

Universitätsklinik Ulm
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Leiter: Prof. Dr. Wolfgang Janni

Endometrial Scratching vor künstlicher Befruchtung
Einfluss auf Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Universität Ulm

Paolina Katharina Mrosk

München

2020

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Katharina Hancke

2. Berichterstatter: PD Dr. Thomas Martini

Tag der Promotion: 15.04.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Unerfüllter Kinderwunsch	1
1.2 Methoden der assistierten Reproduktion	1
1.3 Kryokonservierung	3
1.4 Implantation der Blastozyste in das Endometrium	4
1.5 Endometrial Scratching	5
1.6 Fragestellung	6
2 Material und Methoden	7
2.1 Datenerhebung	7
2.2 Patientenkollektiv mit Ein- und Ausschlusskriterien	7
2.3 Stimulationsprotokolle	8
2.4 Durchführung des Endometrial Scratchings	9
2.5 Intralipid-Therapie	9
2.6 Statistische Analysen	9
3 Ergebnisse	11
3.1 Allgemeine Deskription der Daten	11
3.2 Transfer der befruchteten Eizellen	13
3.3 Vergleich der Schwangerschaftsraten	15
3.4 Vergleich der Lebendgeburtsraten	16
3.5 Schwangerschaftsraten nach vorangegangenen erfolglosen Transfers	18
3.6 Befunde der histologischen Untersuchung	23
4 Diskussion	26
4.1 Patientenkollektiv	26
4.2 Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten mit und ohne ES bei einer künstlichen Befruchtung	26

4.3	Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten mit und ohne ES bei einem Transfer im Kryo-Zyklus.....	27
4.4	Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten mit und ohne ES nach erfolglosen Transfers in der Vorgeschichte	28
4.5	Einfluss einer spezifischen Therapie nach ES	28
4.6	Stärken und Schwächen unserer Untersuchung.....	29
5	Zusammenfassung	31
6	Literaturverzeichnis	32
	Danksagung	37
	Lebenslauf	38

Abkürzungsverzeichnis

AMH	Anti-Müller-Hormon
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ES	Endometrial Scratching
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
hCG	humanes Chorion-Gonadotropin
HE	Hämatoxylin-Eosin
Kryo	Kryokonservierung
LH	Luteinisierendes Hormon
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	In Vitro Fertilisation
n	Patientinnenanzahl
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
RCT	Randomisierte Kontrollierte Studie
SD	Standardabweichung

1 Einleitung

1.1 Unerfüllter Kinderwunsch

1.1.1 Definition

Unerfüllter Kinderwunsch ist ein weit verbreitetes und vor allem emotional belastendes Phänomen. Laut der Weltgesundheitsorganisation spricht man von unerfülltem Kinderwunsch, wenn bei regelmäßigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr über 12 Monate keine Konzeption stattfindet. Schätzungen zufolge sind weltweit etwa 10% der Paare, mit Frauen im gebärfähigen Alter, davon betroffen, das entspricht etwa 50 bis 80 Millionen Menschen ("WHO | Gender and Genetics," 2019).

1.1.2 Ursachen

Unerfüllter Kinderwunsch geht in 40% der Fälle aus männlicher Infertilität, in 40% der Fälle aus weiblicher Infertilität und in den restlichen 20% aus männlicher und weiblicher Infertilität oder aus idiopathischer Infertilität hervor. Idiopathische Unfruchtbarkeit bedeutet, dass mit den aktuell verfügbaren diagnostischen Methoden keine Ursache für die Infertilität ermittelt werden kann (Ludwig, 2007).

Häufige Ursachen von männlicher Infertilität sind endokrine Störungen, Varikozelen, Infektionen des Genitaltrakts, genetische Veränderungen, aber auch idiopathische Infertilität. Bei männlicher Unfruchtbarkeit sind die Spermienqualität und Spermienquantität beeinträchtigt (Razavi et al., 2017).

Weibliche Infertilität hat verschiedene Ursachen, wie Alter, anatomische Veränderungen von Uterus und/oder Eileitern, endokrine oder genetische Veränderungen, eine ovarielle Insuffizienz, eine Endometriose oder auch die idiopathische Infertilität (Karki et al., 2016; Sabarre et al., 2013). Weitere Ursachen für eine eingeschränkte weibliche Fertilität sind Schwierigkeiten bei der Einnistung des Embryos in das Endometrium. Die Implantation kann durch Myome, genetische Disposition zu Thrombophilie, niedrige Progesteron-Werte bei Gelbkörperinsuffizienz oder lokale und systemische Immunreaktionen behindert werden (Keck, 2014; Seshadri and Sunkara, 2014).

1.2 Methoden der assistierten Reproduktion

Es gibt heutzutage zwei etablierte Varianten der künstlichen Befruchtung, die in-vitro-Fertilisations- (IVF) und die intrazytoplasmatische Spermieninjektions (ICSI) -Methode. Die IVF-Methode wurde von Patrick Steptoe und Robert Edwards entwickelt und 1978 das

erste Mal erfolgreich angewendet. 2010 erhielten die beiden Wissenschaftler für ihre Errungenschaft den Nobelpreis. Die ICSI-Methode wurde 1992 von Prof. van Steirteghem und Prof. Devroey entwickelt (Keck, 2014) Weltweit wurden inzwischen mehr als 6,5 Millionen Kinder nach IVF- oder ICSI-Behandlungen geboren. In Deutschland wurden im Zeitraum von 1997 bis 2016 über 275 Tausend Kinder nach IVF- oder ICSI-Behandlungen geboren. 2016 lagen die Schwangerschaftsraten in Deutschland pro Transfer nach einem IVF- oder ICSI-Zyklus bei 33% (Deutsches IVF Register, 2019).

Beide Therapieoptionen gehen in der Regel mit einer medikamentös induzierten, ovariellen Stimulation einher. Die hormonelle Stimulation, im Vorfeld einer IVF- oder ICSI-Therapie, erfolgt über die Gabe von Gonadotropinen. Diese Hormone stimulieren physiologisch die Follikelrekrutierung und Follikelreifung im Ovar (Farquhar et al., 2017). Im Rahmen der ovariellen Stimulation werden supraphysiologische Dosen verwendet, sodass mehr als ein Follikel rekrutiert wird. Dadurch können ebenfalls durch die Stimulation ausgelöste supraphysiologische Östrogenwerte über Feedback-Mechanismen zu einem Anstieg des luteinisierenden Hormons (LH) und damit zu einem vorzeitigen Eisprung führen. Um diesem Risiko entgegenzuwirken verwendet man zusätzlich Gonadotropin Releasing Hormon-Analoga oder -Antagonisten, diese verhindern die Ausschüttung von Gonadotropinen in der Hypophyse und somit die Ovulation (Keck, 2014, p. 256).

Man unterscheidet GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten. GnRH-Agonisten binden an GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse und desensibilisieren diese (Cota et al., 2012). Zuerst wird die Gonadotropin-Freisetzung stimuliert, im Anschluss verringert sich die Zahl der GnRH-Rezeptoren durch einen negativen Feedback-Mechanismus (Farquhar et al., 2017). Daher kommt es zunächst zu einem sogenannten Flare-up-Mechanismus und nach ca. 7 Tagen zu einer reversiblen Hemmung der Gonadotropin-Freisetzung.

GnRH-Antagonisten binden an den GnRH-Rezeptor und bewirken direkt eine kompetitive Hemmung des Rezeptors in der Hypophyse. Somit erfolgt eine sofort einsetzende, reversible Unterdrückung der endogenen Gonadotropin-Freisetzung (Cota et al., 2012).

Sowohl bei der IVF-, als auch bei der ICSI-Methode, folgt auf die hormonelle Stimulation eine operative Punktion der Follikel im Ovar (Sunderam et al., 2017). Diese Punktion erfolgt transvaginal und ultraschallgesteuert. Die Eizellen werden mit den umgebenden Granulosazellen, mithilfe einer Vakuumpumpe aspiriert (Campbell, 2013; Ludwig, 2007). Eine Anzahl von 5 bis 10 gewonnenen Eizellen hat sich bei einer IVF- oder ICSI-

Behandlung als vorteilhaft erwiesen, um letztendlich 1 bis 2 befruchtete Eizellen in den Uterus der Frau zu übertragen. Dies lässt sich damit erklären, dass nicht alle punktierten Follikel reife Eizellen enthalten und die Fertilisierungsrate reifer Eizellen weniger als hundert Prozent beträgt (Keck, 2014).

Die IVF-Methode ist bei Frauen mit funktioneller Einschränkung der Eileiter, Subfertilität des Mannes oder erfolgloser vorangegangener Kinderwunsch-Behandlung indiziert. Dabei wird die gewonnene Eizelle, in einer Petrischale, mit den Spermien in Kontakt gebracht. Die erfolgreich befruchtete Eizelle wird daraufhin in einem Brutschrank drei bis fünf Tage kultiviert. Darauffolgend wird der Embryo in den Uterus der Frau transferiert (Health Quality Ontario, 2006).

Bei dem ICSI-Verfahren wird ein einzelnes Spermium, mit einer feinen Nadel, in das Zytoplasma der gewonnenen Eizelle injiziert. Dieses Verfahren ermöglicht auch bei einer sehr geringen Anzahl von vitalen Spermien eine Befruchtung der Eizelle (pmhdev, 2015). Bevor das Spermium injiziert werden kann, müssen die Cumuluszellen, welche die Eizelle umgeben, unter dem Mikroskop abpräpariert werden (Keck, 2014). Die Kultivierung und der anschließende Transfer des Embryos erfolgt wie bei der IVF-Methode (Glujovsky et al., 2016).

1.3 Kryokonservierung

Die Kryokonservierung ermöglicht die Aufbewahrung von befruchteten Eizellen, wenn mehr Eizellen im Rahmen eines IVF- oder ICSI-Zyklus befruchtet wurden, als transferiert werden sollen. Die Konservierung findet üblicherweise im Pronukleus-Stadium statt, somit direkt vor dem Übergang der befruchteten Oozyte in das Embryonalstadium (Keck, 2014). 2017 lag die Schwangerschaftsrate in Deutschland bei einem Transfer einer aufgetauten kryokonservierten befruchteten Eizelle bei 26,2% pro Transfer (Deutsches IVF Register, 2019).

Nach der Vorbereitung der Pronukleus-Zellen in einem kryoprotektivem Medium, werden die befruchteten Eizellen in sogenannten Straws bei -196° Celsius in flüssigem Stickstoff eingefroren. Bei diesen niedrigen Temperaturen treten die Zellen in einen funktionsruhenden Zustand ein, in diesem sie theoretisch unbegrenzt lange verwahrt werden können. Dennoch gibt es Hinweise in der Literatur, dass eine Lagerung der Pronukleus-Zellen über einen Zeitraum länger als zehn Jahre mit einer potenziellen Schädigung der Zellen einhergeht. Für die optimale Kryokonservierung scheinen in erster Linie die Temperaturunterschiede beim Einfrieren und Auftauen der Zellen relevant zu

sein. Das graduelle Verfahren, beim Einfrieren und Auftauen, ermöglicht eine genaue Definition und zeitliche Begrenzung dieser Temperaturunterschiede im Rahmen des Kryokonservierungsverfahren. (Keck, 2014)

Für den Transfer der aufgetauten Zelle im Pronukleus-Stadium kann die Gebärmutter Schleimhaut, unter anderem mithilfe einer hormonellen Substitution, vorbereitet werden. Ab Beginn des Zyklus, in dem der Transfer stattfinden soll, erfolgt eine regelmäßige Östrogen-Gabe, die das Endometrium stimuliert. Die hormonell induzierte Sekretionsphase der Gebärmutter Schleimhaut wird, mithilfe sonographischer Kontrollen, überwacht. Am 10. bis 12. Tag des Zyklus wird, durch die ergänzende Substitution von Progesteron, die Dezidualisierung des Endometriums induziert. Der Transfer der befruchteten Eizelle kann nach 2- bis 4-tägiger Progesteron-Gabe durchgeführt werden (Keck, 2014). Alternativ kann der Transfer in dem spontanen Menstruationszyklus stattfinden, in der Regel zwischen 2 und 5 Tagen nach der Ovulation.

1.4 Implantation der Blastozyste in das Endometrium

Die befruchtete Eizelle nistet sich im natürlichen Zyklus nach circa 6 Tagen im Blastozysten-Stadium in die Gebärmutter Schleimhaut ein. Dies geschieht physiologisch zum Höhepunkt der endometrialen Sekretionsphase, sodass die Gebärmutter Schleimhaut optimal auf die Nidation vorbereitet ist. Nachdem die Blastozyste aus der Zona pellucida geschlüpft ist, tritt sie in Kontakt mit dem Endometrium. Die Trophoblasten-Schicht fusioniert mit der Gebärmutter Schleimhaut und wandelt sich zum Synzytiotrophoblasten um. Der Synzytiotrophoblast baut das Endometrium-Epithel enzymatisch ab, sodass die Blastozyste, über Diffusion, Zugang zu den Nährstoffen der Dezidua erhält. Die Ausbildung von Blutgefäßen im Embryo- und Trophoblasten sichert die Versorgung bei dem wachstumsbedingtem Anstieg der Diffusionsstrecken (Kurtz et al., 2014).

Der Gelbkörper bleibt durch den Einfluss von humanem Chorion-Gonadotropin (hCG) aus dem Synzytiotrophoblasten, als Corpus luteum gravidarum, erhalten. Eine ausreichende Progesteron-Produktion ist Voraussetzung für die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft, da es die Abstoßung des Endometriums und der implantierten Blastozyste verhindert. Im ersten Trimenon produziert das Corpus luteum gravidarum den Großteil des benötigten Progesterons, ab dem zweiten Trimenon ist die Plazenta in der Lage ausreichend Progesteron zu bilden (Kurtz et al., 2014).

Die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Implantation des Embryos beträgt nur etwa 30% (Coughlan et al., 2014). Der Erfolg der Implantation der Blastozyste ist abhängig von

vielen Faktoren, wie Zytokinen und Wachstumsfaktoren, welche die Kommunikation zwischen Embryo und Endometrium ermöglichen (Ko and Ng, 2016). Ein weiterer Einflussfaktor ist die Dezidualisierung der Stromazellen, die die Einwanderung des Trophoblasten regulieren (Coughlan et al., 2014).

Die Fähigkeit der Gebärmutter Schleimhaut den Embryo aufzunehmen kann durch eine zusätzliche Gabe von Progesteron gesteigert werden, aber aufgrund der Abhängigkeit von weiteren Faktoren nie 100% erreichen. (Keck, 2014). Um die Rezeptivität des Endometriums und somit die erfolgreiche Implantation der Blastozyste zu erhöhen, versucht man die Dezidualisierung und Kommunikation zwischen Endometrium und Embryo zu beeinflussen. Aus diesen Überlegungen ist das Verfahren des Endometrial Scratchings entstanden.

1.5 Endometrial Scratching

Unter dem Begriff Endometrial Scratching versteht man eine absichtliche Schädigung der Gebärmutter Schleimhaut (Nastri et al., 2013). Mithilfe eines Biopsie-Katheters aus Plastik wird Schleimhautgewebe aspiriert und somit die Integrität des Endometriums gestört (Senocak et al., 2017; van Hoogenhuijze et al., 2017). Das lokale mechanische Trauma soll die Aufnahmebereitschaft des Endometriums verbessern, sodass die Adhäsion und Implantation des Embryos erleichtert wird (Senocak et al., 2017).

Der erste Hinweis, auf eine mögliche Verbesserung der Schwangerschaftsraten in IVF-Zyklen, durch wiederholte Verletzungen des Endometriums, stammt aus einer prospektiven randomisierten, kontrollierten Studie von Barash et al. aus dem Jahre 2003. Sie konnten eine Verdopplung der Inzidenz erfolgreicher Schwangerschaften bei Patientinnen mit mindestens einem vorangegangenen, erfolglosem IVF-Zyklus nachweisen (Ko and Ng, 2016).

Verschiedene Hypothesen zur Wirkungsweise des Endometrial Scratching werden diskutiert, doch der genaue Mechanismus ist noch immer nicht bekannt. Möglicherweise induziert die Schädigung der Gebärmutter Schleimhaut die Dezidualisierung im folgenden Zyklus (Nastri et al., 2013). Diese Überlegung entstand bereits 1907, als L. Loeb von einer, durch Verletzungen der Gebärmutter Schleimhaut induzierten, raschen Proliferation der Deziduazellen im Uterus von Meerschweinchen, berichtete (Ko and Ng, 2016).

Ein weiterer Ansatz ist der signifikante Anstieg der Sekretion von Zytokinen, Interleukinen, Wachstumsfaktoren, Makrophagen und dendritischen Zellen und die damit

verbundene potenzielle Erleichterung der Einnistung für den Embryo. Das Endometrial Scratching könnte ebenfalls für eine bessere Synchronisierung zwischen der Gebärmutter Schleimhaut und dem transferierten Embryo verantwortlich sein (Nastri et al., 2013).

Die Aussagekraft der bisher erfolgten wissenschaftlichen Untersuchungen ist limitiert, da die Studiendaten sehr heterogen sind. Diese Heterogenität ist durch die unterschiedlichen Studiendesigns, die verschiedenen Zeitpunkte und Häufigkeiten des Endometrial Scratchings im weiblichen Zyklus, sowie die unterschiedlichen Methoden zu erklären (Ko and Ng, 2016).

1.6 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss des Endometrial Scratchings auf die Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten, im Rahmen einer IVF- oder ICSI-Therapie, untersucht werden. Anhand einer unizentrischen, retrospektiven Analyse sollen die Schwangerschaftsraten in den einzelnen Therapiezyklen von Patientinnen mit und ohne Endometrial Scratching verglichen werden.

- Primäre Fragestellung:

Wie unterscheiden sich die Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten von Patientinnen mit Endometrial Scratching und Patientinnen ohne Endometrial Scratching?

- Sekundäre Fragestellungen:

- Gibt es einen Unterschied der Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten nach einem Transfer von Embryonen aus einem unmittelbar durchgeführten IVF/ICSI-Zyklus bei Frauen mit und ohne Endometrial Scratching?
- Gibt es einen Unterschied in den Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten nach einem Transfer von kryokonservierten und wieder aufgetauten Eizellen bei Frauen mit und ohne Endometrial Scratching?
- Unterscheiden sich die Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten bei Frauen mit mindestens einem erfolglosen Transfer in der Vorgeschichte bei Patientinnen mit Endometrial Scratching und Patientinnen ohne Endometrial Scratching?
- Gibt es eine Verbesserung der Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten durch den diagnostischen Wert des Endometrium Scratchings und der darauffolgenden Therapie?

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer retrospektiven Analyse sämtlicher IVF-, ICSI-Behandlungen, inklusive Kryokonservierungs (Kryo) -Zyklen, im Zeitraum vom 01.01.2014 bis 30.05.2017 im Kinderwunschzentrum Ulm in der Einsteinstraße. Die Daten der Patientinnen wurden über das praxisinterne Dokumentationsprogramm MediTex erfasst und in eine Excel-Tabelle übertragen. Fehlende Angaben zu vorangegangenen IVF- und ICSI-Zyklen, dem Wert des Anti-Müller-Hormons (AMH), Vorerkrankungen, Ergebnis und Zeitpunkt eines eventuell durchgeführten Endometrial Scratchings und den folgenden Therapien wurden, mithilfe des zweiten praxisinternen Dokumentationsprogramms M1, in die Excel-Tabelle nachgetragen.

Die retrospektive Analyse der erhobenen Daten wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg unter dem internen Aktenzeichen B-F-2017-129 genehmigt.

2.2 Patientenkollektiv mit Ein- und Ausschlusskriterien

Insgesamt wurden die Daten von 1673 Patientinnen im Kinderwunschzentrum Ulm erhoben.

Einschlusskriterien waren alle Patientinnen, die im angegebenen Zeitraum eine künstliche Befruchtung durchgeführt haben.

Als Ausschlusskriterien wurden Mehrlingsschwangerschaften und fehlende Informationen über potenziell durchgeführte Endometrial Scratchings definiert.

Nach Sortierung des Patientenkollektivs nach Ein- und Ausschlusskriterien konnten 1363 Patientinnen in die Analyse eingeschlossen werden. Die eingeschlossenen Patientinnen wurden in eine Fallgruppe mit Endometrial Scratching (ES) und eine Kontrollgruppe ohne ES eingeteilt.

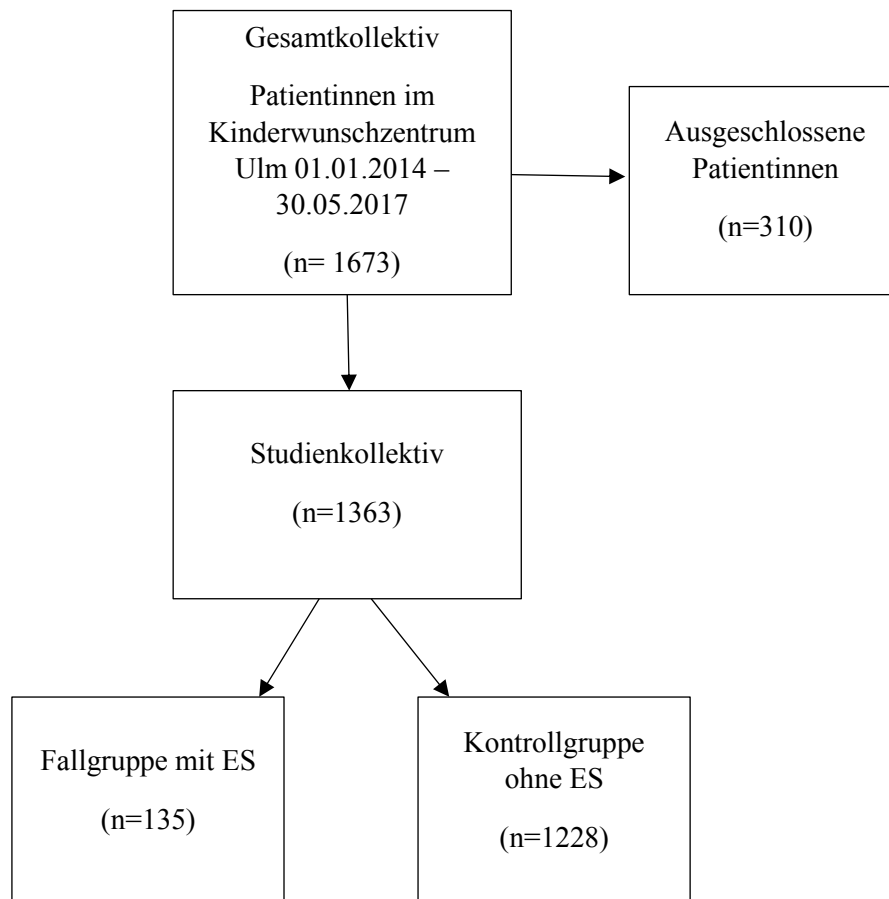


Abbildung 1: Untersuchungskollektiv im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017: hervorgegangen durch Eingrenzung des Gesamtkollektivs nach Ausschlusskriterien, n entspricht der Patientinnenanzahl.

2.3 Stimulationsprotokolle

Die hormonelle Stimulation bei einer IVF- oder ICSI-Therapie erfolgte nach dem Antagonisten-oder Agonisten-Protokoll. Die Stimulationsmengen wurden an Alter, Gewicht und AMH-Wert der Frauen angepasst.

Es wurden folgende Präparate zur Stimulation mit follikelstimulierendem Hormon verwendet: Puregon (MSD), Gonal F (Merck-Serono), Ovaleap (Theramex), Bemfola (Gedeon-Richter Pharma), Pergoveris (Merck-Serono) und Menogon (Ferring).

Als Antagonisten wurden Orgalutran (MSD) oder Cetrotide (Merck-Serono) verabreicht. Im Agonisten-Protokoll wurde Synarela Nasenspray (Pfizer) eingesetzt.

Der Transfer der Embryonen wurde entweder an Tag 2/3 im 4- beziehungsweise (bzw) 8-Zell-Stadium durchgeführt oder an Tag 5 im Blastozystenstadium.

Der Transfer einer kryokonservierten und wieder aufgetauten befruchteten Eizelle erfolgte im spontanen oder in einem sogenannten artifiziellen Zyklus. Im Spontanzyklus wurde die Ovulation mittels Sonographie und Messung der Hormone LH, Estradiol und Progesteron bestimmt. Der Embryonen-Transfer wurde entweder an Tag 2/3 (4-8-Zell-Stadium) oder an Tag 5 (Blastozystenstadium) durchgeführt.

Zum Aufbau des Endometriums im artifiziellen Zyklus wurde Östradiol oral oder Estrifam (Novo Nordisk Pharma) vaginal verwendet. Um den Umbau der Gebärmutter Schleimhaut zu stimulieren wurden Progestan vaginal (Dr Kade/Besins Pharma) und Prolutex subkutan (Marckyl Pharma) verabreicht. Der Embryonen-Transfer wurde entweder am 2. Tag der Progesterongabe (4-Zeller) oder am 5. Tag der Progesterongabe (Blastozysten-Stadium) durchgeführt.

2.4 Durchführung des Endometrial Scratchings

Nach Aufklärung der Patientinnen für ein Endometrial Scratching wurde dieses im Vorzyklus einer IVF/ICSI- Therapie oder vor einem Kryo-Transfer am 20.-24. Zyklustag durchgeführt. Dazu gehört eine gynäkologische Untersuchung, eine Speculumeinstellung mit anschließender Sondierung des Cervix-Kanals mit dem Pipelle de Cornier Katheter (KB Biosystem). Das endometriale Gewebe wird durch eine Vakuum-Aspiration gewonnen. Dieses Gewebe wurde zur histologischen Untersuchung in pathologische Einrichtungen in Ulm und Jena geschickt. In Jena fand eine spezifische Untersuchung der Biopsie unter Betrachtung der Anzahl der natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und Suche nach Hinweisen auf Entzündungen im Gewebe statt. In Ulm wurde eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) und eine histologische Untersuchung gemacht.

2.5 Intralipid-Therapie

Die Intralipid-Infusion besteht aus Lipofundin MCT/LCT (B.Braun) und Glucose 10%. Die Lösung wurde, nach Aufklärung der Patientinnen, bei erhöhtem Wert der NK-Zellen in der endometrialen Gewebeprobe am Tag der Follikelpunktion oder bereits im Vorzyklus intravenös verabreicht. Eine erneute Infusion von Intralipid erfolgte bei einem positiven Schwangerschaftstest.

2.6 Statistische Analysen

Die Schwangerschaftsrate entspricht der Häufigkeit eines sonographischen Nachweises intrauteriner Fruchthöhlen nach vorangegangener künstlicher Befruchtung. Die

Lebendgeburtsrate ist die Häufigkeit von erfolgreichen Geburten eines lebendigen Kindes nach vorangegangener künstlicher Befruchtung.

Die beschreibende Statistik erfolgt durch die Angabe von absoluten und relativen Häufigkeiten für kategoriale Variablen bzw. durch die Angabe von Mittelwert, Standardabweichung, Median, Interquartilsbereich, Minimum und Maximum für metrische Variablen. Um den Zusammenhang zwischen zwei oder mehreren kategorialen Variablen zu untersuchen und um Schwangerschafts- bzw. Lebendgeburtenraten zwischen Gruppen zu vergleichen, wurden Kontingenztafeln erstellt; Assoziationen zwischen kategorialen Variablen bzw. Unterschiede bzgl. Schwangerschafts- bzw. Lebendgeburtenraten zwischen Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat Test analysiert. Traten bei der Analyse von Vierfeldertafeln in einer oder mehreren Zellen erwartete Häufigkeiten kleiner 5 auf, wurde statt eines Chi-Quadrat Tests der Exakte Test nach Fisher verwendet.

Für alle statistischen Auswertungen wurde das Programm IBM SPSS Statistics Version 24 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) benutzt. Als Signifikanzkriterium wurde durchgehend ein p-Wert < 0.05 verwendet. Aufgrund der vielen in dieser Arbeit durchgeführten Tests, und da es sich hier um eine retrospektive explorative Analyse handelt, wurde auf eine Anpassung des Signifikanzniveaus für multiples Testen verzichtet.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Deskription der Daten

3.1.1 Allgemeine Analyse zur Homogenität der Gruppen

Es wurden Daten von 1363 Patientinnen, die insgesamt 2843 Behandlungszyklen durchliefen, in die Analyse einbezogen. 470 Therapiezyklen wurden in Kombination mit einem Endometrial Scratching (=Fallgruppe) und 2373 Behandlungen ohne Endometrial Scratching (=Kontrollgruppe) durchgeführt.

Die deskriptiven Daten der eingeschlossenen Patientinnen unterscheiden sich nur minimal. Das Durchschnittsalter der Patientinnen lag, zum Zeitpunkt des Eizelltransfers, bei der Fallgruppe bei 35,8 Jahre (SD: $\pm 4,17$) und bei der Kontrollgruppe bei 34,99 Jahre (SD: $\pm 4,5$). Der mittlere Body Mass Index (BMI) der Frauen befand sich bei beiden Gruppen im Normbereich (18,5-24,9). Dieser betrug bei der Fallgruppe 24,8 (SD: $\pm 8,08$) und bei der Kontrollgruppe 24,6 (SD: $\pm 9,8$). Der durchschnittliche AMH-Wert liegt sowohl in der Fallgruppe, als auch in der Kontrollgruppe bei 3,21 ng/ml (Tabelle 1).

Tabelle 1: Allgemeine Deskription der Daten zur Homogenität der Fallgruppe mit Endometrial Scratching (ES) und der Kontrollgruppe ohne ES. Die Ergebnisse sind angegeben in Mittelwerten und Standardabweichung (SD) oder Median und Bereich und beziehen sich auf Patientinnen im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017 (BMI=Body Mass Index, AMH=Anti-Müller-Hormon).

	<i>Mit ES</i> (n=470)	<i>Ohne ES</i> (n=2373)
<i>Alter der Frau</i> (Mittelwert und SD)	35,80 ± 4,17	34,99 ± 4,50
<i>Alter des Mannes</i> (Mittelwert und SD)	39,10 ± 5,94	38,31 ± 6,16
<i>BMI der Frau</i> (Mittelwert und SD)	24,80 ± 8,08	24,60 ± 9,80
<i>AMH-Wert</i> (Mittelwert und SD)	3,21 ± 3,08	3,21 ± 2,87
<i>Gravida</i> (Median und Bereich)	0 (0; 9)	0 (0; 9)
<i>Parität</i> (Median und Bereich)	0 (0; 4)	0 (0; 5)
<i>Anzahl befruchteter Eizellen</i> (Median und Bereich)	3,5 (0; 16)	3 (0; 26)
<i>Anzahl eingefrorener Eizellen</i> (Median und Bereich)	0 (0; 12)	0 (0; 19)
<i>Anzahl transferierter Eizellen</i> (Median und Bereich)	2 (1 ;3)	2 (0; 3)

3.1.2 Deskription der Gruppen in den Stimulationen

Die deskriptiven Daten bezüglich der Stimulationsprotokolle bei einer IVF- oder ICSI-Behandlung unterscheiden sich nur geringfügig in der Fallgruppe und der Kontrollgruppe. In beiden Gruppen wurde deutlich häufiger mit einem Antagonisten-Protokoll stimuliert (Tabelle 2).

Tabelle 2: Stimulationsprotokolle beim ersten Eizelltransfer nach einer IVF- oder ICSI-Behandlung im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017 (ES=Endometrial Scratching).

	<i>Antagonist</i>		<i>Agonist</i>	
<i>Mit ES</i> (<i>n=110</i>)	109	99,1%	1	0,9%
<i>Ohne ES</i> (<i>n=914</i>)	894	97,8%	20	2,2%

Die meisten Patientinnen mit einem Transfer einer kryokonservierten und wieder aufgetauten befruchteten Eizelle erhielten diese in einem artifiziellen Stimulationszyklus und ohne vorangegangenes ES. Nur 11,1% der Gesamtanzahl an ersten Transfers im Kryozyklus fanden im Spontanzyklus der Patientinnen statt und davon hatte keine Patientin ein ES vor dem Transfer (Tabelle 3).

Tabelle 3: Stimulation, im Rahmen des Kryo-Zyklus beim ersten Transfer einer befruchteten Eizelle im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017 (ES=Endometrial Scratching).

	<i>Spontanzyklus</i>		<i>Artifizieller Zyklus</i>	
<i>Mit ES</i> (<i>n=24</i>)	0	0%	24	100%
<i>Ohne ES</i> (<i>n=300</i>)	36	12%	264	88%

3.2 Transfer der befruchteten Eizellen

Die frischen, befruchteten Eizellen nach IVF- oder ICSI-Behandlung wurden überwiegend am fünften Zyklustag im Stadium der Blastozyste transferiert. Die Transferrate an Tag 5 beträgt bei der Fallgruppe mit ES 57,7% und bei der Kontrollgruppe ohne ES 59,9% (Tabelle 4).

Tabelle 4: Transferzeitpunkt des jeweils ersten frischen Eizelltransfers nach IVF- oder ICSI-Therapie im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017 (ES=Endometrial Scratching).

	<i>Tag 2</i>		<i>Tag 3</i>		<i>Tag 5</i>	
<i>Mit ES</i> (<i>n=111</i>)	17	15,3%	29	26,1%	64	57,7%
<i>Ohne ES</i> (<i>n=928</i>)	118	12,7%	245	26,4%	552	59,9%

Der Transfer der kryokonservierten und wieder aufgetauten befruchteten Eizellen fand in den meisten Fällen an Tag 0 oder 5 statt. Bei einem Transfer an Tag 0 handelt es sich um die Übertragung einer kryokonservierten und wieder aufgetauten Blastozyste (Tabelle 5).

Im Gegensatz dazu entspricht der Transfer an Tag 5 einer Kryokonservierung der Eizelle im Pronukleus-Stadium und der Reifung, nach Auftauen der befruchteten Eizelle, in der Langzeitkultur, sodass letztendlich eine Blastozyste transferiert wurde. Bei einem Transfer an Tag 2 und 3 wird eine kryokonservierte Pronukleus-Zelle aufgetaut und als 2- bis 6-Zeller übertragen. Bei der Fallgruppe liegt die Transferrate nach Auftau einer Blastozyste bei 41,7% und nach Auftau einer Pronukleus-Zelle mit anschließender Langzeitkultur bei 45,8%. Die Transferrate der Kontrollgruppe entspricht bei Transfer einer kryokonservierten Blastozyste 35,0% und bei fünf tägiger Reifung einer kryokonservierten Pronukleus-Zelle 46,7% (Tabelle 5).

Tabelle 5: Transferzeitpunkt (Tag nach Beginn der Progesterongabe) des jeweils ersten Eizelltransfers nach Kryokonservierung und Auftauen der Eizelle im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017 (ES=Endometrial Scratching).

	<i>Tag 2</i>		<i>Tag 3</i>		<i>Tag 0 und 5</i>	
<i>Mit ES</i> (<i>n=24</i>)	0	0,0%	3	12,5%	21	87,5%
<i>Ohne ES</i> (<i>n=300</i>)	9	3,0%	39	13,0%	252	84,0%

3.3 Vergleich der Schwangerschaftsraten

3.3.1 Allgemeiner Vergleich der Schwangerschaftsraten

Die ermittelten Raten für das erfolgreiche Eintreten einer Schwangerschaft zeigten beim Vergleich von Kinderwunschbehandlungen mit Endometrial Scratching und ohne Endometrial Scratching keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,844$).

Bei Betrachtung des ersten Eizelltransfers in der Behandlung trat bei 37,8% der Patientinnen mit Endometrial Scratching und bei 38,7% der Patientinnen ohne Endometrial Scratching eine Schwangerschaft ein (Tabelle 6).

Tabelle 6: Schwangerschaftsraten der Patientinnen nach ihrem ersten Eizelltransfer im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017 (ES=Endometrial Scratching).

	<i>Schwangerschaft</i>		<i>Keine Schwangerschaft</i>	
<i>Mit ES</i> (<i>n=127</i>)	48	37,8%	79	62,2%
<i>Ohne ES</i> (<i>n=1163</i>)	450	38,7%	713	61,3%

3.3.2 Schwangerschaftsraten bei frischen und kryokonservierten Eizellen

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Fallgruppe und der Kontrollgruppe bezüglich des Transfers von einer frischen, befruchteten Eizelle ($p=0,53$) und einer kryokonservierten und wieder aufgetauten befruchteten Eizelle ($p=0,37$) nachgewiesen werden.

Die Gegenüberstellung des jeweils ersten Transfers einer befruchteten Eizelle in der Behandlung zeigte eine eingetretene Schwangerschaft von Patientinnen mit Endometrial Scratching zu 35,8% bei einem frischen Transfer und zu 47,6% bei einem Kryo-Transfer. Die Schwangerschaftsrate bei Patientinnen ohne Endometrial Scratching betrug 39% bei einem frischen Transfer und 37,7% bei einem Kryo-Transfer (Tabelle 7 und 8).

Tabelle 7: Schwangerschaftsraten der Patientinnen nach ihrem ersten frischen Eizelltransfer im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017 (ES=Endometrial Scratching).

	<i>Schwangerschaft</i>		<i>Keine Schwangerschaft</i>	
<i>Mit ES</i> <i>(n=106)</i>	38	35,8%	68	64,2%
<i>Ohne ES</i> <i>(n=890)</i>	347	39,0%	543	61,0%

Tabelle 8: Schwangerschaftsraten der Patientinnen nach ihrem ersten Kryo-Eizelltransfer im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017 (ES=Endometrial Scratching).

	<i>Schwangerschaft</i>		<i>Keine Schwangerschaft</i>	
<i>Mit ES</i> <i>(n=21)</i>	10	47,6%	11	52,4%
<i>Ohne ES</i> <i>(n=273)</i>	103	37,7%	170	62,3%

3.4 Vergleich der Lebendgeburtsraten

Die Fallzahlen der Lebendgeburten unterscheiden sich von denen der Schwangerschaften, aufgrund der nicht automatisierten Eintragung in das MediTex-Programm. Auch die fehlende Rückmeldung der Patientinnen nach der Entbindung und die dadurch entstehende Problematik des lost-to-follow-up spielen bei der Diskrepanz der Fallzahlen eine Rolle. Bei dem jeweils ersten Eizelltransfer der Patientinnen traten 498 Schwangerschaften ein, diese führten bei 359 Patientinnen zu einer Lebendgeburt, während die restlichen 139 Patientinnen entweder einen Abort hatten oder keine Rückmeldung zum Schwangerschaftsausgang machten. Das entspricht einer prozentualen Lebendgeburtsrate von 26,3%.

3.4.1 Allgemeiner Vergleich der Lebendgeburtsraten

Die ermittelten Raten für eine Lebendgeburt nach Kinderwunschbehandlung mit IVF-, ICSI- oder Kryo-Transfer ergaben bei Gegenüberstellung von der Fallgruppe und der Kontrollgruppe keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,748$).

Bei den Patientinnen mit ES kam es nach einer Kinderwunschbehandlung mit IVF-, ICSI- oder Kryo-Transfer in 25,2% der Fälle zu einer Lebendgeburt, bei den Patientinnen ohne ES bei 26,5% (Tabelle 9).

Tabelle 9: Lebendgeburtsrate der Patientinnen nach ihrem ersten Eizelltransfer im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017 (ES=Endometrial Scratching).

	<i>Lebendgeburt</i>		<i>Keine Lebendgeburt</i>	
<i>Mit ES (n=135)</i>	34	25,2%	101	74,8%
<i>Ohne ES (n=1228)</i>	325	26,5%	903	73,5%

3.4.2 Lebendgeburtsrate bei frischen und kryokonservierten Eizellen

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied für die Lebendgeburtsraten in der Fall- und der Kontrollgruppe bei Vergleich von Transfers mit frischen ($p=0,535$) und kryokonservierten, wieder aufgetauten ($p=0,704$) Eizellen festgestellt werden. Die genaue Anzahl der Patientinnen, die aufgrund einer fehlenden Rückmeldung an das Kinderwunschzentrum nicht in die Lebendgeburtsrate eingeschlossen werden konnten, wurde nicht erhoben. Somit kann man durch die Differenz zwischen den absoluten Schwangerschaften und absoluten Lebendgeburten nicht sicher auf einen Abort rückschließen.

Bei einem Transfer von frischen Eizellen betrug die Lebendgeburtsrate in der Fallgruppe 25,2% und in der Kontrollgruppe 28%. Im Rahmen eines Kryo-Zyklus kam es bei 25% der Patientinnen mit ES und bei 21,7% der Patientinnen ohne ES zu einer Lebendgeburt (Tabelle 10 und 11).

Tabelle 10: Lebendgeburtsraten der Patientinnen nach ihrem ersten frischen Eizelltransfer im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017 (ES=Endometrial Scratching).

	<i>Lebendgeburt</i>		<i>Keine Lebendgeburt</i>	
<i>Mit ES (n=111)</i>	28	25,2%	83	74,8%
<i>Ohne ES (n=928)</i>	260	28,0%	668	72,0%

Tabelle 11: Lebendgeburtsraten der Patientinnen nach ihrem ersten kryokonservierten Eizelltransfer im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017 (ES=Endometrial Scratching).

	<i>Lebendgeburt</i>		<i>Keine Lebendgeburt</i>	
<i>Mit ES (n=24)</i>	6	25,0%	18	75%
<i>Ohne ES (n=300)</i>	65	21,7%	235	78,3%

3.5 Schwangerschaftsraten nach vorangegangenen erfolglosen Transfers

Die ermittelten Schwangerschaftsraten zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied beim Vergleich der Schwangerschaftsraten in der Kontrollgruppe und der Fallgruppe nach einem ($p=0,096$) beziehungsweise zwei oder mehr erfolglosen Transfers ($p=0,104$).

Bei Patientinnen mit Endometrial Scratching lag die Rate für das erfolgreiche Eintreten einer Schwangerschaft nach einem erfolglosen frischen Transfer bei 27,1% und bei zwei erfolglosen frischen Transfers bei 35,7%. Im Vergleich dazu beträgt die Schwangerschaftsrate bei Patientinnen ohne Endometrial Scratching nach einem erfolglosen frischen Transfer 34,5% und bei zwei oder mehr erfolglosen frischen Transfers 27,2% (Abbildung 2).

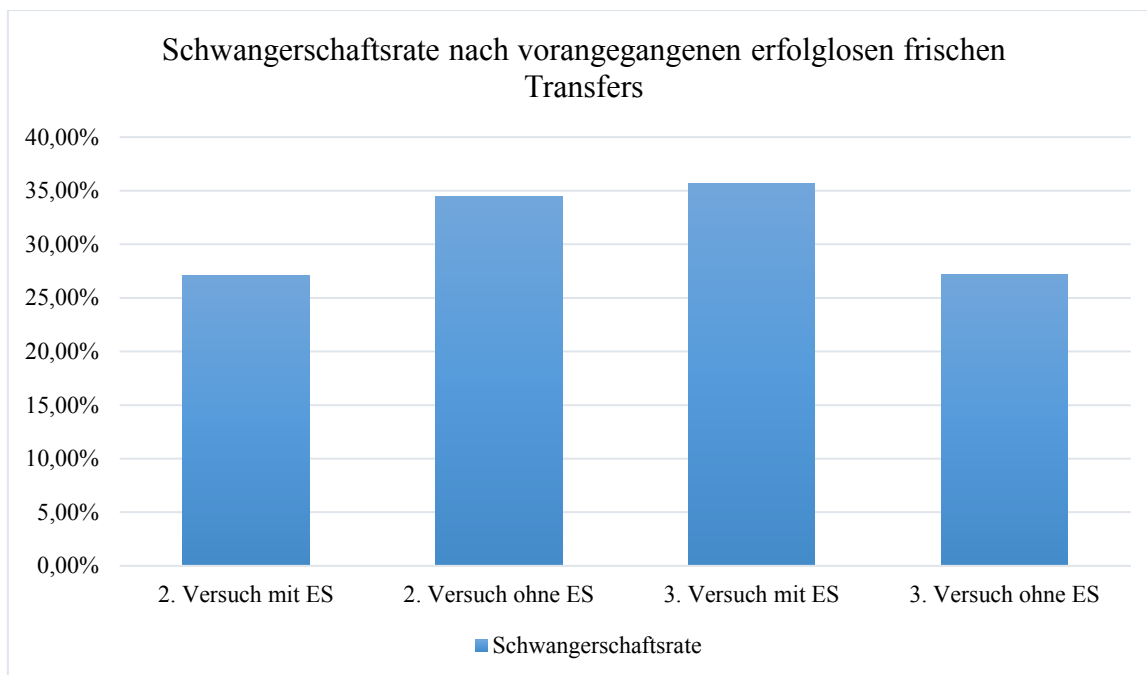


Abbildung 2: Erfolgreich eingetretene Schwangerschaften bei Patientinnen, mit mindestens einem erfolglosen frischen Transfer im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017 (ES=Endometrial Scratching).

3.5.1 Schwangerschaftsrate nach \geq zwei erfolglosen Transfers

Die ermittelten Schwangerschaftsraten in der Fall- und der Kontrollgruppe von Patientinnen mit bereits zwei oder mehr erfolglosen Eizelltransfers weisen weder bei dem darauffolgenden Transfer einer frischen Eizelle ($p=0,334$), noch bei folgenden Kryotransfers ($p=0,531$) einen statistisch signifikanten Unterschied auf.

Die Schwangerschaftsrate bei Patientinnen mit mindestens zwei vorangegangenen erfolglosen Transfers und dem anschließenden Transfer einer frischen befruchteten Eizelle betrug in der Fallgruppe 34,8% und in der Kontrollgruppe 29,6% (Tabelle 12).

Tabelle 12: Schwangerschaftsraten bei frischen Transfers von Patientinnen mit \geq zwei vorangegangenen erfolglosen Eizelltransfers im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017 (ES=Endometrial Scratching).

	<i>Schwangerschaft</i>		<i>Keine Schwangerschaft</i>	
<i>Mit ES (n=115)</i>	40	34,8%	75	65,2%
<i>Ohne ES (n=226)</i>	67	29,6%	159	70,4%

Bei einem darauffolgendem Kryo-Transfer trat bei 29,3% der Fallgruppe und bei 33,2% der Kontrollgruppe erfolgreich eine Schwangerschaft ein (Tabelle 13).

Tabelle 13: Schwangerschaftsraten bei Kryo-Transfers von Patientinnen mit \geq zwei vorangegangenen erfolglosen Eizelltransfers im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017 (ES=Endometrial Scratching).

	<i>Schwangerschaft</i>		<i>Keine Schwangerschaft</i>	
<i>Mit ES (n=75)</i>	22	29,3%	53	70,7%
<i>Ohne ES (n=247)</i>	82	33,2%	165	66,8%

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Fall- und der Kontrollgruppe in Bezug auf die Transfertage nachgewiesen werden. Die Schwangerschaftsrate ist bei Patientinnen mit einem frischen Blastozysten-Transfer an Tag 5 am höchsten. Sie beträgt in der Fallgruppe 37,3% und in der Kontrollgruppe 39,4% (Tabelle 14).

Tabelle 14: Schwangerschaftsraten bei einem frischen Eizelltransfer in Abhängigkeit vom Transfertag im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017 (ES=Endometrial Scratching).

	<i>Schwangerschaft</i>				<i>Keine Schwangerschaft</i>			
	<i>Mit ES (n=40)</i>		<i>Ohne ES (n=67)</i>		<i>Mit ES (n=75)</i>		<i>Ohne ES (n=159)</i>	
<i>Tag 2</i>	4	33,3%	6	15,8%	8	66,6%	32	84,2%
<i>Tag 3</i>	7	28,0%	11	18,3%	18	72,0%	49	81,7%
<i>Tag 4</i>	1	33,3%	0	0%	2	66,6%	1	100%
<i>Tag 5</i>	28	37,3%	50	39,4%	47	62,7%	77	60,6%

Der Vergleich von der Fallgruppe und der Kontrollgruppe nach Transfertagen im Kryo-Zyklus ergab insgesamt keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Schwangerschaftsrate bei einem Transfer einer aufgetauten Blastozyste, an Tag 5 nach der Progesterongabe betrug in der Fallgruppe 50% und in der Kontrollgruppe 47% (Tabelle 15).

Tabelle 15: Schwangerschaftsraten bei einem Kryo-Transfer in Abhängigkeit vom Transfertag im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017 (ES=Endometrial Scratching).

	<i>Schwangerschaft</i>				<i>Keine Schwangerschaft</i>			
	<i>Mit ES (n=22)</i>		<i>Ohne ES (n=81)</i>		<i>Mit ES (n=53)</i>		<i>Ohne ES (n=165)</i>	
<i>Tag 0</i>	7	30,0%	27	30,3%	24	70,0%	62	69,7%
<i>Tag 1</i>	0	0,0%	0	0,0%	4	100%	7	100%
<i>Tag 2</i>	4	28,6%	7	14,0%	10	71,3%	43	86,0%
<i>Tag 5</i>	11	42,3%	47	47,0%	15	57,7%	53	53,0%

3.5.2 Lebendgeburtsrate nach \geq zwei erfolglosen Transfers

Bei Vergleich der Lebendgeburtsraten von Fall- und Kontrollgruppe bei Patientinnen mit mindestens zwei vorangegangenen erfolglosen Embryo-Transfers ergibt sich sowohl bei Vergleich der Fall- und Kontrollgruppe mit folgenden frischen Transfers ($p=0,231$) als auch mit anschließenden Kryo-Transfers ($p=0,257$) kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Lebendgeburtsrate bei einem Transfer einer frischen Eizelle entsprach in der Fallgruppe 23,3% und in der Kontrollgruppe 18,1% (Tabelle 16).

Tabelle 16: Lebendgeburtsrate bei frischen Transfers von Patientinnen mit \geq zwei vorangegangenen erfolglosen Eizelltransfers im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017 (ES=Endometrial Scratching).

	<i>Lebendgeburt</i>		<i>Keine Lebendgeburt</i>	
	<i>Mit ES (n=129)</i>	30	23,3%	99
<i>Ohne ES (n=249)</i>	45	18,1%	204	81,9%

Bei Transfer einer kryokonservierten, wieder aufgetauten Eizelle lag die Lebendgeburtsrate von Patientinnen mit ES bei 15,9% und von Patientinnen ohne ES bei 21,5% (Tabelle 17).

Tabelle 17: Lebendgeburtsrate bei Kryo-Transfers von Patientinnen mit \geq zwei vorangegangenen erfolglosen Eizelltransfers im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017 (ES=Endometrial Scratching).

	<i>Lebendgeburt</i>		<i>Keine Lebendgeburt</i>	
<i>Mit ES (n=88)</i>	14	15,9%	74	84,1%
<i>Ohne ES (n=270)</i>	58	21,5%	212	78,5%

Der Vergleich der Lebendgeburtsraten der Fall- und der Kontrollgruppe bezüglich der Transfertage, bei einem frischen Eizelltransfer nach bereits zwei oder mehr vorangegangenen erfolglosen Versuchen, wies einen statistisch signifikanten Unterschied auf. Sowohl an Transfertag 3 ($p=0,038$) als auch bei einer gemeinsamen Erfassung von Transfertag 2 und 3 ($p=0,034$) konnte eine signifikant gesteigerte Lebendgeburtsrate in der Fallgruppe nachgewiesen werden. Die Lebendgeburtsrate betrug bei einem Blastozysten-Transfer an Tag 5 in der Fallgruppe 24,4% und in der Kontrollgruppe 25,9% (Tabelle 18).

Tabelle 18: Lebendgeburtsrate bei einem frischen Einzelltransfer in Abhängigkeit vom Transfertag im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017 (ES=Endometrial Scratching).

	<i>Lebendgeburt</i>				<i>Keine Lebendgeburt</i>			
	<i>Mit ES (n=30)</i>		<i>Ohne ES (n=45)</i>		<i>Mit ES (n=99)</i>		<i>Ohne ES (n=204)</i>	
<i>Tag 2</i>	2	13,3%	4	10,0%	13	86,7	36	90,0%
<i>Tag 3</i>	7	24,1%	5	7,2%	22	75,9%	64	92,8%
<i>Tag 4</i>	1	33,3%	0	0%	2	66,6%	1	100%
<i>Tag 5</i>	20	24,4%	36	25,9%	62	75,6%	103	74,1%

Die Lebendgeburtsraten, bei Kryo-Zyklen in Abhängigkeit von den Transfertagen, unterscheiden sich in der Fallgruppe und der Kontrollgruppe nicht signifikant. Die Lebendgeburtsrate an Tag 2 entsprach in der Fallgruppe 28,6% und in der Kontrollgruppe nur 6,8%. An Tag 5 nach der Progesterongabe betrug die Lebendgeburtsraten 18,8% in der Fallgruppe und 29,9% in der Kontrollgruppe (Tabelle 19).

Tabelle 19: Lebendgeburtsrate bei einem Kryo-Transfer in Abhängigkeit vom Transfertag im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017 (ES=Endometrial Scratching).

	<i>Lebendgeburt</i>				<i>Keine Lebendgeburt</i>			
	<i>Mit ES (n=14)</i>		<i>Ohne ES (n=58)</i>		<i>Mit ES (n=74)</i>		<i>Ohne ES (n=211)</i>	
<i>Tag 0</i>	4	10,8%	22	23,2%	33	89,2%	73	76,8%
<i>Tag 1</i>	0	0,0%	0	0,0%	4	100%	8	100%
<i>Tag 2</i>	4	28,6%	4	6,8%	10	71,4%	55	93,2%
<i>Tag 5</i>	6	18,8%	32	29,9%	26	81,2%	75	70,1%

3.6 Befunde der histologischen Untersuchung

Die untersuchten Gewebeproben ergaben zu 57,4% ein unauffälliges Ergebnis, bei 31,7% ein auffälliges Ergebnis und bei 10,9% fehlten die Angaben. Die häufigsten pathologischen Befunde waren eine Erhöhung der natürlichen Killerzellen (16,2%), eine nicht sekretorisch umgewandelte und somit nicht-zyklusgerechte Schleimhaut (3,2%) und eine Entzündung des Endometriums (2,1%) (Tabelle 20).

Bei einer erhöhten Anzahl der natürlichen Killerzellen im untersuchten Gewebe, lag der Mittelwert der absoluten NK-Zellzahl bei 413,51 Zellen (SD: $\pm 131,77$). Der Median betrug 367 Zellen. Der Normwert der uterinen NK-Zellen liegt bei < 300 Zellen.

Tabelle 20: Ergebnisse der histologischen Untersuchung des endometrialen Gewebes von Patientinnen im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017 (NK-Zellen=natürliche Killerzellen).

	<i>Häufigkeit (n=470)</i>	<i>Prozent</i>
<i>Unauffällig</i>	270	57,4%
<i>NK-Zellen erhöht</i>	76	16,2%
<i>Entzündung</i>	10	2,1%
<i>NK-Zellen erhöht und Entzündung</i>	4	0,9
<i>Nicht zyklusgerecht</i>	15	3,2%
<i>sonstiges</i>	44	9,4%
<i>Keine Information</i>	51	10,9%

3.6.1 Einfluss der Therapie nach Endometrial Scratching

Die Raten für das erfolgreiche Eintreten einer Schwangerschaft bei Patientinnen mit ES zeigen bei Gegenüberstellung von einer, auf das ES folgenden, Intralipid-Therapie und dem Ausbleiben einer anschließenden Therapie keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,367$).

Die Schwangerschaftsrate betrug bei Patientinnen mit Intralipid-Infusion 32,3% und bei Patientinnen ohne Therapie 37,4% (Tabelle 21).

Tabelle 21: Schwangerschaftsraten der Patientinnen mit Endometrial Scratching und anschließender Intralipid-Infusion bzw. ohne anschließende Therapie im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017.

	<i>Schwangerschaft</i>		<i>Keine Schwangerschaft</i>	
<i>Intralipid (n=99)</i>	32	32,3%	67	67,7%
<i>Ohne Therapie (n=270)</i>	101	37,4%	169	62,6%

Bezüglich der Lebendgeburtsraten konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Intralipid-Therapie und keiner Therapie nach ES gezeigt werden ($p=0,531$). Patientinnen mit Intralipid-Infusion gebären in 21,6% der Fälle erfolgreich ein Kind, während es bei Patientinnen ohne Therapie 24,6% waren (Tabelle 22).

Tabelle 22: Lebendgeburtsrate der Patientinnen mit Endometrial Scratching und anschließender Intralipid-Infusion bzw. ohne Therapie im Kinderwunschzentrum Ulm im Zeitraum von 01.01.2014 bis 30.05.2017.

	<i>Lebendgeburt</i>		<i>Keine Lebendgeburt</i>	
<i>Intralipid (n=111)</i>	24	21,6%	87	78,4%
<i>Ohne Therapie (n=301)</i>	74	24,6%	227	75,4%

4 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse wurde der Einfluss des Endometrial Scratchings auf Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten bei Patientinnen mit IVF- und ICSI-Behandlungen untersucht. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten der Fallgruppe mit ES und der Kontrollgruppe ohne ES festgestellt werden. Eine signifikante Steigerung der Lebendgeburtsrate konnte bei Patientinnen mit zwei oder mehr erfolglosen Versuchen künstlicher Befruchtung und einem frischen Eizelltransfer an Transfertag 2 und bei gemeinsamer Erfassung der Transfertage 2 und 3 nachgewiesen werden.

Im folgenden Abschnitt sollen die gewonnenen Ergebnisse im Kontext der aktuellen wissenschaftlichen Literatur bewertet werden.

4.1 Patientenkollektiv

Im Vergleich zu anderen Studien, mit einem Durchschnittsalter bei 29-32 Jahren, sind die Patientinnen in unserem Kollektiv älter. Dies könnte daran liegen, dass vergleichbare Studien Patientinnen über 35 Jahren ausgeschlossen haben (Santamaria et al., 2016; van Hoogenhuijze et al., 2019). In einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT), die ohne Altersbegrenzungen durchgeführt wurde, ergibt sich ein medianes Alter von 36 Jahren in der Fallgruppe mit ES und von 37 Jahren in der Kontrollgruppe ohne ES (Yeung et al., 2014). Dies entspricht unseren Ergebnissen.

4.2 Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten mit und ohne ES bei einer künstlichen Befruchtung

Die Mehrheit der aktuellen Literatur weist keine signifikante Erhöhung der allgemeinen Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten bei Patientinnen mit ES auf (Lensen et al., 2019; van Hoogenhuijze et al., 2019; Yeung et al., 2014). Somit stimmen unsere Ergebnisse damit überein.

Einige Studien konnten allerdings in ihren RCTs eine signifikant erhöhte Schwangerschaftsrate bzw. Lebendgeburtsrate für Patientinnen mit ES nachweisen (Maged et al., 2018; Nastri et al., 2013). Das begründet auch weshalb das ES weiterhin durchgeführt wurde und warum wir unser Kollektiv diesbezüglich untersucht haben.

Die Diskrepanz zwischen diesen Ergebnissen kann unter anderem durch eine Schwäche der Studie von Nastri et al. erklärt werden. Diese RCT wurde nach einer Interimsanalyse,

mit Nachweis eines statistisch signifikanten Vorteils durch die ES-Intervention, vorzeitig abgebrochen. Das vorzeitige Beenden einer Studie kann zu einer Überschätzung des therapeutischen Effekts des ES geführt haben. Des Weiteren gab es kein einheitliches Stimulationsprotokoll und es wurden auch die Frauen, die trotz Studieneinschluss keine Stimulation, Punktion oder keinen Transfer erhalten haben, in die endgültige Auswertung miteingeschlossen (Nastri et al., 2013).

Maged et al. haben in ihrer Studie nur Patientinnen mit ihrem ersten ICSI-Transfer berücksichtigt und als Ausschlusskriterien unter anderem endokrine Störungen sowie Endometriumpolypen definiert. Mit diesem Studienkollektiv konnten sie eine signifikante Erhöhung der Schwangerschaftsraten nachweisen. Das ES wurde bei allen Patientinnen in der midlutealen Phase mit einem Katheter von Cooper Surgical durchgeführt (Maged et al., 2018). Eine Limitierung dieser Studienergebnisse könnte durch die fehlende Verblindung gegeben sein.

4.3 Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten mit und ohne ES bei einem Transfer im Kryo-Zyklus

Die Literatur ist im Hinblick auf den möglichen Vorteil durch ES bei Kryo-Transfers widersprüchlich. Unsere Ergebnisse ähneln einer RCT von Shahrokh-Tehranejad et al., die keine signifikant erhöhte Schwangerschafts- oder Lebendgeburtsrate nach ES nachweisen konnte. Das Patientenkollektiv unterschied sich jedoch von unserem Kollektiv, da unter anderem nur Patientinnen mit mindestens zwei vorangegangenen erfolgreichen Transfers eingeschlossen wurden. Eine Schwäche dieser Studie ist die geringe Anzahl an Testpersonen (n=120) sowohl in der Fallgruppe als auch in der Kontrollgruppe. Das ES wurde jeweils an Tag 21 des Vorzyklus durchgeführt und die transferierten Embryonen entsprachen der höchsten Qualitätskategorie (Shahrokh-Tehranejad et al., 2016).

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen konnten Matsumoto et al. in ihrer Erhebung eine doppelt so hohe Schwangerschaftsrate bei Patientinnen mit ES und somit einen statistisch signifikanten Unterschied zeigen. Auch dieses Patientenkollektiv entspricht nicht unseren Kriterien, da nur Patientinnen mit mindestens drei vorangegangenen erfolgreichen Transfers berücksichtigt wurden. Die Qualität der Studie ist nicht sehr hocheinzuschätzen, da die Zuteilung der Patientinnen in die Fall- und die Kontrollgruppe nach der Patienten-Identifikationsnummer erfolgte und somit nicht randomisiert geschah. Außerdem ist auch hier die Größe des Kollektivs in der Fallgruppe (n=22) und der Kontrollgruppe (n=55) eher gering. Die Intervention des ES erfolgte in der Lutealphase des Vorzyklus mithilfe des

Endocyte-Katheters. Es wurden nur kryokonservierte und wieder aufgetaute Embryonen im Blastozysten-Stadium transferiert (Matsumoto et al., 2017).

4.4 Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten mit und ohne ES nach erfolglosen Transfers in der Vorgeschichte

Die Subgruppen-Analyse im Hinblick auf eine allgemeine Erhöhung der Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten bei Patientinnen mit mindestens zwei erfolglosen Embryo-Transfers zeigte in unserem Untersuchungskollektiv keinen signifikanten Effekt. Dies steht im Einklang mit anderen aktuellen Studien und Publikationen (Lensen et al., 2019; van Hoogenhuijze et al., 2019). Im Gegensatz zu unseren Untersuchungen wurde die Subgruppe mit rezidivierendem Implantationsversagen zum Beispiel bei der RCT von Lensen et al. nicht weiter beleuchtet, sodass keine Informationen zu Transfertagen und Embryoqualität vorhanden sind (Lensen et al., 2019). Die Studie von Shahrokh-Tehranejad et al. bestätigt unsere Analysen zu Kryo-Zyklen von Patientinnen mit mindestens zwei vorangegangenen erfolglosen Transfers und konnte ebenfalls keinen signifikanten Vorteil des ES zeigen (Shahrokh-Tehranejad et al., 2016).

Wir konnten zwar zeigen, dass die Lebendgeburtsrate bei Transfers an Tag 2/3 im Zustand nach mehr als 2 erfolglosen Transfers signifikant durch ein Endometrial Scratching verbessert wurde. Allerdings ist unsere Fallzahl mit 35 (Fallgruppe) und 99 (Kontrollgruppe) eher gering. Nichtsdestotrotz wäre dieses Kollektiv nach unseren Ergebnissen, das einzige Kollektiv, das von einem Endometrial Scratching profitiert.

4.5 Einfluss einer spezifischen Therapie nach ES

Der Einfluss einer Intralipid-Therapie auf die Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten bei Patientinnen mit einer Überaktivität des Immunsystems ist nicht eindeutig zu belegen. In der aktuellen Literatur finden sich sowohl Studien, die unsere Ergebnisse einer nicht signifikanten Veränderung der Endpunkte stützen, als auch Untersuchungen, die signifikante Verbesserungen zeigen (Dakhly et al., 2016; Lédée et al., 2018; Singh et al., 2019). In allen erwähnten Studien wurden nur Patientinnen mit rezidivierendem Implantationsversagen miteinbezogen.

Die Untersuchung von Lédée et al. zeigt eine signifikante Verringerung der verwendeten Marker (NK-Zellen, Interleukin-14, Interleukin-18) für die Überaktivität des Immunsystems. Die Lebendgeburtsrate nach Intralipid-Therapie betrug 54%. Dieses

Ergebnis lässt leider keine Aussage über die Überlegenheit dieser Methode zu, da es keine Kontrollgruppe gab (Lédée et al., 2018).

Die RCT von Dakhly et al. wies eine nicht signifikante Erhöhung der chemischen Schwangerschaftsraten nach Intralipid-Infusion auf. Die eingeschlossenen Patientinnen hatten eine sekundäre Infertilität und erhöhte Werte an NK-Zellen. Diese Studienergebnisse sind nur eingeschränkt mit unseren zu vergleichen, weil nicht nur künstliche Befruchtungen sondern auch Inseminationen als Kinderwunschbehandlung durchgeführt wurden (Dakhly et al., 2016).

In der RCT von Singh et al. konnte eine statistisch signifikante Erhöhung der Schwangerschaftsraten und Lebendgeburtsraten durch eine begleitende Intralipid-Infusion gezeigt werden. Die Fallgruppe erhielt eine zweimalige Infusion mit der Intralipid-Lösung, während der Kontrollgruppe Kochsalzlösung infundiert wurde. Die einfach verblindete Untersuchung gibt allerdings keinen Aufschluss darüber, ob bei den Studienteilnehmerinnen im Vorfeld erhöhte Werte der NK-Zellen festgestellt wurden (Singh et al., 2019).

Insgesamt ist die vergleichbare Literatur begrenzt, außerdem sind die Studiendesigns, Einschlusskriterien und Zeitpunkte der Intralipid-Infusionen nicht einheitlich.

4.6 Stärken und Schwächen unserer Untersuchung

Unser Gesamtkollektiv ist von der Größe und Homogenität der Fall- und Kontrollgruppe zu repräsentativen Ergebnissen in der Lage. In der Subgruppenanalyse von Patientinnen mit zwei vorangegangenen erfolglosen Transfers ist die Fallzahl klein, sodass die Aussagekraft dieser Untersuchungsergebnisse abnimmt.

Der Vorteil unserer retrospektiven Datenerhebung ist die unbeeinflusste Erhebung der Daten. Die Daten entstanden bereits bevor wir die Ziele der Studie festgelegt hatten, sodass eine direkte oder indirekte Einflussnahme ausgeschlossen werden kann. Im Vergleich zum wissenschaftlichen Goldstandard, der RCT, weist unsere Studie allein durch das Design grundsätzliche Schwächen auf, zum Beispiel durch die fehlende Randomisierung der Fall- und Kontrollgruppe.

Mögliche Störfaktoren wie höheres Alter der Patientin, hoher BMI, Vorerkrankungen (Myome, Endometriose) und Qualität der transferierten Embryos wurden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. Die demographischen Daten waren jedoch

in der Fall- und der Kontrollgruppe gleich verteilt, sodass von einer gleichen Verteilung der genannten Störfaktoren auf die beiden Gruppen auszugehen ist.

Die Diskrepanz zwischen den Fallzahlen der Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten, aufgrund fehlender Informationen des Schwangerschaftsausgangs, mindert die Aussagekraft der Erhebungen zu den Lebendgeburten. Die von uns ermittelte Lebendgeburtsrate liegt höher, als der vom IVF-Register erhobene bundesweite Durchschnittswert von 22,5% (Deutsches IVF Register, 2019). Die Aussagekraft der Schwangerschaftsraten in unserer Studie wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Ein Vorteil der unizentrischen Untersuchung ist die Einheitlichkeit von Therapieschemata und die Homogenität des Patientenkollektivs. Für die Qualität unserer Studie spricht des Weiteren die Konvergenz unserer Ergebnisse mit der aktuell publizierten Literatur, sodass die Validität unserer Daten als gut eingeschätzt werden kann.

Unsere Studie bestätigt die Ergebnisse der aktuellen Fachliteratur und deutet darauf hin, dass die Durchführung eines ES zu keiner Erhöhung der Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten im Rahmen der künstlichen Befruchtung führt. Im Allgemeinen lässt sich schlussfolgern, dass keine weiteren Untersuchungen zu diesem Thema durchgeführt werden sollten und generell das ES nicht mehr angeboten werden sollte.

5 Zusammenfassung

Unerfüllter Kinderwunsch ist eine vielschichtige und weit verbreitete Problematik. Die vorliegende retrospektive, unizentrische Analyse beschäftigt sich mit der Frage, ob die Durchführung eines Endometrial Scratchings (ES) im Rahmen einer künstlichen Befruchtung einen positiven Effekt auf die Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten hat. Das Studienkollektiv wurde in eine Fallgruppe mit ES und eine Kontrollgruppe ohne ES eingeteilt und umfasste 1363 Patientinnen. Die erhobenen Daten der eingeschlossenen Frauen wurden im Hinblick auf das erfolgreiche Eintreten einer Schwangerschaft bzw. Lebendgeburt statistisch ausgewertet.

Es konnte kein statistisch signifikanter Nachweis einer positiven Auswirkung des ES auf die Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten nachgewiesen werden. Es konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Vorteil in der Fallgruppe beim Transfer von frischen oder kryokonservierten befruchteten Eizellen gezeigt werden. Die Tendenz zu einer besseren Schwangerschaftsrate nach mindestens zwei vorangegangenen erfolglosen Eizell-Transfers und darauffolgendem ES, war statistisch nicht signifikant. Die Analyse der Lebendgeburtsraten nach mindestens 2 vorangegangenen erfolglosen Eizell-Transfers wies zwar eine statistisch signifikante Verbesserung bei frischen Transfers an Tag 2 und 3 in der Fallgruppe auf, allerdings ist dieses Kollektiv sehr klein. Die Untersuchung des Patientenkollektivs, auf einen Vorteil durch ES im Zusammenhang mit der Verabreichung von Intralipid bei erhöhtem Wert der natürlichen Killer Zellen, ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Da es sich hierbei um eine retrospektive Analyse handelt, könnte eine klinisch prospektive Studie zur Validierung unserer Ergebnisse in Bezug auf die Subgruppe mit zwei vorangegangenen erfolglosen Versuchen angestrebt werden. Weitere grundlegende Studien zur allgemeinen Wirksamkeit des ES sind nach unseren Ergebnissen und nach dem Stand der aktuellen Literatur nicht zu empfehlen.

6 Literaturverzeichnis

1. Campbell, S., 2013. A Short History of Sonography in Obstetrics and Gynaecology. *Facts Views Vis. ObGyn* 5, 213–229.
2. Cota, A.M.M., Oliveira, J.B.A., Petersen, C.G., Mauri, A.L., Massaro, F.C., Silva, L.F., Nicoletti, A., Cavagna, M., Baruffi, R.L., Franco, J.G., 2012. GnRH agonist versus GnRH antagonist in assisted reproduction cycles: oocyte morphology. *Reprod. Biol. Endocrinol. RBE* 10, 33.
3. Coughlan, C., Ledger, W., Wang, Q., Liu, F., Demirel, A., Gurgan, T., Cutting, R., Ong, K., Sallam, H., Li, T.C., 2014. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod. Biomed. Online* 28, 14–38.
4. Dakhly, D.M.R., Bayoumi, Y.A., Sharkawy, M., Gad Allah, S.H., Hassan, M.A., Gouda, H.M., Hashem, A.T., Hatem, D.L., Ahmed, M.F., El-Khayat, W., 2016. Intralipid supplementation in women with recurrent spontaneous abortion and elevated levels of natural killer cells. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 135, 324–327.
5. Deutsches IVF-Register, dir-jahrbuch-2017-deutsch-final-4.pdf, <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/dir-jahrbuch-2017-deutsch-final-4.pdf> (15.11.2019).
6. Farquhar, C., Rombauts, L., Kremer, J.A., Lethaby, A., Ayeleke, R.O., 2017. Oral contraceptive pill, progestogen or oestrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst. Rev.*
7. Glujovsky, D., Farquhar, C., Quinteiro Retamar, A.M., Alvarez Sedo, C.R., Blake, D., 2016. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002118.
8. Health Quality Ontario, 2006. In vitro fertilization and multiple pregnancies: an evidence-based analysis. *Ont. Health Technol. Assess. Ser.* 6, 1–63.
9. Karki, S., Suwal, S., Tamrakar, S.R., Poudel, R., 2016. Imaging in Infertile Female Patients Who Underwent Hysterosalpingography Investigation at Dhulikhel Hospital. *Kathmandu Univ. Med. J. KUMJ* 14, 258–263.

10. Keck, C., Kinderwunschbehandlung in der gynäkologischen Praxis: sinnvolle Diagnostik- und Therapiestrategien für Frauenärzte, 2014, 1.Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart. Gutensohn, K.: über Thrombophilie im Rahmen der assistierten Reproduktion, S.103.
11. Keck, C., Kinderwunschbehandlung in der gynäkologischen Praxis: sinnvolle Diagnostik- und Therapiestrategien für Frauenärzte, 2014, 1.Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart. Tempfer, C.: über Zyklusstörungen, S.150.
12. Keck, C., Kinderwunschbehandlung in der gynäkologischen Praxis: sinnvolle Diagnostik- und Therapiestrategien für Frauenärzte, 2014, 1.Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart. Braun, A., Keck, C.: über Uterus myomatosus, S.186.
13. Keck, C., Kinderwunschbehandlung in der gynäkologischen Praxis: sinnvolle Diagnostik- und Therapiestrategien für Frauenärzte, 2014, 1.Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart. Keck, C., Nitz, B.: über Reproduktionsmedizinische Methoden, S.256-265.
14. Ko, J.K.Y., Ng, E.H.Y., 2016. Scratching and IVF: any role? *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 28, 178–183.
15. Kurtz, A., Pape, H.-C., Silbernagl, S., Physiologie, 2014, 7. Auflage., Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York. Kämmerer, U., Rieger, L., Singer, D.: über Sexualfunktionen, Schwangerschaft und Geburt, S.647.
16. Lédée, N., Vasseur, C., Petitbarat, M., Chevrier, L., Vezmar, K., Dray, G., Chenière, S., Lobersztajn, A., Vitoux, D., Cassuto, G.N., Chaouat, G., 2018. Intralipid® may represent a new hope for patients with reproductive failures and simultaneously an over-immune endometrial activation. *J. Reprod. Immunol.* 130, 18–22.
17. Lensen, S., Osavlyuk, D., Armstrong, S., Stadelmann, C., Hennes, A., Napier, E., Wilkinson, J., Sadler, L., Gupta, D., Strandell, A., Bergh, C., Vigneswaran, K., Teh, W.T., Hamoda, H., Webber, L., Wakeman, S.A., Searle, L., Bhide, P., McDowell, S., Peeraer, K., Khalaf, Y., Farquhar, C., 2019. A Randomized Trial of Endometrial Scratching before In Vitro Fertilization. *N. Engl. J. Med.* 380, 325–334.

18. Ludwig, M., *Kinderwunschsprechstunde*, 2007. 2. aktualisierte Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg. Ludwig, M.:über den systematischen Ansatz zur Diagnostik und Therapie bei Kinderwunschpaaren, S.62-88.
19. Maged, A.M., Rashwan, H., AbdelAziz, S., Ramadan, W., Mostafa, W.A.I., Metwally, A.A., Katta, M., 2018. Randomized controlled trial of the effect of endometrial injury on implantation and clinical pregnancy rates during the first ICSI cycle. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 140, 211–216.
20. Matsumoto, Y., Kokeyuchi, S., Shiotani, M., 2017. Effects of endometrial injury on frozen-thawed blastocyst transfer in hormone replacement cycles. *Reprod. Med. Biol.* 16, 196–199.
21. Nastri, C.O., Ferriani, R.A., Raine-Fenning, N., Martins, W.P., 2013. Endometrial scratching performed in the non-transfer cycle and outcome of assisted reproduction: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 42, 375–382.
22. pmhdev, 2015. Infertility: Poor sperm quality: Artificial fertilization using ICSI or IVF? PubMed Health, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0076685/> (08.11.2018).
23. Razavi, S.M., Sabbaghian, M., Jalili, M., Divsalar, A., Wolkenhauer, O., Salehzadeh-Yazdi, A., 2017. Comprehensive functional enrichment analysis of male infertility. *Sci. Rep.* 7.
24. Sabarre, K.-A., Khan, Z., Whitten, A.N., Remes, O., Phillips, K.P., 2013. A qualitative study of Ottawa university students' awareness, knowledge and perceptions of infertility, infertility risk factors and assisted reproductive technologies (ART). *Reprod. Health* 10, 41.
25. Santamaria, X., Katzorke, N., Simón, C., 2016. Endometrial 'scratching': what the data show. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 28, 242–249.
26. Senocak, G.C., Yapca, O.E., Borekci, B., 2017. Comparison of pregnancy rates between patients with and without local endometrial scratching before intrauterine insemination. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 46, 687–690.

27. Seshadri, S., Sunkara, S.K., 2014. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 20, 429–438.
28. Shahrokh-Tehraninejad, E., Dashti, M., Hossein-Rashidi, B., Azimi-Nekoo, E., Haghollahi, F., Kalantari, V., 2016. A Randomized Trial to Evaluate the Effect of Local Endometrial Injury on the Clinical Pregnancy Rate of Frozen Embryo Transfer Cycles in Patients With Repeated Implantation Failure. *J. Fam. Reprod. Health* 10, 108–114.
29. Singh, N., Davis, A.A., Kumar, S., Kriplani, A., 2019. The effect of administration of intravenous intralipid on pregnancy outcomes in women with implantation failure after IVF/ICSI with non-donor oocytes: A randomised controlled trial. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 240, 45–51.
30. Sunderam, S., Kissin, D.M., Crawford, S.B., Folger, S.G., Jamieson, D.J., Warner, L., Barfield, W.D., 2017. Assisted Reproductive Technology Surveillance — United States, 2014. *MMWR Surveill. Summ.* 66, 1–24.
31. van Hoogenhuijze, N.E., Kasius, J.C., Broekmans, F.J.M., Bosteels, J., Torrance, H.L., 2019. Endometrial scratching prior to IVF; does it help and for whom? A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Open* 2019.
32. van Hoogenhuijze, N.E., Torrance, H.L., Mol, F., Laven, J.S.E., Scheenjes, E., Traas, M.A.F., Janssen, C., Cohlen, B., Teklenburg, G., de Bruin, J.P., van Oppenraaij, R., Maas, J.W.M., Moll, E., Fleischer, K., van Hooff, M.H., de Koning, C., Cantineau, A., Lambalk, C.B., Verberg, M., Nijs, M., Manger, A.P., van Rumste, M., van der Voet, L.F., Preys-Bosman, A., Visser, J., Brinkhuis, E., den Hartog, J.E., Sluijmer, A., Jansen, F.W., Hermes, W., Bandell, M.L., Pelinck, M.J., van Disseldorp, J., van Wely, M., Smeenk, J., Pieterse, Q.D., Boxmeer, J.C., Groenewoud, E.R., Eijkemans, M.J.C., Kasius, J.C., Broekmans, F.J.M., 2017. Endometrial scratching in women with implantation failure after a first IVF/ICSI cycle; does it lead to a higher live birth rate? The SCRaTCH study: a randomized controlled trial (NTR 5342). *BMC Womens Health* 17.
33. WHO | Gender and Genetics, <https://www.who.int/genomics/gender/en/index6.html> (15.11.2019).

34. Yeung, T.W.Y., Chai, J., Li, R.H.W., Lee, V.C.Y., Ho, P.C., Ng, E.H.Y., 2014. The effect of endometrial injury on ongoing pregnancy rate in unselected subfertile women undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Hum. Reprod.* 29, 2474–2481.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen beteiligten Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Hancke für die ausgezeichnete Betreuung. Ich konnte mich mit jeglichen Fragen jederzeit an Sie wenden, sodass Sie mich enorm bei der Umsetzung der gesamten Arbeit unterstützt haben.

Außerdem möchte ich Georg und Hiltrud Döhmen meinen Dank aussprechen, die mich auf den Bereich der Reproduktionsmedizin aufmerksam gemacht haben und mich im Rahmen meines Studiums mit produktiven Gesprächen und Anregungen unterstützt und begleitet haben.

Meinen Eltern und Großeltern danke ich für ihre Geduld, Unterstützung und Ermutigungen während des gesamten Studiums und der Arbeit an dieser Doktorarbeit. Außerdem danke ich meinen Freunden für die treue Begleitung, aber auch für die vielen Einheiten des Korrekturlesens.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.