarielle Blutversorgung untersucht (15), jedoch anscheinend nicht der Effekt auf die Durchblutungsindices in Endo- oder Myometrium. Das Fehlen dieser Untersuchungen könnte zumindest beim Endometrium damit zusammenhängen, dass, wie auch im

Rahmen unserer Arbeit aufgefallen, die Erfassung der Durchblutungsindices gerade im Zuge der Downregulation technisch häufig nicht mehr möglich ist.

Die hormonelle Downregulation fand, wie allgemein üblich, auch in unserer Studie mit GnRH-Analoga statt. Diese werden zu therapeutischen Zwecken auch bei der Behandlung von Uterusmyomen (Leiomyomata) verwendet. So konnte in einer Arbeit, die den Effekt von GnRH-Analoga auf die PDGF (platelet derived growth factor)-Expression und das uterine Volumen untersuchte, gezeigt werden, dass das uterine Volumen bei behandelten Patientinnen signifikant stärker abnimmt als bei der unbehandelten Kontrollgruppe (19). Bereits 1980 wurden sowohl Endometrium als auch Myometrium und das Gewebe von Myomen auf ihre zytoplasmatische Estrogenrezeptoren-Dichte hin untersucht (74). Dabei ergab sich, dass die Konzentration im Endometrium am signifikant höchsten war. Die Konzentration im Myomgewebe war signifikant größer als im normalen Myometrium. Aus diesen beispielhaften Ergebnissen heraus kann geschlossen werden, dass GnRH-Analoga, durch Absenken des Östradiol-Spiegels, nicht nur einen Effekt auf das Endometrium, sondern auch auf das Myometrium haben. Wie groß dessen Bedeutung im Rahmen einer ART-Behandlung schließlich wirklich ist, sollte in zukünftigen Studien noch weitergehend untersucht werden.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden explorativen Arbeit wurden verschiedene Schwerpunkte gesetzt, um einerseits die Möglichkeiten einer relativ neuen Ultraschall-Technik und ihrer Einsetzbarkeit in der reproduktionsmedizinischen Behandlung weiter zu untersuchen und andererseits möglicherweise neue Forschungsansätze zu formulieren.

Es wurden insgesamt 31 Patientinnen in die Studie integriert. Die erreichte Schwangerschaftsrate ist mit 16% im Patientinnenkollektiv im Vergleich zu durchschnittlich erreichten SS-Raten, die im Rahmen einer Auswertung des deutschen IVF-Registers 2003 ermittelt wurden (z.B. 24,9% bei IVF/ICSI-Behandlung), relativ niedrig (38). Die Ursachen können vielfältig und beispielsweise durch ein Kollektiv mit einem hohen Anteil von Fällen mit schwerer andrologischer Subfertilität bedingt sein. Die relativ begrenzte Patientenzahl könnte möglicherweise verschiedene Widersprüche in unseren Ergebnissen zu allgemein anerkannten Einschätzungen, wie z.B. der Zusammenhang von basalem FSH und Alter sowie der Schwangerschaftsrate, erklären.

Die Ergebnisse zeigten einen Einfluss des Alters auf die Uterusdicke. Basales FSH und BMI standen in keinem Zusammenhang mit der Uterusanatomie. Anders als erwartet, beeinflusste die Uterusanatomie weder die Durchblutung des Endo-, Subendo- noch des Myometriums. Die Uterusanatomie hatte nach unseren Daten keinen Einfluss auf das Outcome (Schwangerschaft). Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Uterusdicke und der Durchblutungsdifferenz FI identifiziert werden. Die Durchblutungsdifferenz korrelierte wiederum mittelstark positiv mit der gewonnenen Eizellzahl. Ebenfalls zeigte sich, dass dickere Uteri schlechter auf die Stimulationsbehandlung ansprachen als dünnere.

Letztendlich können vor allem zwei Punkte hervorgehoben werden und für weitere Studien mit einem größeren Patientinnenkollektiv interessante Ansätze bieten:

Der in dieser Arbeit erstmalig definierte Parameter der Durchblutungsdifferenz des Durchblutungsindex FI zeigte zwar nur eine schwache Korrelation zum

Östradiolspiegel zum Zeitpunkt OI aber eine mittelstarke zur gewonnenen Eizellzahl, welche allgemein als Indikator für eine erfolgreiche Stimulation herangezogen wird. Allerdings ergab sich im Gruppenvergleich N-SS und SS kein Unterschied hinsichtlich der Durchblutungsdifferenz FI.

Die ermittelte Durchblutungsdifferenz zeigt die relative Zunahme, ohne dass die letztendlich absolute Durchblutung berücksichtigt wird. Bei Bestätigung unserer Ergebnisse ließe sich möglicherweise ein neuer Messparameter ermitteln, der, neben Östradiolspiegel zum Zeitpunkt OI, Endometriumdicke und Follikelgröße und –anzahl, den Erfolg der Stimulation besser abschätzen lässt. Folgende Arbeiten könnten weiter untersuchen, wie stark die relative Zunahme sein muss, damit ein Schwangerschaftseintritt wahrscheinlicher wird. Eventuell ließe sich so auch ein Cut-off-Wert definieren, der die minimal notwendige Durchblutungszunahme für eine erfolgreiche Implantation beschreibt.

Zudem wurde aufgezeigt, dass Patientinnen mit einem dickeren Uterus tendenziell schlechter auf die hormonelle Stimulation, erkennbar an einem niedrigeren Östradiolspiegel, ansprachen, als Patientinnen mit schlankem Uterus und bei diesen auch mehr Eizellen gewonnen werden konnten. Folglich sollte hier weitergehend untersucht werden, in wie weit eine Volumen- bzw. Dickenzunahme des gesamten Uterus die erfolgreiche Stimulierbarkeit der Patientin beeinflussen und welcher Zusammenhang möglicherweise besteht. Dabei bleibt noch weiter zu überprüfen, ob eine größere Dicke das eigentliche reproduktionsmedizinische Outcome (Schwangerschaft) negativ beeinflusst, da bereits von einer weiteren Studie das Gegenteil ermittelt wurde (42) und auch in unserer Studie kein direkter Einfluss auf den Eintritt einer Schwangerschaft bestand.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass für die weitere Untersuchungen mit VOCAL™ und 4D-View® zunächst weitergehende Untersuchungen notwendig scheinen, um sowohl für weitere Forschungsansätze als auch für einen in der klinischen Praxis erfolgreichen Einsatz Standards bezüglich Messung (Zeitpunkt, Ablauf etc.) und Bewertung der Durchblutungsindices festzulegen.

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass die konventionell ermittelte Uterusanatomie im Zusammenhang mit dem Outcome einer ART-Behandlung steht und somit deren Vermessung auch in Zeiten von 3D-Messungen weiterhin hilfreich und sinnvoll sein kann. Auch scheint die Ermittlung eines Wertes, der die relative Durchblutungszunahme während der Stimulation widerspiegelt, ein zusätzlicher Vorhersage- bzw. Beurteilungsparameter des Stimulationserfolges zu sein. Dies gilt es in folgenden Studien weiter zu untersuchen.

6. Abkürzungsverzeichnis

AFC	Antral Follicle Count	N-SS	keine Schwangerschaft
AMH	Anti-Müller Hormon		
BMI	Body-Mass-Index	OAT	Oligo-Astheno-
CI	Konfidenzintervall		Teratozoospermie
COH	Controlled Ovarian Hyperstimulation	OHSS	Ovarielles Hyperstimulations
ET	Embryotransfer		Syndrom
FET	Frozen Embryo Transfer	OI	Ovulationsinduktion
FI	Flow Index	P	Wert für Signifikanz
FSH	Follikel Stimulierende Hormon	PI	Pulsatilitäts-Index
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon	PK	Polkörper
HCG	Humanes Choriongonadotropin	PN	Pronukleus
ICC	Intra-Klassen- Korrelationskoeffizient	RI	Resistenz-Index
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion	ROI	Region-of-Interest
IUI	Intrauterine Insemination	SB	Stimulationsbeginn
IVF	In-Vitro-Fertilisation	SD	Standard Deviation
JZ	Junctional Zone	SS	Schwangerschaft
LH	Luteinisierendes Hormon	TESE	Testikuläre Spermien- extraktion
LMP	Länge Mittels Punkten	VE	Vorderrand- Endometrium
M2P	Messung zwischen 2 Punkten	VFI	Vascular-Flow-Index
MG	Mean Greyness	VI	Vaskularisationsindex
MRT	Magnetresonanz Tomographie	VOCAL	Virtual Organ Computer Aided Analysis
N	Number (Anzahl)		

7. Literaturverzeichnis

- (1) German Embryo Protection Act (October 24th, 1990): Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz-ESchG). (1991) *Hum.Reprod.* 6 (4): 605-606
- (2) Abdalla H, Thum MY (2004) An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Hum.Reprod.* 19 (4): 893-898
- (3) Abdalla H, Thum MY (2006) Repeated testing of basal FSH levels has no predictive value for IVF outcome in women with elevated basal FSH. *Hum.Reprod.* 21 (1): 171-174
- (4) Abdallah Y, Naji O, Pexsters A, Stalder C, Sur S, Raine-Fenning N, et al. (2011) Ultrasound assessment of the peri-implantation uterus. *Ultrasound Obstet.Gynecol.*
- (5) Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology (2011) The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum.Reprod.* 26 (6): 1270-1283
- (6) Altman D [Hrsg] (1991) *Practical Statistics For Medical Research.* Chapman&Hall
- (7) Arbeille P, Asquier E, Moxhon E, Magnin M, Pourcelot L, Berger C, et al. (1983) Study of fetal and placental circulation by ultrasound. New technic in the surveillance of pregnancy. *J.Gynecol.Obstet.Biol.Reprod.(Paris)* 12 (8): 851-859
- (8) Bazot M, Cortez A, Darai E, Rouger J, Chopier J, Antoine JM, et al. (2001) Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum.Reprod.* 16 (11): 2427-2433
- (9) Brewer CJ, Balen AH (2010) The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction* 140 (3): 347-364
- (10) Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC (2009) Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr.Rev.* 30 (5): 465-493
- (11) Brosens JJ, de Souza NM, Barker FG (1995) Uterine junctional zone: function and disease. *Lancet* 346 (8974): 558-560
- (12) Caroppo E, Matteo M, Schonauer LM, Vizziello G, Pasquadibisceglie A, Vitti A, et al. (2006) Basal FSH concentration as a predictor of IVF outcome in older women undergoing stimulation with GnRH antagonist. *Reprod.Biomed.Online* 13 (6): 815-820
- (13) Chen SL, Wu FR, Luo C, Chen X, Shi XY, Zheng HY, et al. (2010) Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod.Biol.Endocrinol.* 8: 30
- (14) Chiang CH, Chang MY, Shiau CS, Hou HC, Hsieh TT, Soong YK (1999) Effect of a sonographically diffusely enlarged uterus without distinct uterine masses on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *J.Assist.Reprod.Genet.* 16 (7): 369-372
- (15) Dada T, Salha O, Allgar V, Sharma V (2001) Utero-ovarian blood flow characteristics of pituitary desensitization. *Hum.Reprod.* 16 (8): 1663-1670

- (16) Dandolu V, Singh R, Lidicker J, Harmanli O (2010) BMI and uterine size: is there any relationship? *Int.J.Gynecol.Pathol.* 29 (6): 568-571
- (17) de Vries K, Lyons EA, Ballard G, Levi CS, Lindsay DJ (1990) Contractions of the inner third of the myometrium. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 162 (3): 679-682
- (18) Delorme S, Debus J, Jenderka K (2012) *Sonografie; 105 Tabellen.:* X, 385 S. : zahlr. Ill., graph. Darst.
- (19) Di Lieto A, De Rosa G, De Falco M, Iannotti F, Staibano S, Pollio F, et al. (2002) Relationship between platelet-derived growth factor expression in leiomyomas and uterine volume changes after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Hum.Pathol.* 33 (2): 220-224
- (20) Diedrich K [Hrsg] (1998) *Weibliche Sterilität - Ursachen, Diagnostik und Therapie.* Springer Verlag, Berlin
- (21) Egbase PE, Al-Sharhan M, Grudzinskas JG (2000) Influence of position and length of uterus on implantation and clinical pregnancy rates in IVF and embryo transfer treatment cycles. *Hum.Reprod.* 15 (9): 1943-1946
- (22) El-Toukhy T, Khalaf Y, Hart R, Taylor A, Braude P (2002) Young age does not protect against the adverse effects of reduced ovarian reserve--an eight year study. *Hum.Reprod.* 17 (6): 1519-1524
- (23) Engels V, Sanfrutos L, Perez-Medina T, Alvarez P, Zapardiel I, Bueno B, et al. (2011) Evaluation of endometrial and subendometrial vascularization and endometrial volume by 3-D power Doppler ultrasound and its relationship with age and pregnancy in intrauterine insemination cycles. *Gynecol.Obstet.Invest.* 72 (2): 117-122
- (24) Eytan O, Elad D, Jaffa AJ (2007) Evaluation of the embryo transfer protocol by a laboratory model of the uterus. *Fertil.Steril.* 88 (2): 485-493
- (25) Fanchin R, Righini C, Olivennes F, Taylor S, de Ziegler D, Frydman R (1998) Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum.Reprod.* 13 (7): 1968-1974
- (26) Gonen Y, Casper RF (1990) Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF). *J.In.Vitro.Fert.Embryo.Transf.* 7 (3): 146-152
- (27) Gosling RG, Lo PT, Taylor MG (1991) Interpretation of pulsatility index in feeder arteries to low-impedance vascular beds. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 1 (3): 175-179
- (28) Haghighi Z, Rezaei Z, Es-Haghi Ashtiani S (2012) Effects of women's body mass index on in vitro fertilization success: a retrospective cohort study. *Gynecol.Endocrinol.* 28 (7): 536-539
- (29) Halawaty S, ElKattan E, Azab H, ElGhamry N, Al-Inany H (2010) Effect of obesity on parameters of ovarian reserve in premenopausal women. *J.Obstet.Gynaecol.Can.* 32 (7): 687-690

- (30) Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. (2012) Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil.Steril.* 97 (4): 843-851
- (31) Hawkins LK, Correia KF, Srouji SS, Hornstein MD, Missmer SA (2013) Uterine length and fertility outcomes: a cohort study in the IVF population. *Hum.Reprod.* 28 (11): 3000-3006
- (32) Hofmann D, Hoyer [Hrsg] (2005) *Ultraschall in Pädiatrie und Kinderchirurgie*. Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Auflage. Aufl.
- (33) Jokubkiene L, Sladkevicius P, Rovas L, Valentin L (2006) Assessment of changes in endometrial and subendometrial volume and vascularity during the normal menstrual cycle using three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 27 (6): 672-679
- (34) Kassab A, Sabatini L, Tozer A, Zosmer A, Mostafa M, Al-Shawaf T (2009) The correlation between basal serum follicle-stimulating hormone levels before embryo cryopreservation and the clinical outcome of frozen embryo transfers. *Fertil.Steril.* 92 (4): 1269-1275
- (35) Khalaf Y, Taylor A, Braude P (2000) Low serum estradiol concentrations after five days of controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization are associated with poor outcome. *Fertil.Steril.* 74 (1): 63-66
- (36) Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G (2000) Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging. *Hum.Reprod.* 15 (1): 76-82
- (37) Kupesic S, Kurjak A (1997) The assessment of uterine and ovarian perfusion in infertile patients. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 71 (2): 151-154
- (38) Kupka MS, Dorn C, Richter O, Felberbaum R, van der Ven H (2003) Impact of reproductive history on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome: evidence from the German IVF Registry. *Fertil.Steril.* 80 (3): 508-516
- (39) Kyrou D, Popovic-Todorovic B, Fatemi HM, Bourgain C, Haentjens P, Van Landuyt L, et al. (2009) Does the estradiol level on the day of human chorionic gonadotrophin administration have an impact on pregnancy rates in patients treated with rec-FSH/GnRH antagonist? *Hum.Reprod.* 24 (11): 2902-2909
- (40) La Marca A, Papaleo E, Grisendi V, Argento C, Giulini S, Volpe A (2012) Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles. *BJOG* 119 (10): 1171-1179
- (41) Lee A, Sator M, Kratochwil A, Deutinger J, Vytiska-Binsdorfer E, Bernaschek G (1997) Endometrial volume change during spontaneous menstrual cycles: volumetry by transvaginal three-dimensional ultrasound. *Fertil.Steril.* 68 (5): 831-835
- (42) Lesny P, Killick SR, Tetlow RL, Manton DJ, Robinson J, Maguiness SD (1999) Ultrasound evaluation of the uterine zonal anatomy during in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum.Reprod.* 14 (6): 1593-1598

- (43) Loh S, Wang JX, Matthews CD (2002) The influence of body mass index, basal FSH and age on the response to gonadotrophin stimulation in non-polycystic ovarian syndrome patients. *Hum.Reprod.* 17 (5): 1207-1211
- (44) Loveland JB, McClamrock HD, Malinow AM, Sharara FI (2001) Increased body mass index has a deleterious effect on in vitro fertilization outcome. *J.Assist.Reprod.Genet.* 18 (7): 382-386
- (45) Malhotra N, Bahadur A, Singh N, Kalaivani M, Mittal S (2012) Does obesity compromise ovarian reserve markers? A clinician's perspective. *Arch.Gynecol.Obstet.*
- (46) Martins WP, Raine-Fenning NJ, Leite SP, Ferriani RA, Nastri CO (2011) A standardized measurement technique may improve the reliability of measurements of endometrial thickness and volume. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 38 (1): 107-115
- (47) McWilliams GD, Frattarelli JL (2007) Changes in measured endometrial thickness predict in vitro fertilization success. *Fertil.Steril.* 88 (1): 74-81
- (48) Melie NA, Adeniyi OA, Igbineweka OM, Ajayi RA (2003) Predictive value of the number of oocytes retrieved at ultrasound-directed follicular aspiration with regard to fertilization rates and pregnancy outcome in intracytoplasmic sperm injection treatment cycles. *Fertil.Steril.* 80 (6): 1376-1379
- (49) Merce LT, Barco MJ, Bau S, Troyano J (2008) Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? *Fertil.Steril.* 89 (1): 111-117
- (50) Momeni M, Rahbar MH, Kovanci E (2011) A meta-analysis of the relationship between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization cycles. *J.Hum.Reprod.Sci.* 4 (3): 130-137
- (51) Munro MG (2011) Uterine leiomyomas, current concepts: pathogenesis, impact on reproductive health, and medical, procedural, and surgical management. *Obstet.Gynecol.Clin.North Am.* 38 (4): 703-731
- (52) Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrellos D, Holland T, Jurkovic D (2012) How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Hum.Reprod.* 27 (12): 3432-3439
- (53) Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC (2006) Relationship between uterine blood flow and endometrial and subendometrial blood flows during stimulated and natural cycles. *Fertil.Steril.* 85 (3): 721-727
- (54) Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC (2009) Changes in endometrial and subendometrial blood flow in IVF. *Reprod.Biomed.Online* 18 (2): 269-275
- (55) Ng EH, Yeung WS, Ho PC (2009) Endometrial and subendometrial vascularity are significantly lower in patients with endometrial volume 2.5 ml or less. *Reprod.Biomed.Online* 18 (2): 262-268

- (56) Noyes N, Liu HC, Sultan K, Schattman G, Rosenwaks Z (1995) Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. *Hum.Reprod.* 10 (4): 919-922
- (57) Papageorgiou T, Guibert J, Goffinet F, Patrat C, Fulla Y, Janssens Y, et al. (2002) Percentile curves of serum estradiol levels during controlled ovarian stimulation in 905 cycles stimulated with recombinant FSH show that high estradiol is not detrimental to IVF outcome. *Hum.Reprod.* 17 (11): 2846-2850
- (58) Phelps JY, Levine AS, Hickman TN, Zacur HA, Wallach EE, Hinton EL (1998) Day 4 estradiol levels predict pregnancy success in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF. *Fertil.Steril.* 69 (6): 1015-1019
- (59) Piver P (2005) Uterine factors limiting ART coverage. *J.Gynecol.Obstet.Biol.Reprod.(Paris)* 34 (7 Pt 2): 5S30-5S33
- (60) Raine-Fenning N, Campbell B, Collier J, Brincat M, Johnson I (2002) The reproducibility of endometrial volume acquisition and measurement with the VOCAL-imaging program. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 19 (1): 69-75
- (61) Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson IR (2003) The reliability of virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) for the semiquantification of ovarian, endometrial and subendometrial perfusion. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 22 (6): 633-639
- (62) Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Kendall NR, Clewes JS, Johnson IR (2004) Endometrial and subendometrial perfusion are impaired in women with unexplained subfertility. *Hum.Reprod.* 19 (11): 2605-2614
- (63) Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Kendall NR, Clewes JS, Johnson IR (2004) Quantifying the changes in endometrial vascularity throughout the normal menstrual cycle with three-dimensional power Doppler angiography. *Hum.Reprod.* 19 (2): 330-338
- (64) Sabatini L, Zosmer A, Hennessy EM, Tozer A, Al-Shawaf T (2008) Relevance of basal serum FSH to IVF outcome varies with patient age. *Reprod.Biomed.Online* 17 (1): 10-19
- (65) Sato F, Miyake H, Nishi M, Kudo R (2000) Fertility and uterine size among Asian women undergoing hysterectomy for leiomyomas. *Int.J.Fertil.Womens Med.* 45 (1): 34-37
- (66) Schmidt W, Kurjak A [Hrsg] (2001) Farbdopplersonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe: 90 Tabellen. Thieme, Stuttgart, 1. Auflage. Aufl.
- (67) Sher G, Herbert C, Maassarani G, Jacobs MH (1991) Assessment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Hum.Reprod.* 6 (2): 232-237
- (68) Steck T (2001) Praxis der Fortpflanzungsmedizin; mit 271 Tabellen.: XII, 356 S. : Ill., graph. Darst.
- (69) Sun W, Stegmann BJ, Henne M, Catherino WH, Segars JH (2008) A new approach to ovarian reserve testing. *Fertil.Steril.* 90 (6): 2196-2202

- (70) Tan SL, Zaidi J, Campbell S, Doyle P, Collins W (1996) Blood flow changes in the ovarian and uterine arteries during the normal menstrual cycle. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 175 (3 Pt 1): 625-631
- (71) Tocci A, Greco E, Ubaldi FM (2008) Adenomyosis and 'endometrial-subendometrial myometrium unit disruption disease' are two different entities. *Reprod.Biomed.Online* 17 (2): 281-291
- (72) Turnbull LW, Rice CF, Horsman A, Robinson J, Killick SR (1994) Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound of the uterus prior to embryo transfer. *Hum.Reprod.* 9 (12): 2438-2443
- (73) van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PM, Repping S, van der Veen F (2010) Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum.Reprod.Update* 16 (6): 577-589
- (74) Wilson EA, Yang F, Rees ED (1980) Estradiol and progesterone binding in uterine leiomyomata and in normal uterine tissues. *Obstet.Gynecol.* 55 (1): 20-24
- (75) World Health Organization G (1995) WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series Bd 854
- (76) Yaman C, Ebner T, Sommergruber M, Hartl J, Polz W, Tews G (2000) Three-dimensional endometrial volume estimation as a predictor of pituitary down-regulation in an IVF-embryo transfer programme. *Hum.Reprod.* 15 (8): 1698-1702
- (77) Yaman C, Jesacher K, Polz W (2003) Accuracy of three-dimensional transvaginal ultrasound in uterus volume measurements; comparison with two-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med.Biol.* 29 (12): 1681-1684
- (78) Youm HS, Choi YS, Han HD (2011) In vitro fertilization and embryo transfer outcomes in relation to myometrial thickness. *J.Assist.Reprod.Genet.* 28 (11): 1135-1140

8. Danksagung

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Andreas Schüiring und Dr. med. Ralf Schmitz für die Bereitstellung des Dissertationsthemas und die Begleitung und Beratung während der Erstellung meiner Doktorarbeit.

Ebenso möchte ich mich beim Team des Kinderwunschzentrums der Universitätsklinik und Dr. rer. nat. Verena Nordhoff für die Unterstützung und Erläuterungen während der Datenauswertung und –akquirierung bedanken.

Mein Dank gilt ebenfalls Frau Dipl.-Biomath. Susanne Amler für ihre geduldige Begleitung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

Zuletzt, aber darum nicht weniger herzlich, möchte ich mich bei meinem Mann Jens, Elke Burow, meinen Eltern und meinem Bruder bedanken, die mir jederzeit mit gutem Rat und viel Humor beiseite gestanden haben.

9. LEBENSLAUF

