

Aus der Universitätsklinik für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie
(Direktor: Prof. Dr. med. J. Kleinstein)
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Prognosefaktoren für den Erfolg einer mikrochirurgischen Refertilisierung der Eileiter

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Elisa Benkwitz

aus Magdeburg

Magdeburg 2013

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Benkwitz, Elisa:

Prognosefaktoren für den Erfolg einer mikrochirurgischen Refertilisierung der Eileiter.

- 2013. - 59 Bl., 27 Abb., 15 Tab.

Kurzreferat

Der Wunsch nach einer Refertilisierung einer vorangegangenen Eileitersterilisation wird selten geäußert. Dennoch ist dieser Schritt für eine Frau sehr bedeutsam, weil sie sich zum einen einer Operation unterziehen und zum anderen die dabei anfallenden Kosten selbst tragen muss. Zudem besteht oft Unsicherheit, ob der gewünschte Erfolg eintritt.

Um Frauen mit Refertilisierungswunsch hinsichtlich der zu erwartenden Schwangerschafts-, Abort- und EUG-Rate adäquat beraten zu können, wurde die vorliegende retrospektive, nicht interventionelle Studie initiiert. In dem Zeitraum von 2000 -2009 wurden an der Universitätsklinik für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg insgesamt 233 Frauen mikrochirurgisch refertilisiert. Hauptgrund für den Refertilisierungswunsch war zukünftiger Kinderwunsch in einer neuen Partnerschaft. Allen operierten Frauen standen mindestens zwei Jahre, maximal 11 Jahre nach der Refertilisierung zur Verfügung, um schwanger zu werden. Diese lange Latenz war unter anderem ein Grund, dass insgesamt nur 53,6% der operierten Frauen nachfolgend kontaktiert werden konnten. In dieser Gruppe wurde eine relativ hohe Schwangerschaftsrate (mindestens eine intrauterine Gravidität) von 73,6% bei einer Abortrate von 25,6% und EUG-Rate von 5,6% ermittelt. Lediglich das Alter hatte einen Einfluss auf das Endergebnis, wenn auf die formale Bildung von Altersgruppen verzichtet wurde. Weitere Faktoren wie der Typ der Refertilisierung, die Dauer der Sterilisation, der BMI und Nebenumstände wie das Rauchen oder die Existenz von Endometriose beeinflussten das Ergebnis nicht.

Schlüsselwörter:

Refertilisierung, Eileiter, Sterilisation, Mikrochirurgie, Schwangerschaftsrate, Abortrate, Extrauterin gravidität, Alterseinfluss, Refertilisierung vs. IVF

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	4
1.1 Hintergründe und Epidemiologie	4
1.2 Geschichte der Mikrochirurgie	5
1.3 Anatomie und Funktion der Tuba uterina	6
1.4 Varianten der Tubensterilisation	7
1.5 Voraussetzungen für die Durchführbarkeit einer Refertilisierung	8
1.6 Ablauf der Refertilisierung	9
1.7 Alternativen zur mikrochirurgischen Refertilisierung	10
1.8 Kosten der Refertilisierung	11
1.9 Herleitung der Aufgabenstellung	11
2 Material und Methoden	12
2.1 Fragestellung	12
2.2 Ablauf der retrospektiven Studie	12
2.3 Studienziele	14
2.4 Datenerfassung und statistische Auswertung	15
3 Ergebnisse	16
3.1 Deskriptive Angaben zum Patientenkollektiv	16
3.1.1 Anzahl der Kinder vor der Sterilisation, Datum der Sterilisation und zeitlicher Abstand zwischen Sterilisation und Refertilisierung	16
3.1.2 Numerische Verteilung des Typs der Refertilisierung bezogen auf die rechte bzw. linke Tube	18
3.1.3 Häufigkeit der Nebendiagnosen Endometriose und Nikotinabusus	19
3.1.4 Body-Mass-Index (BMI), Patientenalter zum Zeitpunkt der Refertilisierung, Operations-Dauer und resultierende Tubenlänge als mögliche prognostische Parameter	20
3.2 Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Antwort auf die Fragebögen hinsichtlich wichtiger demographischer Größen	21
3.3 Statistische Zusammenhänge zwischen der Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung und anamnestisch sowie intraoperativ erhobenen Daten	24
3.3.1 Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung und Alter bei Refertilisierung	25
3.3.2 Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung und Typ der Refertilisierung rechts	26
3.3.3 Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung und Typ der Refertilisierung links	27

3.3.4	Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung in Abhängigkeit von einseitiger oder beidseitiger Refertilisierung	28
3.3.5	Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung in Abhängigkeit vom Raucherstatus	29
3.3.6	Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung und Endometriose	30
3.3.7	Graphische Darstellung relevanter Parameter bei schwangeren und nicht schwangeren Patienten nach Refertilisierung in Box-Whisker-Plots	31
3.3.8	Prüfung auf statistische Signifikanz anamnestisch sowie intraoperativ erhobener Daten mittels Mann-Whitney-U-Test	36
3.4	Statistische Zusammenhänge zwischen der Abortrate nach Refertilisierung und anamnestisch sowie intraoperativ erhobenen Daten	37
3.5	Statistische Zusammenhänge zwischen der Rate an Extrauterin-graviditäten nach Refertilisierung und anamnestisch sowie intraoperativ erhobenen Daten	39
3.6	Statistische Zusammenhänge zwischen dem Typ der Refertilisierung links bzw. rechts und postoperativ erhobenen Daten	41
3.7	Statistische Zusammenhänge zwischen dem Raucherstatus und postoperativ erhobenen Daten	42
3.8	Statistische Zusammenhänge zwischen dem intraoperativen Auftreten von Endometriose und postoperativ erhobenen Daten	43
4	Diskussion	44
4.1	Datenerhebung	44
4.2	Alterseinfluss	45
4.3	Typ der Refertilisierung	46
4.4	Body-Mass-Index	47
4.5	Zeitraum zwischen Sterilisation und Refertilisierung	48
4.6	Wertung der Abort- und EUG-Rate	48
4.7	Nebenfaktoren	49
4.8	Ausblick	50
5	Zusammenfassung	51
6	Literaturverzeichnis.....	52
7	Danksagung	55
8	Ehrenerklärung	56
9	Darstellung des Bildungsweges	57

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMH	Anti-Müller-Hormon
ART	Assistierte Reproduktionstechniken
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
cm	Zentimeter
ET	Embryonentransfer
EUG	Extrauterin gravidität
IVF	In-vitro-Fertilisation
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
li.	links
m ²	Quadratmeter
min	Minuten
OAT-Syndrom	Oligo-Asthenio-Teratozoospermie-Syndrom
OHSS	Ovariell Hyperstimulationssyndrom
OP	Operation
Pat.	Patientin
PCO-Syndrom	Syndrom der polyzystischen Ovarien
re.	rechts
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
WHR	Waist-to-hip ratio
z.T.	zum Teil

1. Einleitung

1.1 Hintergründe und Epidemiologie

Ungewöhnlich viele Frauen haben sich nach der Wiedervereinigung Deutschlands aus den unterschiedlichsten Beweggründen in den neuen Bundesländern sterilisieren lassen. Die genaue Anzahl der sterilisierten Frauen in Deutschland ist nicht bekannt, es ist jedoch von einer beträchtlichen Dunkelziffer auszugehen, da ein nicht unerheblicher Anteil der Sterilisationen im Rahmen anderer Eingriffe wie zum Beispiel einer Sectio caesarea oder einer diagnostischen Laparoskopie aus anderen Gründen mit durchgeführt wird.

Die Tubensterilisation ist die am häufigsten durchgeführte irreversible Methode der Kontrazeption. Im Jahr 2006 waren weltweit ca. 138 Millionen Frauen im reproduktiven Alter sterilisiert.

Von 100 sterilisierten Frauen bereuen drei zumindest zeitweise den Eingriff und eine von 100 Frauen entscheidet sich für eine Rückgängigmachung (Refertilisierung) der ursprünglich durchgeführten, irreversibel geltenden Unterbrechung der Eileiterpassage (Kleinstein et al. 2010).

Eine ähnliche Datenlage zeigt eine Studie von Yossry et al. aus dem Jahr 2006. Hier lag die Prävalenz, diesen Eingriff hinterher zu bereuen bei 2,1 – 26%, jedoch entschieden sich insgesamt nur etwa 1-2% der sterilisierten Patientinnen für eine Refertilisierung (Yossry et al. 2006). Dabei spielt das Alter bei der Sterilisation sowie der zwischen Sterilisation und erneutem Kinderwunsch liegende Zeitrahmen eine Rolle. Außerdem implizieren hohe Scheidungsraten anschließend den erneuten Kinderwunsch in einer neuen Partnerschaft. Eine Ursache kann jedoch auch der Tod eines Kindes sein.

Um den Frauen, die eine Refertilisierung hinterfragen, eine objektive Information über den zu erwartenden Erfolg einer Refertilisierung geben zu können, wurde das Patientengut einer Dekade der Jahre 2000-2009 in der Klinik für Reproduktionsmedizin der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mit Refertilisierung analysiert. Zu diesem Zeitraum bestand eine standardisierte Operationsmethode mittels Mikrochirurgie, die von nur einem Operateur mit langjähriger Erfahrung in der mikrochirurgischen Refertilisierung angewandt wurde.

1.2 Geschichte der Mikrochirurgie

Ursprünglich entwickelten sich mikrochirurgische Operationstechniken, bei denen in einem zunächst klassischen Operationsfeld mit stark vergrößernden Lichtmikroskopen gearbeitet wird, in der Plastischen- und Gefäßchirurgie. Es sind nicht nur sehr kleine Schnitte ausreichend, es werden auch sehr feine Instrumente und Mikronähte eingesetzt, um die Gewebsstrukturen nicht zu beschädigen. Erste Berichte über erfolgreiche mikrochirurgische Eingriffe stammen aus dem Jahr 1960. Es war Jules Jacobson, einem Gefäßchirurgen aus Vermont, gelungen, Blutgefäße von 1,4 mm Durchmesser erfolgreich zu reanastomosieren. Harry J. Buncke, ein amerikanischer Chirurg, beschreibt 1964 die erste erfolgreiche Replantation eines Kaninchenohres. Das erforderliche mikrochirurgische Instrumentarium stellte er damals in Eigenarbeit her (Buncke et al. 1966). Dies war eine Revolution für die weltweite Plastische- und Gefäßchirurgie, da es möglich war, kleinste Blutgefäße, Nerven und Muskeln, zum Beispiel im Rahmen der Replantation von Körpergliedern, miteinander zu verbinden. Ebenso die Eingriffe in schwer zugänglichen Bereichen mit geringen Abmessungen, zum Beispiel in der Neurochirurgie oder der Augenheilkunde, waren nun möglich.

Seit der Etablierung mikrochirurgischer Operationstechniken in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts gehören Eingriffe im Rahmen der rekonstruktiven Tubenchirurgie zum regelmäßigen Standard (Swolin 1975, Gomel 1977).

Neben der mikrochirurgischen Tubenchirurgie als Primärtherapie in der Sterilitätsbehandlung wird diese heute auch vermehrt als adjuvante Therapie zur Erfolgsoptimierung nachfolgender assistierter Reproduktionstechniken (ART) eingesetzt. Als Primärtherapie hat sich die mikrochirurgische Tubenrekonstruktion insbesondere im Rahmen der Refertilisierung und der Salpingolyse etabliert. Als besonderer Vorteil ist hier die nachfolgende natürliche Konzeptionschance in jedem Zyklus hervorzuheben. Voraussetzungen dafür sind selbstverständlich eine ausreichende Ovarialreserve sowie Normozoospermie.

Die mikrochirurgische Laparotomie war bis zum Beginn der 90er Jahre des 20. Jahrhunderts den laparoskopischen Techniken überlegen (Reich et al. 1993).

Später wurden jedoch auch laparoskopische Erfolge publiziert, in denen die Schwangerschaftsraten denen der konventionellen „offenen“ Refertilisierung glichen (Yoon et al. 1999).

Allerdings bedürfen laparoskopische Operationstechniken im Rahmen der Tubenchirurgie eines noch aufwändigeren Trainingsaufwandes im Vergleich zur „klassischen“ Mikrochirurgie, da die Übersicht eingeschränkt ist und Vergrößerungseffekte nicht existieren.

Auch neueste Roboter-assistierte Chirurgie-Systeme wie das daVinci-System (Intuitive Surgical, Sunnyvale, Californien, USA) erzielen heute mit der konventionellen und minimalinvasiven Chirurgie vergleichbare Erfolgsraten, der bislang größte Nachteil liegt jedoch in dem enormen Kosten-, Zeit- und Trainingsaufwand (Gargiulo et al. 2011).

1.3 Anatomie und Funktion der Tuba uterina

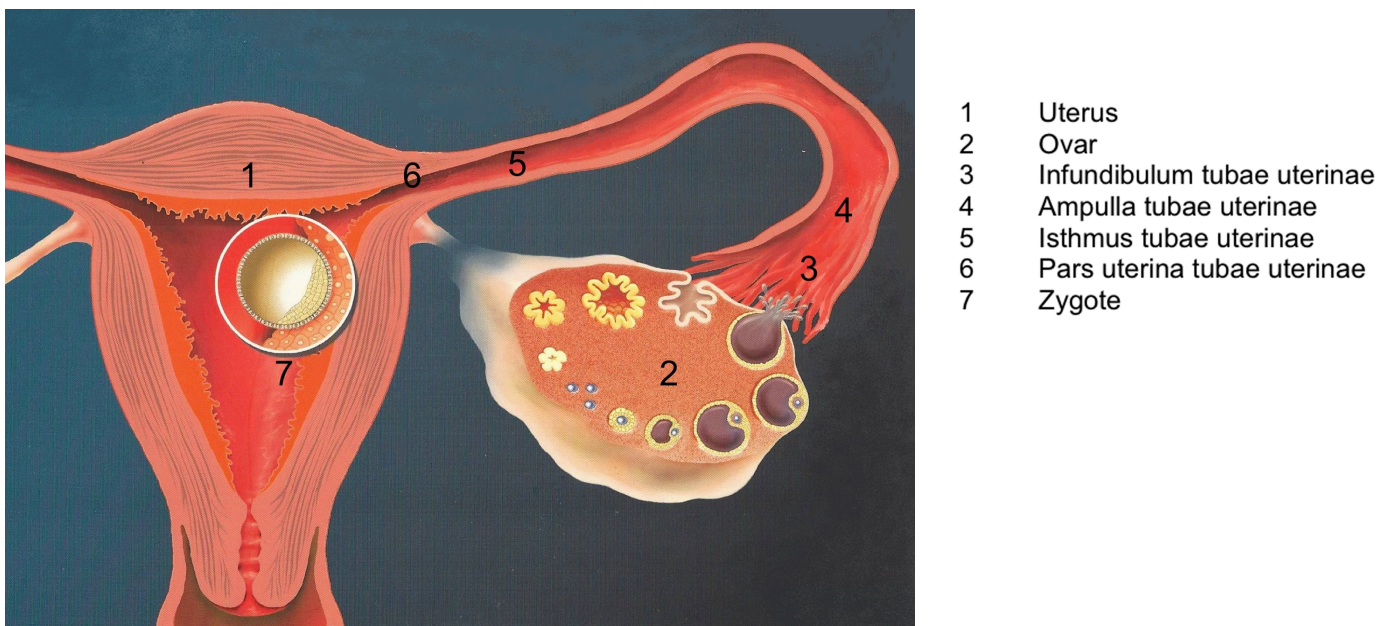


Abb. 1: Anatomie der Tuba uterina

Die Tuba uterina (Abb. 1) ist ein paarig angelegter, ca. 10-15 cm langer Muskelschlauch, welcher die Gebärmutter (1) mit den Ovarien (2) verbindet. Über die Mesosalpinx ist die Tube am Ligamentum latum uteri befestigt. Ihre Lage ist abhängig von der Position der Gebärmutter und verändert sich mit zunehmendem Alter. Insgesamt lassen sich 4 verschiedene Abschnitte der Tuba uterina unterscheiden. Lateral befindet sich das Infundibulum tubae uterinae (3) mit dem etwa 2 mm weiten Ostium abdominale tubae uterinae, welches von zahlreichen fächerförmigen Fimbrien umgeben ist und damit dem

Ovar anliegt. Die Fimbrien gestatten dem Infundibulum eine gewisse Beweglichkeit, um sprungreife Eizellen an verschiedenen Stellen des Ovars aufnehmen und in Richtung Uterus bewegen zu können. Dem Infundibulum schließt sich die Ampulla tubae uterinae (4) an, sie ist mit ca. 5 mm Durchmesser der weiteste und mit 7-8 cm Länge der längste Abschnitt der gesamten Tube. Die Schleimhaut weist hier eine sehr starke Fältelung auf. In der Regel kommt es innerhalb der Ampulle zur Konzeption. Die Ampulle mündet in den Isthmus tubae uterinae (5), diese etwa 2-3 cm lange und 2-3 mm breite Engstelle befindet sich kurz vor der Einmündung in den Uterus. Die Schleimhaut weist nur ein sehr flaches Faltenrelief auf. Der letzte Abschnitt der Tube, die sogenannte Pars uterina tubae uterinae (6), ist die in der Uteruswand verlaufende Mündung der Tube in das Cavum uteri. Die Zygote (7) hat hier in der Regel das Blastozystenstadium erreicht und kann sich im Endometrium einnisten. Histologisch weist die Tube eine typische 3-Schichtung, bestehend aus Tunica mucosa, Tunica muscularis und Tunica serosa, auf.

1.4 Varianten der Tubensterilisation

Die häufigste Indikation für die Durchführung einer Tubensterilisation ist die abgeschlossene Familienplanung. Weltweit wird der laparoskopische Zugang bevorzugt, hierbei existieren verschiedene Techniken.

Bei der monopolaren Koagulation fließt der Strom zwischen Koagulationselektrode (aktiv) und Neutralelektrode (meist am Gesäß der Patientin platziert). Die Stromdichte ist in Höhe der Aktivelektrode am höchsten mit dem größten thermischen Effekt. Bei nicht korrekt angebrachter oder fehlerhaft isolierter Neutralelektrode kann es daher zu schweren Verbrennungen kommen. Wesentlich sicherer ist die bipolare Koagulation, bei der der Strom nur zwischen den beiden Branchen der Koagulationselektrode fließt. Eine weitere Alternative ist die Thermokoagulation, hier erfolgt das Verkleben durch Hitze, es zeigt sich jedoch häufig ein zu starkes Verkleben des Gewebes mit dem Instrument als Nachteil, des Weiteren kann es auch hier zu Verbrennungen von umliegendem Gewebe kommen.

Zur weiteren Erhöhung der kontrazeptiven Sicherheit kann außerdem der zuvor koagulierte Tubenabschnitt durchtrennt werden. Hier ist jedoch nachfolgend von einem erhöhten Blutungsrisiko bei nur fraglichem kontrazeptivem Zugewinn auszugehen (Riedel et al. 1995).

Eine geringere Komplikationsrate durch Blutungen oder Verletzung von Nachbarorganen verspricht die nichtkoagulierende Tubensterilisation durch den Fallop-Ring oder diverse Kunststoffclips. Das Anbringen erfordert jedoch Übung bei außerdem etwas geringerer kontrazeptiver Sicherheit (Chick et al. 1985).

Ungewollte Schwangerschaften nach Tubensterilisation sind zu 0,21% sogenannte Lutealphasenschwangerschaften (Peterson et al. 1986), hierbei handelt es sich um Schwangerschaften, die im Rahmen der letzten Ovulation vor der Sterilisierung eingetreten sind. Im Rahmen der CREST-(Collaborative-Review-of-Sterilization-)Studie von 1996 ergab sich eine Quote von wahren Sterilisationsversagern von 1,34% (Peterson et al. 1996). Somit ist die Tubensterilisation eine der sichersten Verhütungsmethoden der Frau.

1.5 Voraussetzungen für die Durchführbarkeit einer Refertilisierung

Primäre Voraussetzung ist die Operationsfähigkeit der Patientin aus anästhesiologischer Sicht. Des Weiteren sollten beidseits Fimbrientrichter vorhanden sein, um die Eizellen aufzunehmen. Eine wesentliche Rolle spielt auch die Länge der verbliebenen Tubenstümpfe für die Entscheidung zur Durchführbarkeit einer Refertilisierung. Ist die resultierende Tubenlänge aus beiden Portionen kürzer als 4 cm nach der Anastomosierung, gilt die Refertilisierung als erschwert durchführbar und weniger erfolgreich. Des Weiteren sind Begleiterkrankungen wie zum Beispiel Myome oder eine ausgeprägte Endometriose nachteilig für den Erfolg einer Refertilisierung. Liegt ein ausgeprägter Uterus myomatosus oder gar eine Adenomyosis uteri (Endometriose der Gebärmutterwand) vor, ist der Operationserfolg nur dann erfolgreich, wenn die Pathologien mit beseitigt werden. Des Weiteren sollte bei der Patientin eine ausreichende Ovarialreserve vorhanden sein. Diese kann am sichersten mit Hilfe des Anti-Müller-Hormons (AMH) bestimmt werden, wobei AMH-Werte $>1,0$ ng/ml als optimal einzustufen sind.

Der Lebenspartner sollte in einem aktuellen Spermogramm eine Normozoospermie, allerhöchstens jedoch ein OAT-Syndrom I (Oligo-Asthenoteratozoospermie-Syndrom) aufweisen. Jede weitere Einschränkung des Spermogrammes schränkt auch die Erfolgsraten der Refertilisierung ein und gibt Anlass zur Durchführung einer ART.

Internistische Begleiterkrankungen wie zum Beispiel Adipositas Grad III - IV mit Metabolischem Syndrom, welche eine erfolgreiche Konzeption generell erschweren, beziehungsweise ein erhebliches Anästhesie- und Operationsrisiko mit sich führen, können ebenfalls eine Kontraindikation für die Durchführung der Refertilisierung darstellen.

1.6 Ablauf der Refertilisierung

Die Refertilisierung wird in der Regel in Allgemeinnarkose durchgeführt und dauert je nach Konstitution und Begleiterkrankungen zwei bis vier Stunden.

Nach entsprechender Lagerung der Patientin in Längslage sowie Desinfektion und steriler Abdeckung erfolgt zunächst eine diagnostische Laparoskopie zur Inspektion der Tubenstümpfe und somit Beurteilung der praktischen Durchführbarkeit der Refertilisierung. Außerdem werden konzeptionserschwerende Begleiterkrankungen eruiert. Sofern eingeschätzt wird, dass eine Refertilisierung gemäß den Voraussetzungen möglich ist, erfolgt dann eine Querschnitt-Laparotomie mittels Pfannenstielschnitt und schichtweiser Eröffnung der Bauchdecke in gleicher Narkose. Anschließend werden eventuelle Begleiterkrankungen wie Adhäsionen, Endometriose oder Myome entsprechend aufgesucht und mittels Adhäsiolyse, Myomenukleation oder Endometrioseexzision beseitigt. Das Operationsmikroskop wird über dem Pfannenstielquerschnitt eingestellt. Stufenlose Vergrößerungen um das Zwei- bis Vierfache sind per Finger- oder Fußdruck möglich. Es wird nach Präparation und möglichst lumengleicher Anfrischung der distalen und proximalen Tubenstümpfe idealerweise eine isthmo-isthmische oder isthmo-ampulläre Tubenanastomose hergestellt. Situsbedingt bedarf es jedoch z.T. auch cornual-isthmischer oder ampullo-ampullärer Anastomosen.

Prinzipiell erfolgt zunächst die Approximation der Tubenstümpfe im Bereich der Mesosalpinx mit einer 6x0 Naht (Vicryl, Ethicon, Johnson & Johnson, Norderstedt). Anschließend erfolgt die Naht der Tunica muscularis nacheinander in der 6.00-Uhr-, 3.00-Uhr-, 9.00-Uhr- und 12.00-Uhr-Position durch Einzelkopfnähte mit der Fadenstärke 8x0. Die Anzahl der Einzelkopfnähte im Bereich der Tunica serosa ist variabel. Die hierfür verwendeten Nahtmaterialien haben eine Stärke von 6x0.

Unabhängig vom Typ der Anastomose stellt sich die Aufgabe, die Durchgängigkeit der präparierten Tubenabschnitte zu sichern. Darum wird zum Nachweis der Passage des proximalen Tubenabschnittes eine transfundale Chromopertubation, zum Nachweis der

Durchgängigkeit des peripheren Abschnittes entweder eine retrograde Perfusion über die angefrischte Seite bzw. eine anterograde Flüssigkeitsinstillation über den Fimbrientrichter durchgeführt. Die isthmo-isthmische Tubenanastomose geht mit einigen Vorteilen einher, weil nach der Approximationsnaht identische Schichtdicken der Tunica muscularis aufeinander treffen und die Tunica mucosa gegenüber der Muskelschicht relativ flach ist.

Bei einer isthmo-ampullären Anastomose trifft die relativ starke Muskelschicht des Isthmus auf die flache Tunica muscularis der Ampulla. Ein wesentlicher Nachteil ist in diesen Fällen die hochproliferierte Schleimhaut des ampullären Abschnittes mit Tendenz zur Prolabierung, so dass eine adäquate Resektion der überschüssigen Schleimhaut notwendig wird, um die Übersicht behalten zu können.

Die seltenen cornual-isthmischen Anastomosen gehen mit dem Nachteil des tief im Myometrium liegenden proximalen Anfrischungsschnittes, der leicht überblutet wird, einher. Bei den ebenfalls seltenen ampullo-ampullären Anastomosen sind die dünnen Muskelschichten sowie die prolabierte Schleimhaut zu beachten.

Vor Verschluss der Bauchhöhle wird die Bauch- und Beckenhöhle sorgsam durch Spülung mit Ringer-Laktat-Lösung von Blut und Koageln befreit. Ein künstlicher Aszites mit 1000 ml Adept (4% Icodextrin) und 160 ml Volon A dient der Adhäsionsprophylaxe.

1.7 Alternativen zur mikrochirurgischen Refertilisierung

Kosten und Risiken einer Refertilisierung werfen immer auch die Frage nach Alternativen zur operativen Reanastomosierung der Eileiter auf. Insbesondere die In-vitro-Fertilisation (IVF) ist eine häufig gewählte Option, wenn eine Laparotomie vermieden werden soll. Hierbei wird nach vorheriger hormoneller Follikelstimulation eine sonographiegesteuerte transvaginale Follikelpunktion durchgeführt, wobei idealerweise 10-15 reife Eizellen entnommen werden. Diese werden anschließend mit dem Sperma des Partners im Reagenzglas zusammengebracht. Ein Vorteil bei dieser Methode ist der Nachweis der Fertilisation. Zwei Tage nach der Befruchtung werden maximal zwei Embryonen in das Cavum uteri transferiert. Die Schwangerschaftsraten zeigen einen engen Altersbezug mit Erfolgsraten über 30% pro Embryonentransfer (ET) bis zum 35. Lebensjahr. Ab dem 35. Lebensjahr reduzieren sich die Schwangerschaftsraten zunehmend, um ab dem 40. Lebensjahr bei 17% pro ET zu liegen (DIR 2011).

Bis auf die Eizellgewinnung ist die IVF nichtinvasiv, was einen großen Vorteil im Gegensatz zur Refertilisierung darstellt. Nachteile und Risiken ergeben sich hauptsächlich

durch die hochdosierte Hormonbehandlung der Frau. Neben Stimmungsschwankungen und Gewichtszunahme ist das ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS) mit der Gefahr von Hyperkoagulabilität und Nierenfunktionsstörungen ein nicht zu unterschätzendes Risiko. Mehrlingsschwangerschaften sind ebenfalls nicht selten. Des Weiteren können die Kosten für mehrere aufeinanderfolgende IVF-Behandlungen schnell das Niveau einer Refertilisierung übersteigen.

1.8 Kosten der Refertilisierung

Die Kosten zur Durchführung einer Refertilisierung variieren von Klinik zu Klinik durch freie Verhandelbarkeit. Häufig wird um einen Kostenvergleich zwischen Refertilisierung und In-vitro-Fertilisation gebeten, dies ist jedoch aufgrund extremer Unterschiede in der Gestaltung der Kostenaufstellung nicht möglich. Beide Eingriffe werden von den Krankenkassen im Falle einer Tubensterilisation nicht übernommen und sind somit von den Patientinnen selbst zu tragen. Einen Sonderfall stellt die erfolglose Refertilisierung dar, welche als sekundäre tubare Sterilität gewertet werden kann und somit laut Sozialgesetzgebung der Kostenerstattung durch die Krankenkassen unterliegt. Im Universitätsklinikum Magdeburg liegen die Kosten für eine Refertilisierung bei ca. 2500,00 Euro. Enthalten sind die Laborkosten vor der Anästhesie, das belegte Klinikbett für ca. 3 Tage, die Anästhesiekosten sowie die Arztkosten.

1.9 Herleitung der Aufgabenstellung

Die Tubensterilisation der Frau ist eine der sichersten Verhütungsmethoden, es handelt sich hierbei jedoch um eine permanente Maßnahme, die nicht ohne chirurgische Intervention rückgängig zu machen ist. Einige Frauen bereuen diesen Schritt und entwickeln nach der Sterilisation einen erneuten Kinderwunsch, insbesondere im Rahmen einer neuen Partnerschaft.

Dabei stehen die Refertilisierung und die IVF (In-vitro-Fertilisation) in einer Konkurrenzsituation. Wenn in einer Universitätsklinik beide Verfahren - Refertilisierung und IVF - auf hohem Niveau zur Verfügung stehen, bedarf es einer Analyse der Erfolgsaussichten der Refertilisierung, um Patienten suffizient beraten zu können. In diese Analyse sollen die Schwangerschafts-, Abort- und EUG-Rate eingeschlossen werden.

2. Material und Methoden

2.1 Fragestellung

Bei Patientinnen mit in der Vergangenheit erfolgter Tubensterilisation und erneutem Kinderwunsch wurde eine mikrochirurgische Refertilisierung durchgeführt. Der Erfolg dieser Operationsmethode hinsichtlich einer auf natürlichem Wege eintretenden Schwangerschaft wurde in einer nicht interventionellen, retrospektiven Studie untersucht.

2.2 Ablauf der retrospektiven Studie

Es wurden alle Patientinnen erfasst, die sich im Zeitraum vom 01. Januar 2000 bis 31. Dezember 2009 in der Universitätsklinik für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie des Universitätsklinikums Magdeburg einer Refertilisierung unterzogen haben. Dabei handelt es sich insgesamt um 233 Patientinnen im Alter zwischen 26 und 48 Jahren. Diese wurden brieflich, telefonisch oder über moderne Kommunikationsmedien kontaktiert. Der minimale Zeitraum zwischen Operation und Befragung lag in keinem Fall unter 24 Monaten.

Grundlage der Befragung war ein Fragebogen mit wenigen einfachen Items, um eine Überforderung der Frauen mit der medizinischen Nomenklatur zu vermeiden (Abb. 2).

Da ein gewisser Anteil an Patientinnen unbekannt verzogen beziehungsweise unter der im Krankenblatt hinterlegten Telefonnummer nicht mehr erreichbar war, ergab sich insgesamt nur ein Rücklauf von 125 Fragebögen (53,6%) (Abb. 3).

Auch eine nachträgliche Kontaktierung der zum Operationszeitpunkt behandelnden ambulanten Gynäkologen führte zu keinem besseren Datenrückfluss.

Refertilisierungsstudie

Schwangerschaften: ☐ ja ☐ nein

Weiterhin bestehender Kinderwunsch: ☐ ja ☐ nein

Fehlgeburten: _____ Datum: _____ SSW: _____.
Datum: _____ SSW: _____.
Datum: _____ SSW: _____.

Eileiterschwangerschaft: Datum: _____ ☐ re ☐ li
Datum: _____ ☐ re ☐ li
Datum: _____ ☐ re ☐ li

Geburten: Datum: _____ ☐ ♀ ☐ ♂
Datum: _____ ☐ ♀ ☐ ♂
Datum: _____ ☐ ♀ ☐ ♂

Künstliche Befruchtung: ☐ ja ☐ nein

Abb. 2: Fragebogen

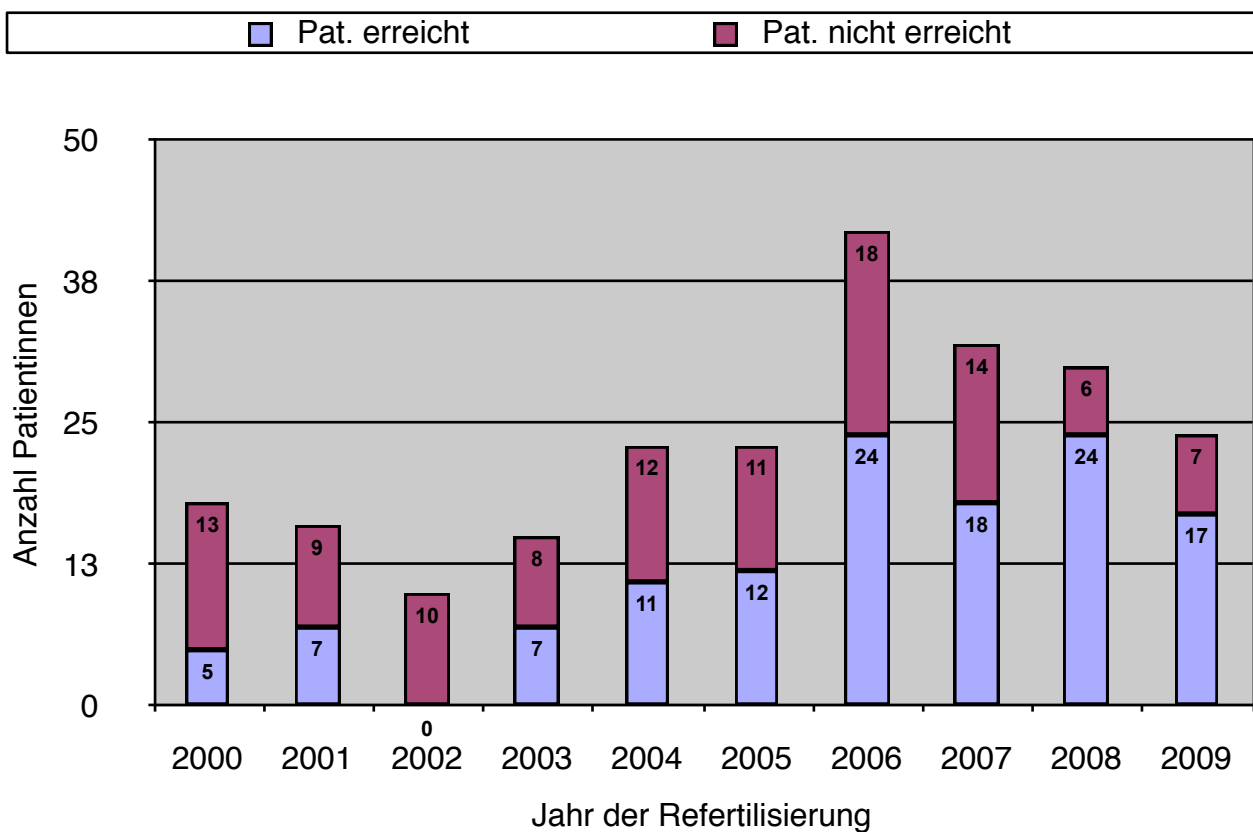


Abb. 3: Patientenkollektiv, Anzahl erreichter und nicht erreichter Patientinnen pro Jahr

2.3 Studienziele

Die Auswertung der Fragebögen sollte Aussagen über die Latenz des Eintrittes der ersten Schwangerschaft nach Refertilisierung, die Schwangerschafts- und Geburtenrate sowie die Rate ektoper Schwangerschaften ermöglichen.

Die Schwangerschaftsraten aller Kontaktierten sollten in Bezug zum Alter (= Zeitpunkt der Refertilisierung), BMI (KgKG/m^2), der Latenz zwischen Sterilisation und Refertilisierung (Jahre), der Operationsdauer (Minuten) und dem Typ der Refertilisierung gesetzt werden. Außerdem sollte der Einfluss weiterer Faktoren wie Endometriose oder Nikotinabusus evaluiert werden.

2.4 Datenerfassung und statistische Auswertung

Die Ergebnisse wurden von den Fragebögen in eine Microsoft-Excel-Tabelle übertragen und anschließend mit dem Programmpaket SPSS[®] (Version 19) statistisch ausgewertet.

Die für diese Arbeit relevanten Zielgrößen: Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung, Abortrate nach Refertilisierung und Anzahl der Extrauteringraviditäten nach Refertilisierung wurden im Bezug zu den zuvor anamnestisch und intraoperativ erhobenen Daten statistisch auf Unabhängigkeit geprüft.

Hier kam zum einen der Chi-Quadrat-Test für kategoriale Daten nach Pearson zur Anwendung. Zum anderen erfolgte der Vergleich von Messwerten zwischen zwei Gruppen durch den nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test, da initial eine Normalverteilung der Daten nicht sicher anzunehmen war. Der Vergleich von Messwerten zwischen mehr als zwei Gruppen (zum Beispiel der jeweilige Typ der Refertilisierung für die rechte bzw. die linke Seite) erfolgte mittels Kruskal-Wallis-H-Test.

Für alle genannten Tests wurde als Signifikanzniveau $p < 0,05$ festgelegt.

Aufgrund der relativ kleinen Stichprobengröße wurde in SPSS die Option für exaktes Testen beim Vorliegen von Bindungen verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Angaben zum Patientenkollektiv

3.1.1 Anzahl der Kinder vor der Sterilisation, Datum der Sterilisation und zeitlicher Abstand zwischen Sterilisation und Refertilisierung

Insgesamt erfüllten 233 Patientinnen, die sich im Zeitraum zwischen 2000 und 2009 im Universitätsklinikum Magdeburg refertilisieren ließen, die Einschlusskriterien und wurden somit in die retrospektive Studie aufgenommen. Die Anzahl der Kinder vor der Sterilisierung schwankte von keinem bis zu maximal 13 Kindern, wobei insgesamt 91,9% aller Patientinnen ein bis vier Kinder geboren hatten. Zwei Kinder hatten 42,5% aller zur Refertilisierung anstehenden Frauen vorzuweisen (Abb. 4).

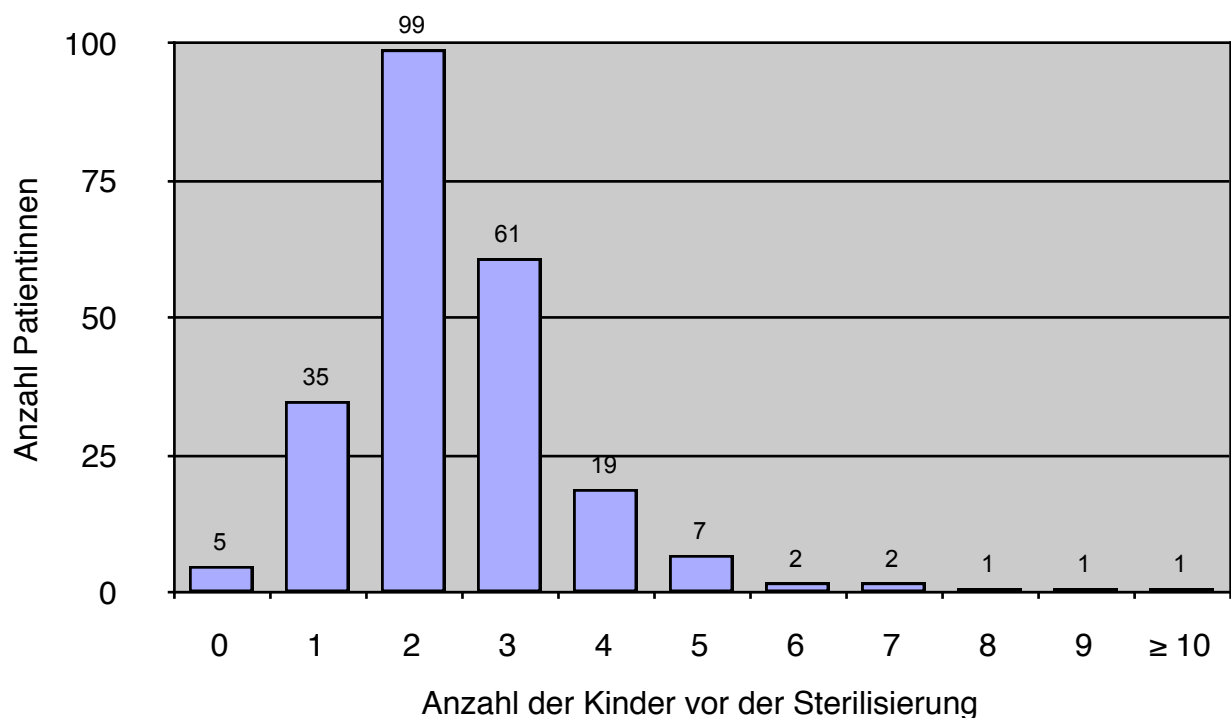


Abb. 4: Anzahl der Kinder vor der Sterilisierung

Anamnestisch wurde bei den Patientinnen außerdem das Jahr der Sterilisierung erfasst. Hier sollten eventuelle demographische Tendenzen herausgearbeitet werden. Es wurde, wie bereits in der Einleitung erwähnt, deutlich, dass es nach 1990 zu einer Zunahme der Anzahl an Sterilisierungen kam (1985-1990 insgesamt 4,6% der Frauen unserer Stichprobe und 1991-1995 insgesamt 24,1%) (Tab. 1). Jedoch muss hier auch das zeitliche Fenster des reproduktionsfähigen Alters mit dem Studienzeitraum von 2000 bis 2009 und der daraus resultierenden Häufung der Sterilisationen in den Jahren von 1996-2000 in Zusammenhang gebracht werden. Zwei Frauen hatten anamnestisch keine Angabe zum Datum der Sterilisation gemacht.

Tabelle 1: Datum der Sterilisation

Jahr	1985-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005	2006-2008	Fehlende Angaben
Anzahl Frauen	11	56	98	64	2	2
Prozent	4,6	24,1	42,0	27,5	0,8	0,8

Wichtig war auch die Frage, inwiefern der Zeitraum zwischen der Sterilisation und der Refertilisierung in Jahren einen Einfluss auf die Prognose einer zu erwartenden Schwangerschaft hat (Tab. 2). Im Mittel vergingen 7,52 Jahre, wobei das 95%-Konfidenzintervall Werte von 7,00 bis 8,03 Jahre bei einer Standardabweichung von 3,64 Jahren beinhaltete. Wie bereits in Tabelle 1 erwähnt, fehlten bei zwei Frauen die anamnestischen Angaben zum Zeitpunkt der Sterilisierung.

Tabelle 2: Zeitraum zwischen Sterilisation und Refertilisierung in Jahren

Zeitraum	0-4 Jahre	5-9 Jahre	10-14 Jahre	≥ 15 Jahre	Fehlende Angaben
Anzahl Frauen	54	112	54	11	2
Prozent	23,2	48,1	23,2	4,7	0,8

3.1.2 Numerische Verteilung des Typs der Refertilisierung bezogen auf die rechte bzw. linke Tube

Von Interesse war außerdem die prognostische Wertigkeit des Types der Refertilisierung sowohl für die postoperative Schwangerschaftsrate als auch für die Rate der Extrauterin graviditäten. Intraoperativ war bei insgesamt 217 Patientinnen eine beidseitige Refertilisierung möglich, bei 6 Patientinnen gelang die Reanastomosierung der Tubenstümpfe nur auf der rechten, bei 10 Patientinnen nur auf der linken Seite (Tab. 3).

Tabelle 3: Vorherrschende Seite der Refertilisierung

Seite der Refertilisierung	beidseitig	nur rechts	nur links
Anzahl Frauen	217	6	10
Prozent	93,1	2,6	4,3

Hinsichtlich des Types der Refertilisierung war sowohl rechts (n = 118; 52,9%) als auch links (n = 134; 59%) die isthmo-ampulläre Reanastomosierung vorherrschend. Die operationstechnisch günstige isthmo-isthmische war mit 36,6% (rechts) und 28,2% (links) die zweithäufigste Refertilisierungsform. Die ampullo-ampulläre sowie die isthmo-fimbriale Reanastomosierung war beidseits die seltensten Varianten (Tab. 4 und Tab. 5).

Tabelle 4: Numerische Verteilung des Types der Refertilisierung rechts

Typ Refertilisierung	isthmo-ampullär	isthmo-isthmisch	cornual-ampullär	cornual-isthmisch	isthmo-cornual	ampullo-ampullär	isthmo-fimbrial
Anzahl Frauen	118	81	7	12	4	1	0
Prozent	52,9	36,3	3,1	5,4	1,8	0,4	0

Tabelle 5: Numerische Verteilung des Types der Refertilisierung links

Typ Refertilisierung	isthmo-ampullär	isthmo-isthmisch	cornual-ampullär	cornual-isthmisch	isthmo-cornual	ampullo-ampullär	isthmo-fimbrial
Anzahl Frauen	134	64	10	12	5	1	1
Prozent	59,0	28,2	4,4	5,3	2,2	0,4	0,4

3.1.3 Häufigkeit der Nebendiagnosen Endometriose und Nikotinabusus

Da nicht allein die mikrochirurgische Technik für das Eintreten einer Schwangerschaft prognostisch relevant ist, erfolgte bei jeder Patientin anamnestisch die Erfassung des Raucherstatus sowie eine intraoperative Evaluierung für die Existenz oder der Ausschluss einer Endometriose. Diese wurde wenn möglich sofort exzidiert oder koaguliert. Der überwiegende Anteil der Frauen wies intraoperativ keinen Anhalt für Endometriose auf (n=202; 86,7%). Ein Nikotinabusus war bei 86 Frauen (36,9%) zu verzeichnen, eine Frau machte keine Angaben (Abb. 5).

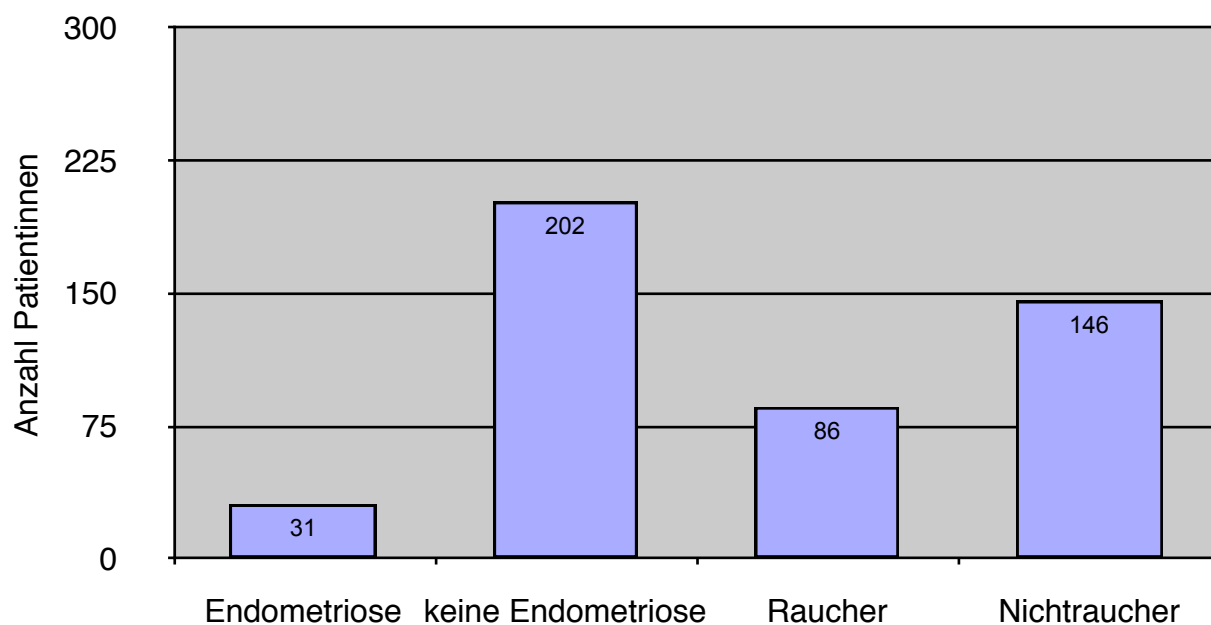


Abb. 5: Häufigkeit von Nebendiagnosen Endometriose und Nikotinabusus

3.1.4 Body-Mass-Index (BMI), Patientenalter zum Zeitpunkt der Refertilisierung, Operationsdauer und resultierende Tubenlänge als mögliche prognostische Parameter

Weitere für eine resultierende Schwangerschaft prognostisch relevante Parameter waren der BMI, das Patientenalter zum Zeitpunkt der Refertilisierung, die Operationsdauer sowie die resultierende Tubenlänge nach erfolgreicher Reanastomosierung (Tab. 6).

Tabelle 6: BMI, Patientenalter bei Refertilisierung, OP-Dauer und resultierende Tubenlänge als mögliche prognostische Parameter

Einflussgröße	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimalwert	Maximalwert
BMI (kg/m ²)	24,66	5,06	23,78	17,30	46,06
Pat. Alter (Zeitpunkt der Refertilisierung, Jahre)	37,65	4,05	37,92	26,6	48,2
OP-Dauer (min)	193,26	46,11	184,0	100	385
Tubenlänge rechts (cm)	5,69	0,93	6,0	4,0	8,0
Tubenlänge links (cm)	5,45	0,97	5,0	3,0	8,0

Die BMI-Werte der Patientinnen lagen im Mittel bei 24,66 kg/m², der überwiegende Anteil der Patientinnen war somit normalgewichtig. Der niedrigste BMI-Wert lag bei 17,30 kg/m², der höchste bei 46,06 kg/m².

Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Refertilisierung betrug im Mittel 37,65 Jahre, die jüngste Patientin war 26,6 Jahre alt, die älteste 48,2 Jahre.

Bei der Operationsdauer wurde die reine Schnitt-Naht-Zeit in Minuten zu Grunde gelegt. Diese lag durchschnittlich bei 193,26 Minuten, die kürzeste Operation dauerte 100 Minuten, die längste 385 Minuten.

Intraoperativ wurde außerdem die Tubenlänge nach erfolgter Reanastomosierung rechts und links vermessen. Diese betrug rechts im Mittel 5,69 cm, die kürzeste Tube war nur 4 cm lang, die längste 8 cm. Links konnte durchschnittlich eine Tubenlänge von 5,45 cm gemessen werden, die kürzeste Tube war 3 cm lang, die längste 8 cm.

Die Anastomosierung mit resultierender Tubenlänge von nur 3 cm erfolgte nur unter der Vorgabe, dass die resultierende Tubenlänge der Gegenseite mehr als 4 cm betrug.

3.2 Vergleich der Patientengruppen mit und ohne Antwort auf die Fragebögen hinsichtlich wichtiger demographischer Größen

Aufgrund der limitierten Rücklaufrate von 53,6% der Fragebögen war es wichtig zu wissen, inwiefern die ermittelten Daten auf das Gesamtkollektiv bezogen werden können. Es erfolgte daher eine Datenanalyse zwischen erreichten und nicht erreichten Patientinnen hinsichtlich der Altersverteilung, des BMI, der Dauer der Sterilität und des Types der Refertilisierung (Abb. 6-10).

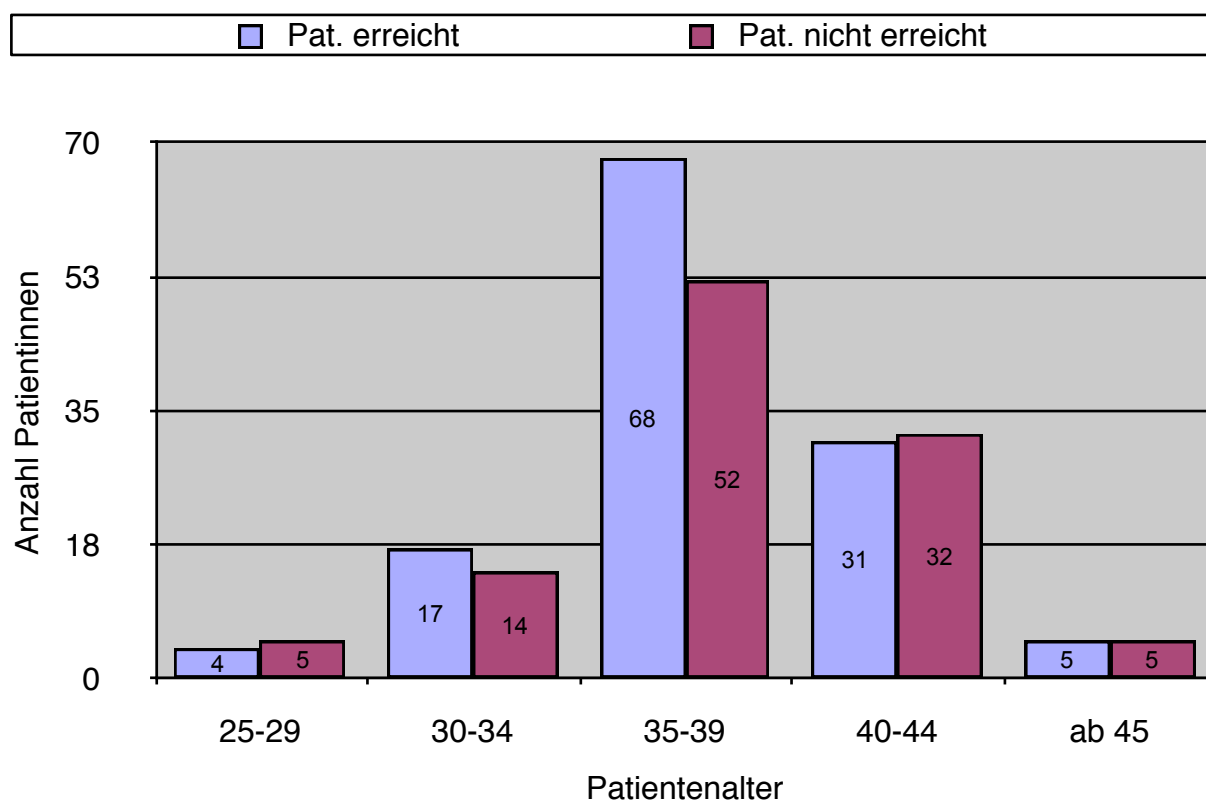


Abb. 6: Patientenalter zum Zeitpunkt der Refertilisierung (Jahre)

Sowohl bei den erreichten als auch bei den nicht erreichten Patientinnen war der überwiegende Teil zwischen 35 und 39 Jahren alt.

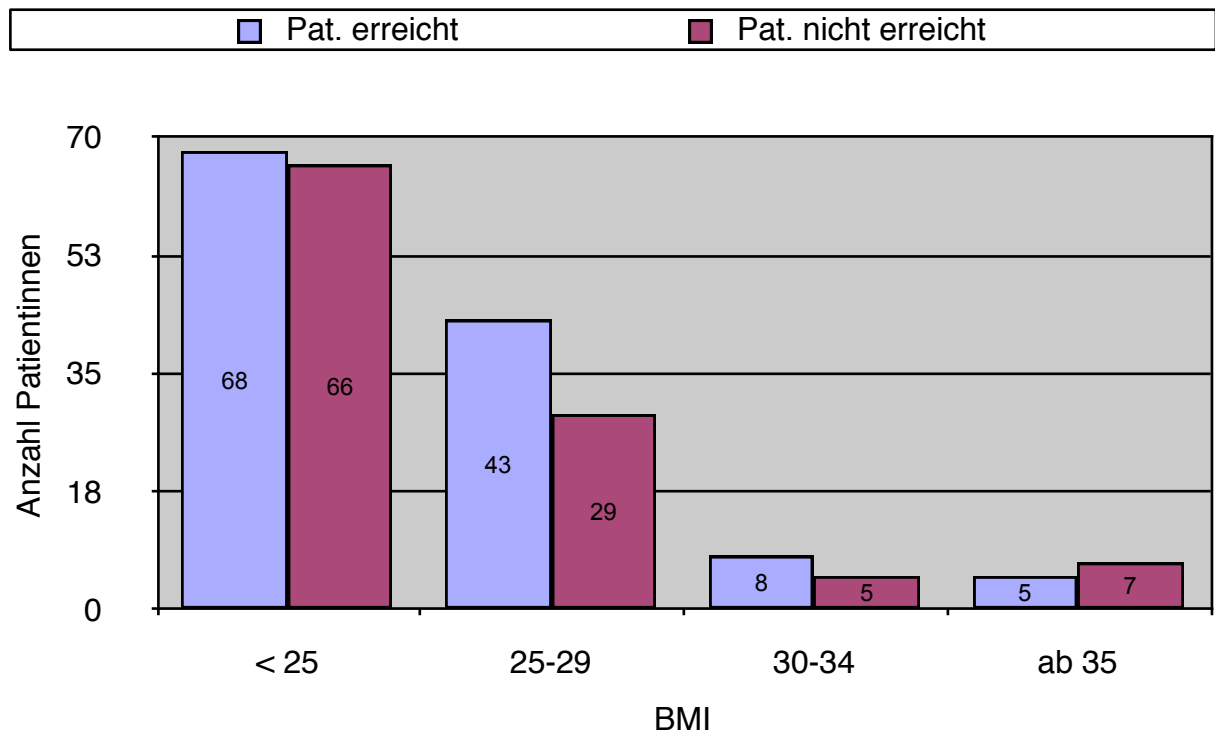


Abb. 7: BMI (kg/m²)

Die überwiegende Anzahl war sowohl bei den erreichten als auch bei den nicht erreichten Patientinnen normalgewichtig. Bei 2 Patientinnen fehlte die Größenangabe, sodass die Ermittlung des BMI nicht möglich war.

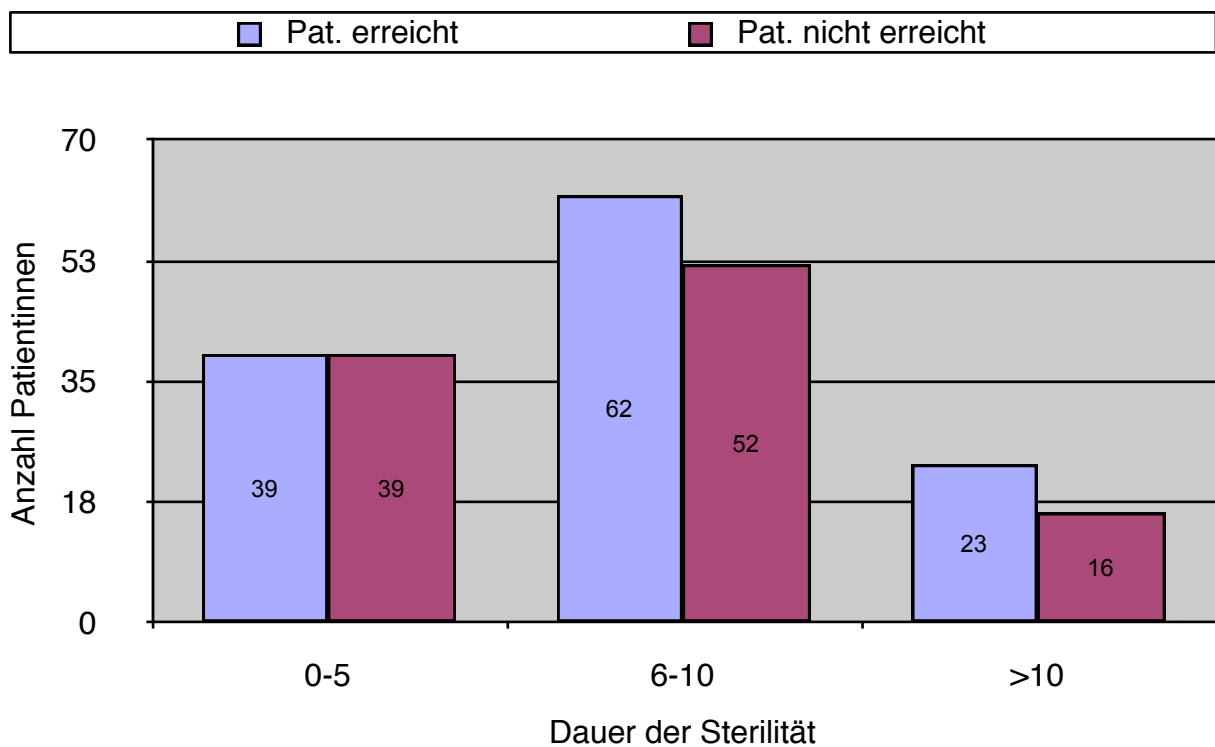


Abb. 8: Dauer der Sterilität (Jahre)

Hinsichtlich der Dauer der Sterilität sind zwischen den erreichten sowie den nicht erreichten Frauen ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede festzustellen. 2 Frauen machten hinsichtlich des Zeitpunktes der Sterilisation keine Angaben.

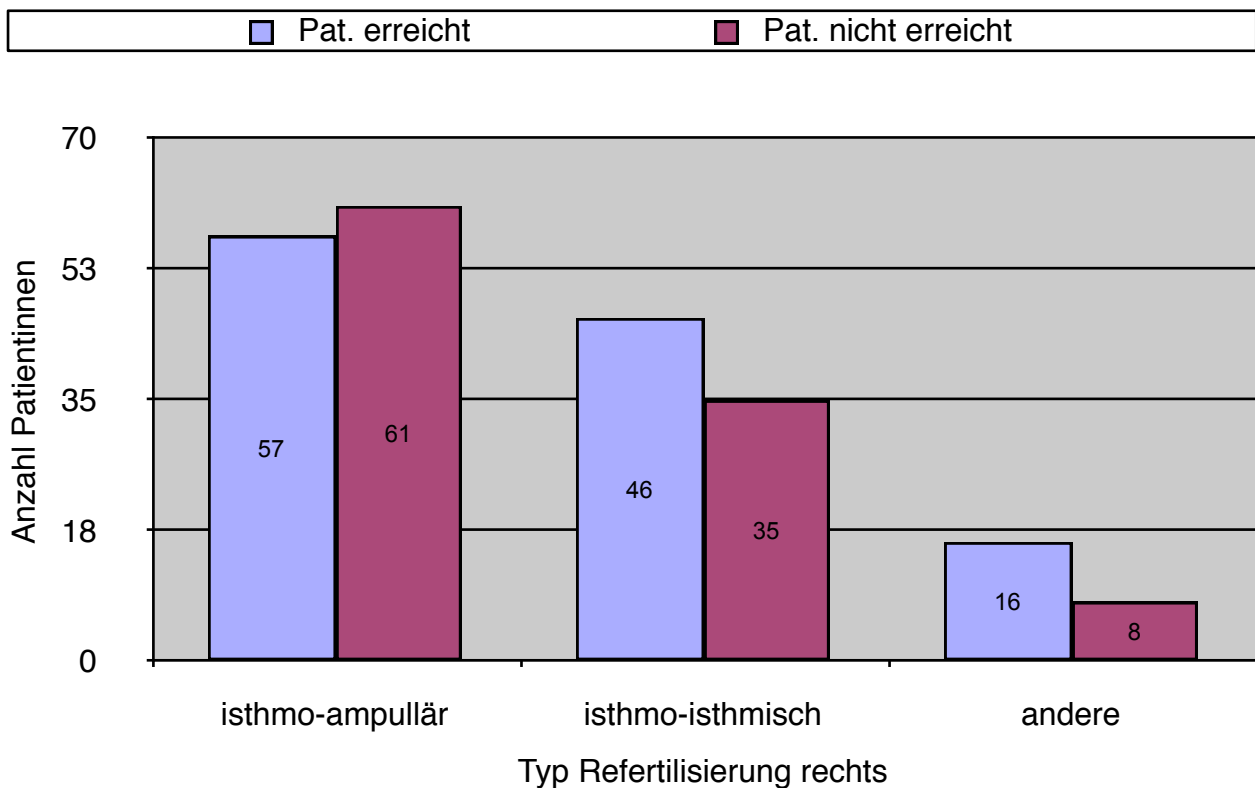


Abb. 9: Typ der Refertilisierung rechts

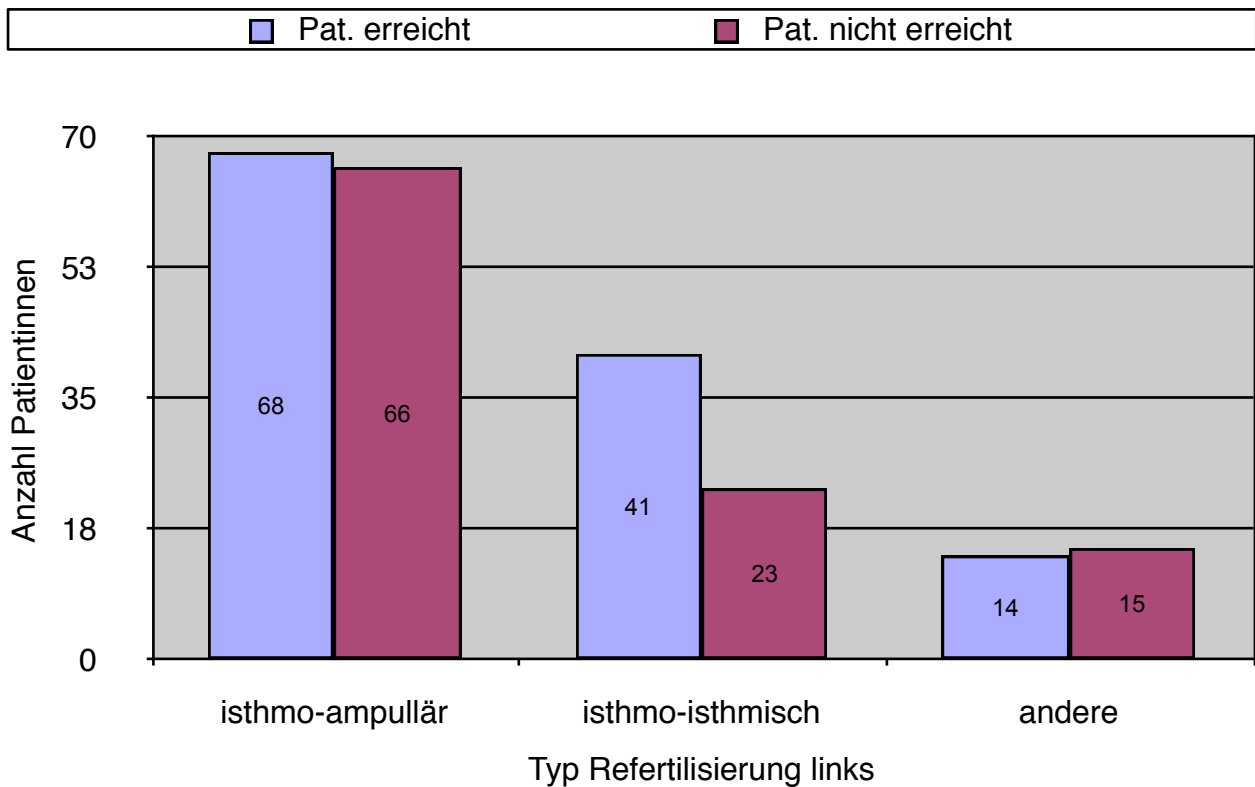


Abb. 10: Typ der Refertilisierung links

3.3 Statistische Zusammenhänge zwischen der Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung und anamnestisch sowie intraoperativ erhobenen Daten

Bei den unter 3.2 bis 3.7 durchgeführten statistischen Berechnungen sowie prozentualen Angaben konnten wir uns lediglich auf die mittels Fragebogen erreichten Frauen beziehen und haben daher $n = 125$ als 100% festgelegt. Die 108 nicht erreichten Frauen wurden nicht in die Berechnungen mit einbezogen.

Mindestens eine intrauterine Gravidität war bei 92 Frauen zu verzeichnen, 33 Frauen wurden nicht schwanger nach Refertilisierung. Es ergibt sich somit insgesamt eine Schwangerschaftsrate von 73,6% (Abb.11).

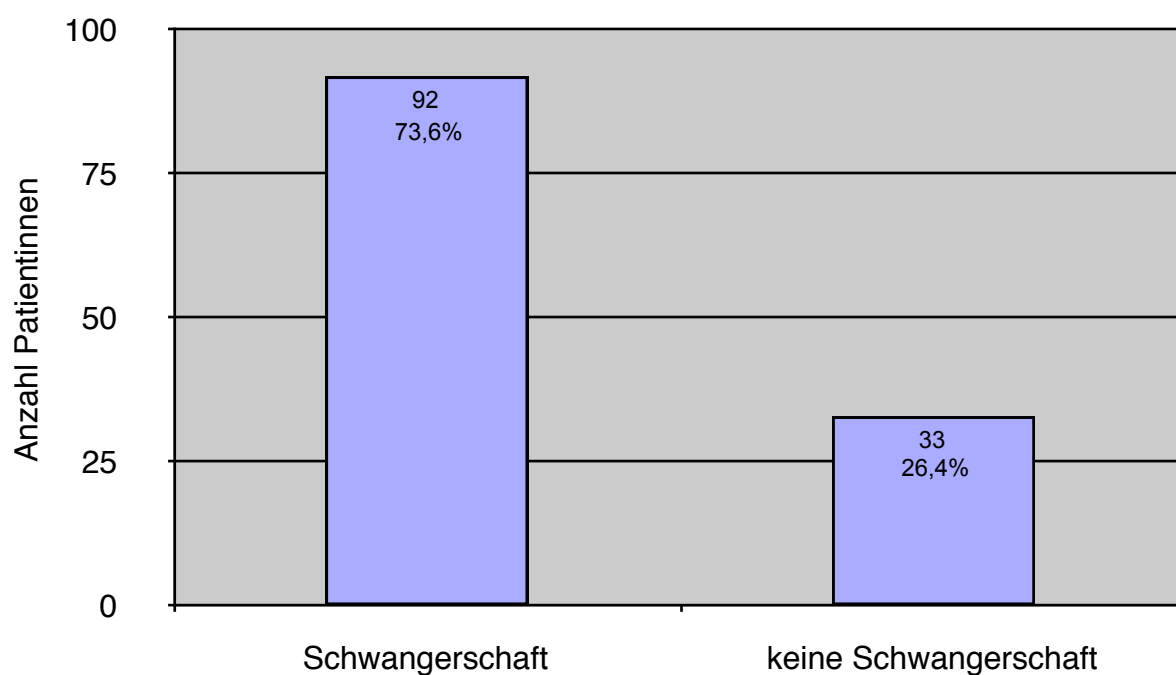


Abb. 11: Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung

3.3.1 Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung und Alter bei Refertilisierung

Das Patientenkollektiv wurde in die Altersgruppe unter 40 Jahre ($n = 95$; 76%) und ab 40 Jahre ($n = 30$; 24%) unterteilt (Abb.12).

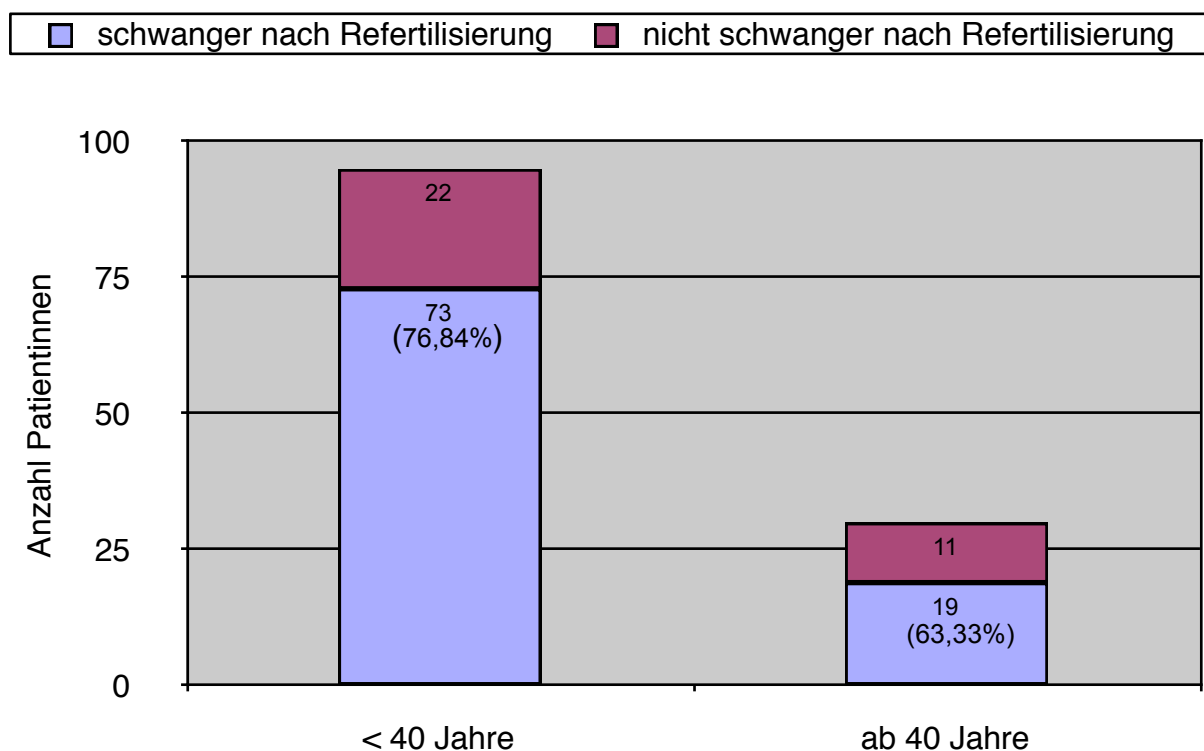


Abb. 12: Zusammenhang zwischen Alter und Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung

Von den unter 40-jährigen Frauen sind insgesamt 73 (76,84%) schwanger geworden und 22 (23,16%) nicht. Aus der Gruppe der ab 40-jährigen Frauen sind 19 (63,33%) schwanger geworden und 11 (36,67%) nicht.

Es konnte kein Unterschied mit Signifikanzniveau zwischen beiden Altersgruppen bezüglich des Eintritts einer Schwangerschaft nach Refertilisierung verzeichnet werden (Pearson Chi-Quadrat-Test, $p = 0,159$).

3.3.2 Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung und Typ der Refertilisierung rechts

Da der überwiegende Teil Refertilisierungen rechts isthmo-ampullär und isthmo-isthmisch erfolgte, fassten wir die verbleibenden fünf Typen (s.o.) in einer Gruppe zusammen (Abb. 13).

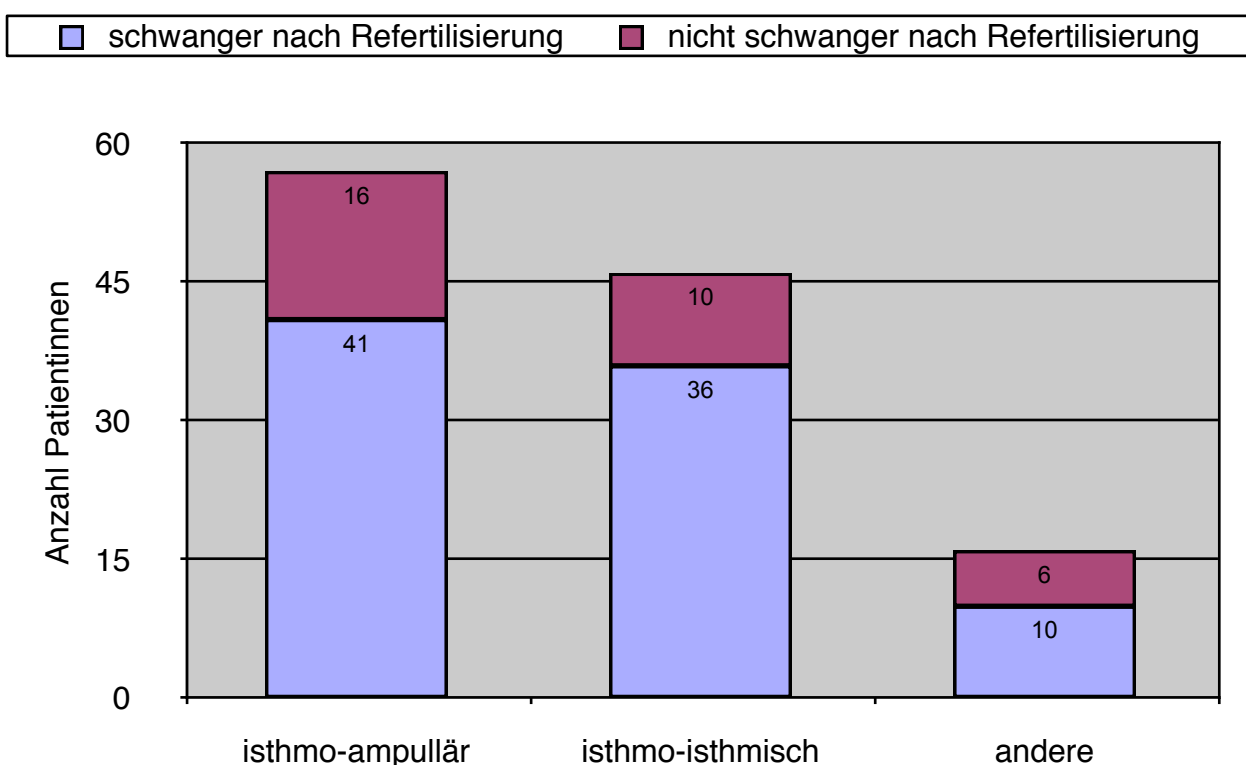


Abb. 13: Zusammenhang zwischen Typ der Refertilisierung rechts und Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung

Von den rechts isthmo-ampullär refertilisierten Frauen sind insgesamt 41 (71,93%) schwanger geworden und 16 (28,07%) nicht. Von den rechts isthmo-isthmisch refertilisierten Frauen sind 36 (78,26%) schwanger geworden und 10 (21,74%) nicht. Bei 10 Frauen (62,5%) der rechts anderweitig refertilisierten Frauen war nachfolgend eine Schwangerschaft zu verzeichnen, 6 Frauen (37,5%) wurden nicht schwanger. Der Typ der Refertilisierung rechts führte zu keinem Unterschied mit Signifikanzniveau bezüglich des Eintritts einer Schwangerschaft (Pearson Chi-Quadrat-Test, $p = 0,446$).

3.3.3 Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung und Typ der Refertilisierung links

Auf der linken Seite erfolgte die Einteilung ebenso wie für die rechte Seite in 3 Gruppen (Abb. 14).

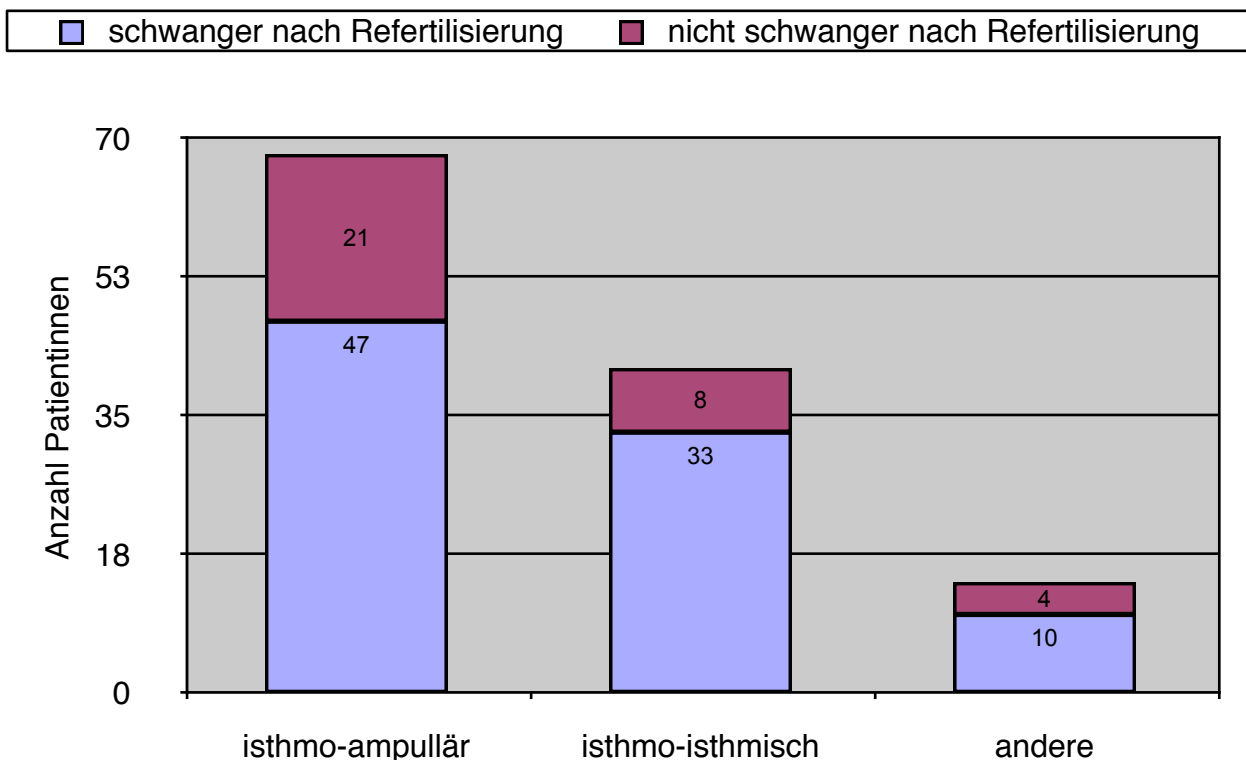


Abb. 14: Zusammenhang zwischen Typ der Refertilisierung links und Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung

Von den links isthmo-ampullär refertilisierten Frauen sind insgesamt 47 (69,12%) schwanger geworden und 21 (30,88%) verblieben ohne Schwangerschaft. Von den links isthmo-isthmisch refertilisierten Frauen wurden 33 (80,49%) schwanger und 8 (19,51%) nicht. Bei 10 Frauen (71,43%) der links anderweitig refertilisierten Frauen war nachfolgend eine Schwangerschaft zu verzeichnen, 4 Frauen (28,57%) wurden nicht schwanger. Der Typ der Refertilisierung links führte zu keinem Unterschied mit Signifikanzniveau bezüglich des Eintritts einer Schwangerschaft (Pearson Chi-Quadrat-Test, $p = 0,447$).

3.3.4 Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung in Abhängigkeit von einseitiger oder beidseitiger Refertilisierung

Von insgesamt 8 Patientinnen, bei denen nur eine einseitige Refertilisierung möglich war, sind insgesamt 7 (87,5%) schwanger geworden, lediglich einer Frau (12,5%) war der Erfolg nicht möglich. Eine beidseitige Refertilisierung war bei 117 Frauen möglich, hiervon trat bei 85 (72,65%) postoperativ eine Schwangerschaft ein und bei 32 (27,35%) trat keine Schwangerschaft ein (Abb. 15).

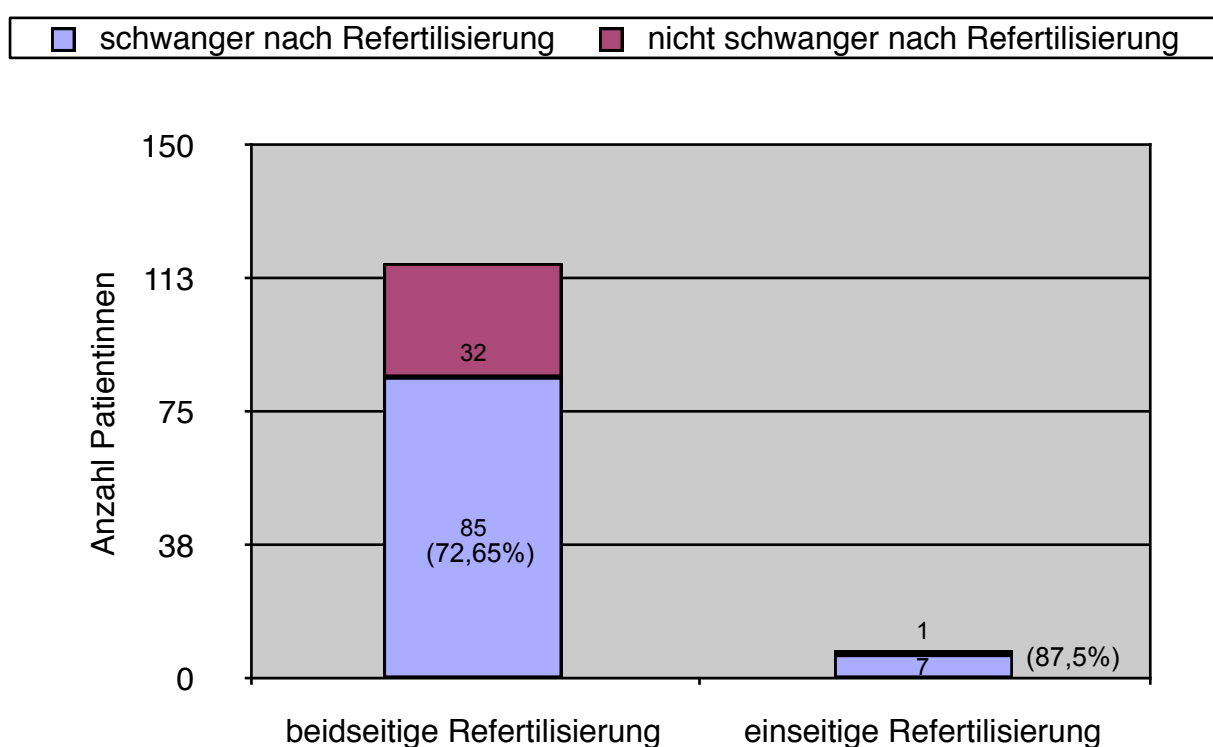


Abb. 15: Zusammenhang zwischen ein- und beidseitiger Refertilisierung und nachfolgender Schwangerschaftsrate

Zwischen ein- und beidseitiger Refertilisierung zeigte sich kein Unterschied mit Signifikanzniveau bezüglich des Eintritts einer Schwangerschaft (Pearson Chi-Quadrat-Test, $p = 0,452$).

3.3.5 Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung in Abhängigkeit vom Raucherstatus

Von insgesamt 40 Raucherinnen sind 29 (72,5%) schwanger geworden und 11 (27,5%) nicht schwanger geworden. Von 84 nicht rauchenden Patienten sind insgesamt 63 (75,0%) schwanger geworden und 21 (25,0%) nicht schwanger geworden (Abb. 16).

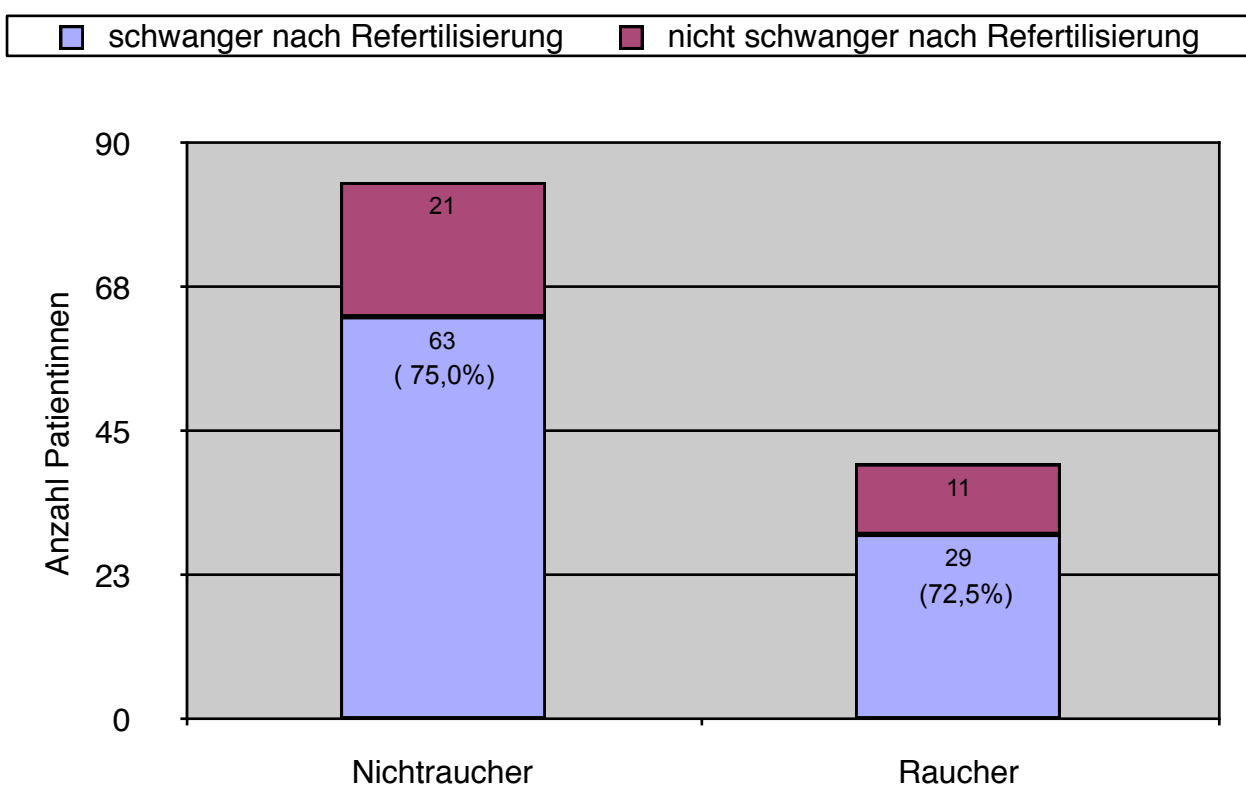


Abb. 16: Zusammenhang zwischen Raucherstatus und Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung

Somit besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern hinsichtlich des Eintritts einer Schwangerschaft nach Refertilisierung (Pearson Chi-Quadrat-Test, $p = 0,827$).

3.3.6 Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung und Endometriose

Von insgesamt 17 Patientinnen mit intraoperativ diagnostizierter Endometriose sind 12 (70,59%) schwanger geworden und 5 (29,41%) nicht.

Bei 108 Patientinnen gab es intraoperativ keinen Anhalt für Endometriose, hiervon sind 80 (74,07%) schwanger geworden und 28 (25,93%) nicht schwanger geworden (Abb. 17).

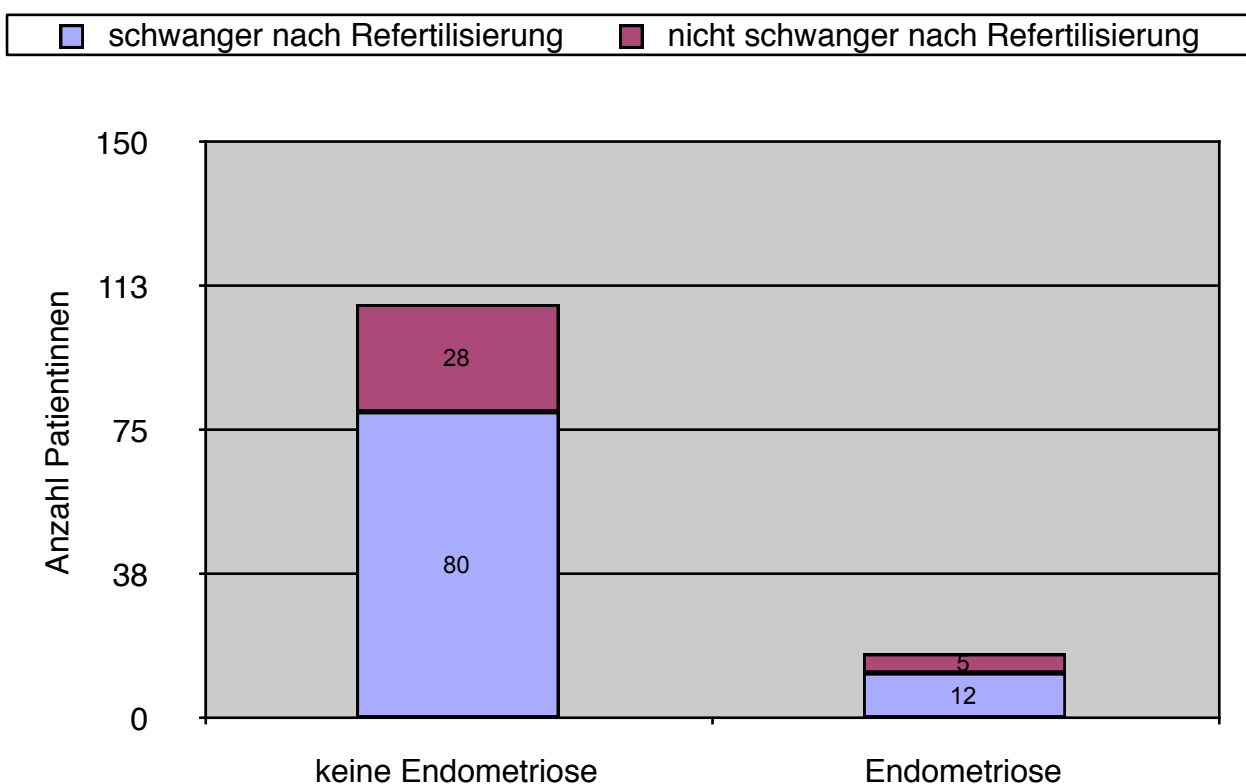


Abb. 17: Zusammenhang zwischen Endometriose und Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung

Das Vorhandensein von Endometriose führte zu keinem Unterschied mit Signifikanzniveau bezüglich des Eintritts einer Schwangerschaft (Pearson Chi-Quadrat-Test, $p = 0,771$).

3.3.7 Graphische Darstellung relevanter Parameter bei schwangeren und nicht schwangeren Patienten nach Refertilisierung in Box-Whisker-Plots

Die folgenden Box-Whisker-Plots sollen der besseren grafischen Darstellung der Verteilung der Daten dienen. Bei den Zahlenwerten an den durch Kreise und Sterne dargestellten Ausreißern handelt es sich nicht um statistisch relevante Zahlenwerte, sondern lediglich um die laufenden Nummern aus unserer Patientendatei.

Die Patientinnen, bei denen es nach Refertilisierung zum Eintritt einer Schwangerschaft kam, waren im Median 2,5 mal schwanger vor der Sterilisierung, die Patientinnen, bei denen es nicht zu einer Schwangerschaft kam, nur zwei Mal (Abb. 18).

Betrachtet man die Anzahl der Geburten, hatten im Median sowohl die Patientinnen, bei denen es zum Eintritt einer Schwangerschaft kam, als auch die Patientinnen, bei denen es nicht zu einer Schwangerschaft kam, vor der Sterilisierung 2 Kinder (Abb. 19).

Es lagen im Median 8 Jahre zwischen Sterilisierung und Refertilisierung bei den schwangeren Patientinnen, bei den nicht schwangeren Patientinnen waren es 6 Jahre (Abb. 20).

Der BMI bei nach Refertilisierung schwanger gewordenen Patientinnen lag im Median bei 24,37 kg/m², bei den nicht schwanger gewordenen Patientinnen lag er bei 24,46 kg/m². Bei den schwangeren Frauen waren wesentlich mehr Ausreißer zu verzeichnen, unter anderem mit einem Extremwert von 46,06 kg/m² (Abb. 21).

Die nicht schwanger gewordenen Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Refertilisierung im Median 38,58 Jahre alt, die schwanger gewordenen 37,29 Jahre. Die älteste Patientin (47,1 Jahre) wurde nicht schwanger, die jüngste Patientin (26,6 Jahre) wurde schwanger nach Refertilisierung (Abb. 22).

Im Median dauerte die OP bei den nicht schwanger gewordenen Frauen 172 Minuten, bei den schwanger gewordenen Frauen 182 Minuten. Die kürzeste OP mit 100 Minuten war bei einer nicht schwangeren Frau zu verzeichnen, die längste mit 385 Minuten bei einer in der Folge schwanger gewordenen Patientin (Abb. 23).

Die postoperative Tubenlänge betrug sowohl bei den nicht schwanger gewordenen als auch bei den schwanger gewordenen Patientinnen im Median links 5 cm (Abb. 24) und rechts 6 cm (Abb. 25).

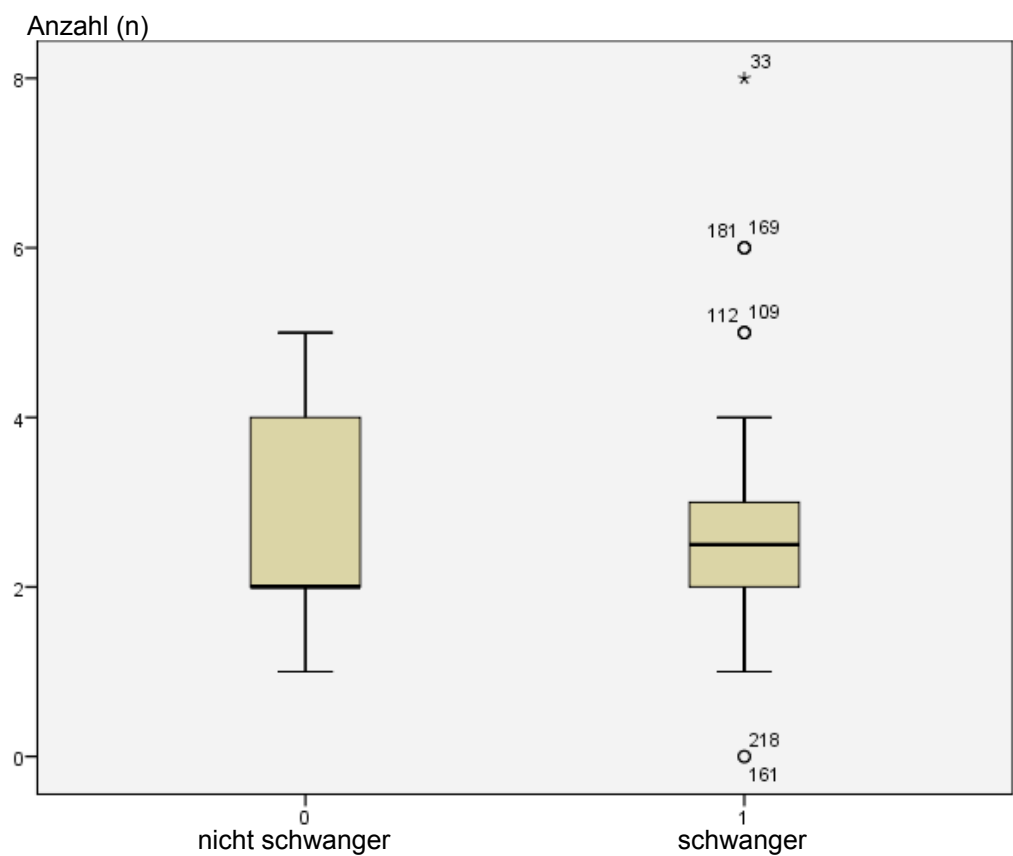


Abb. 18: Anzahl der Schwangerschaften vor Sterilisierung

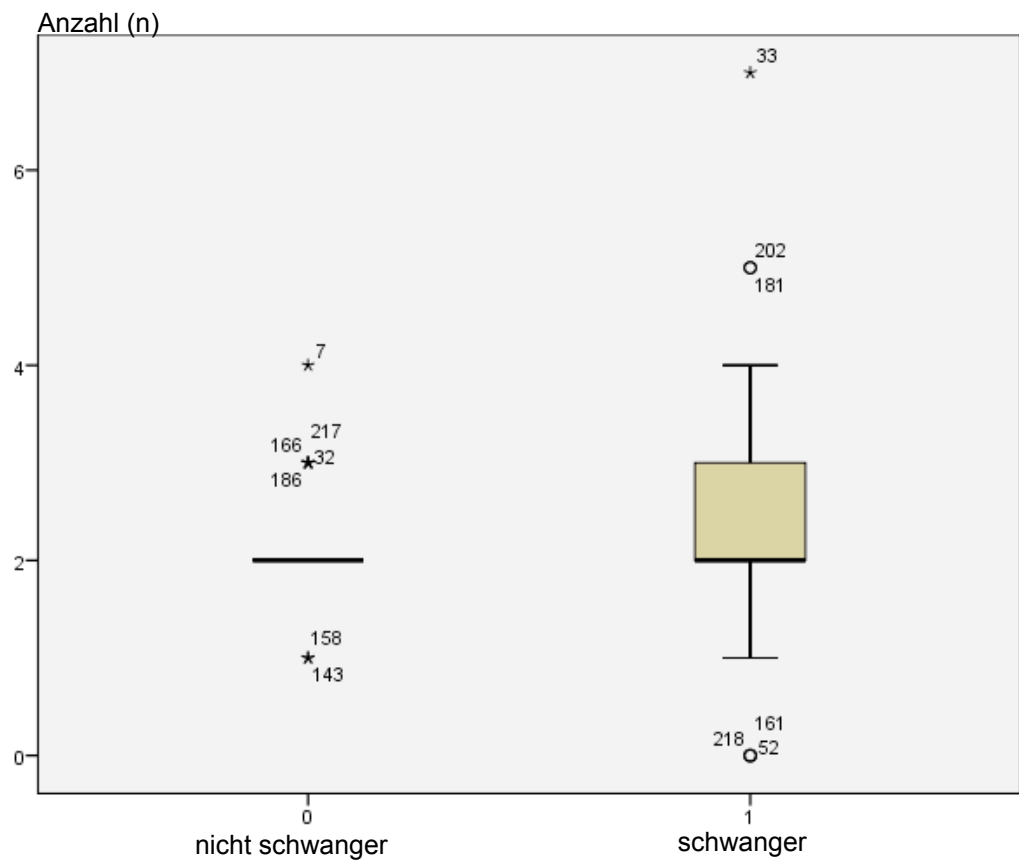


Abb. 19: Anzahl Kinder vor Sterilisierung

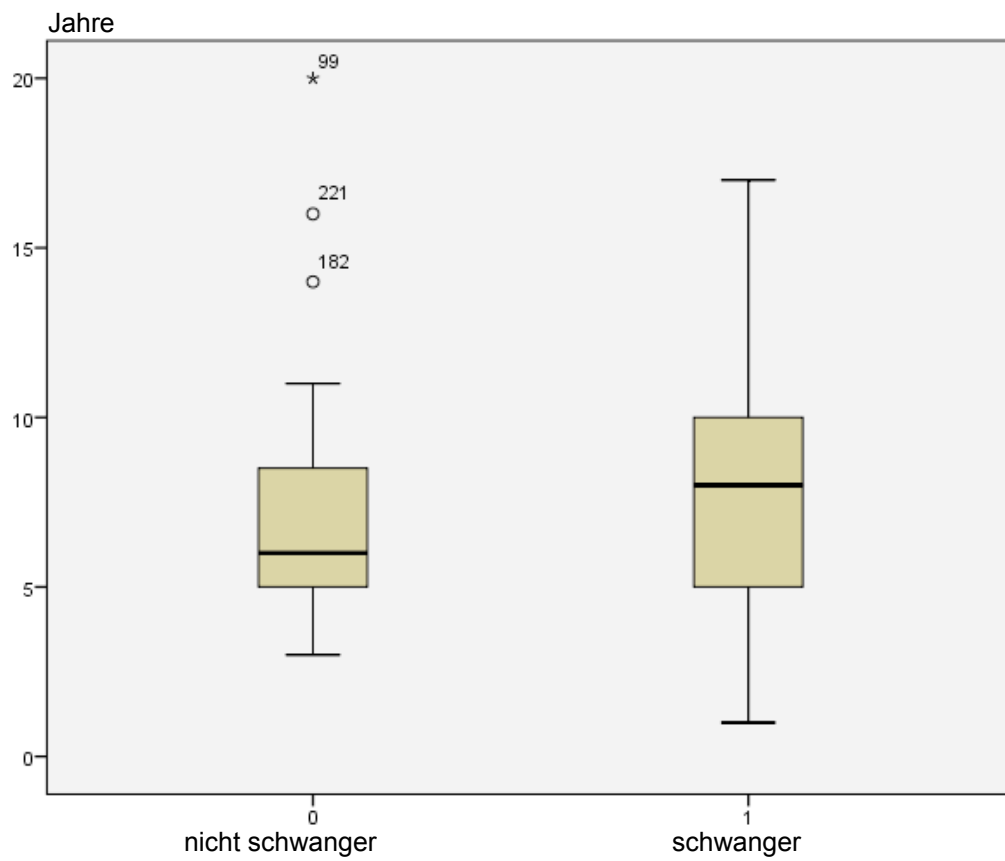
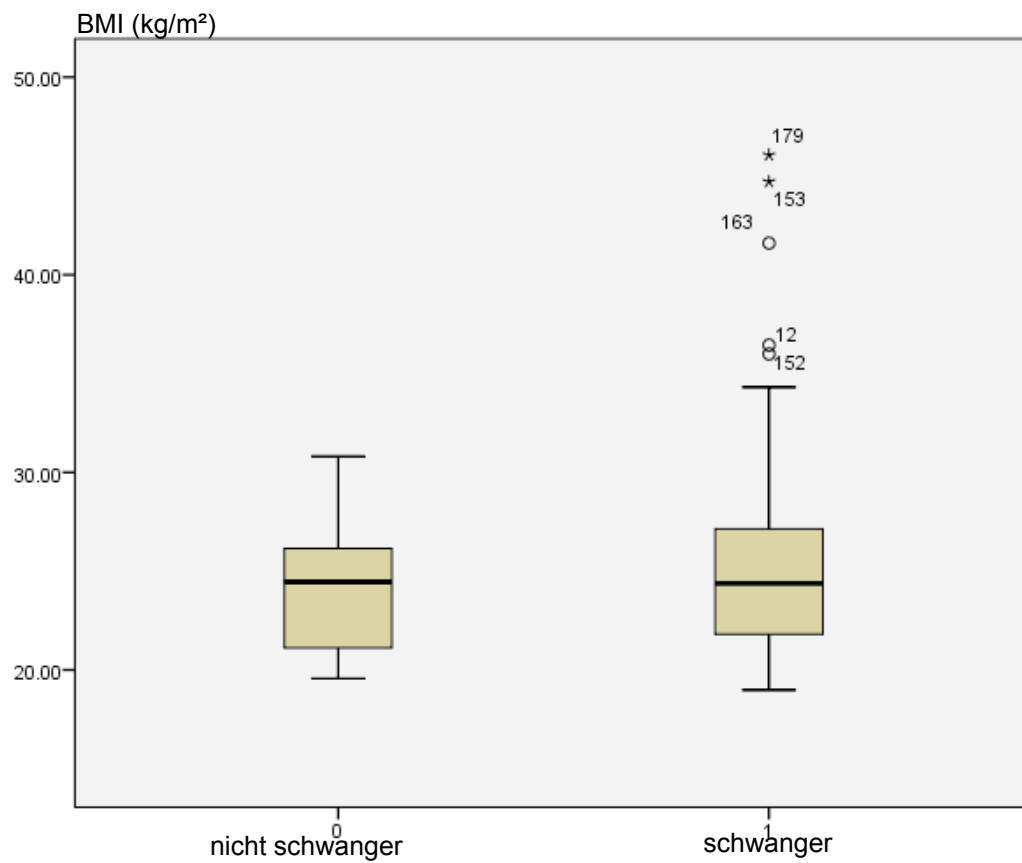


Abb.20: Zeitraum zwischen Sterilisierung und Refertilisierung (Jahre)

Abb 21: BMI (kg/m²)

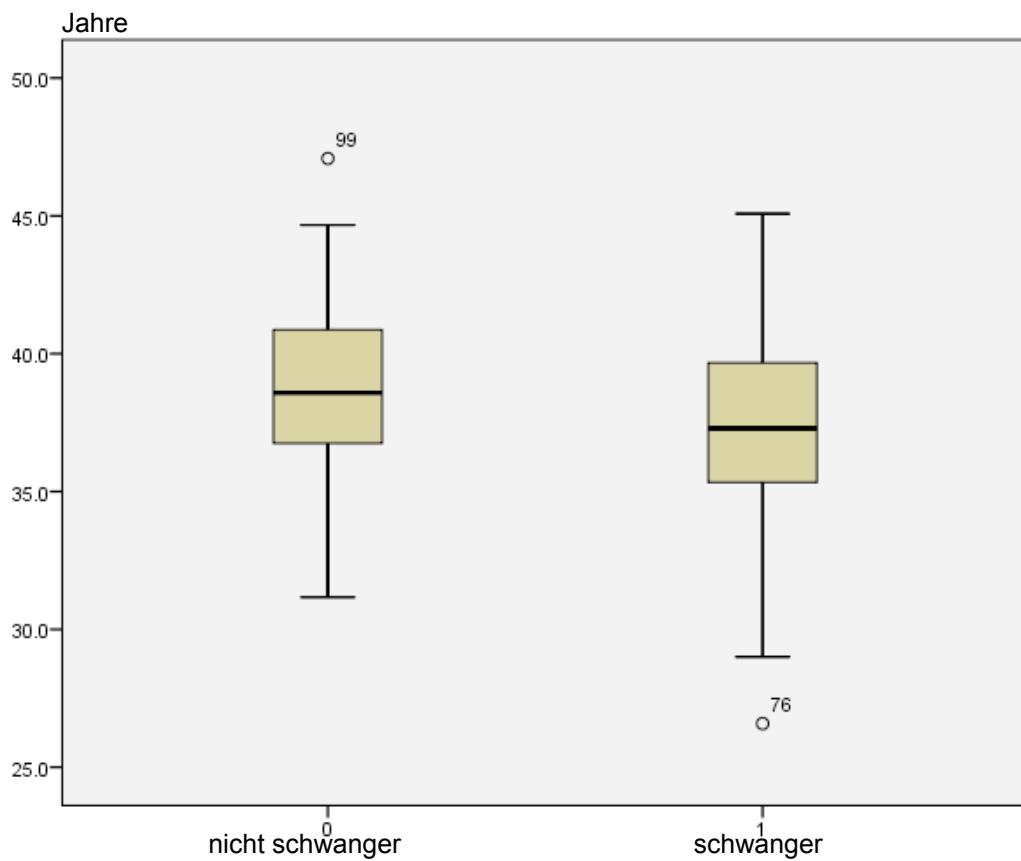


Abb. 22: Alter bei Refertilisierung (Jahre)

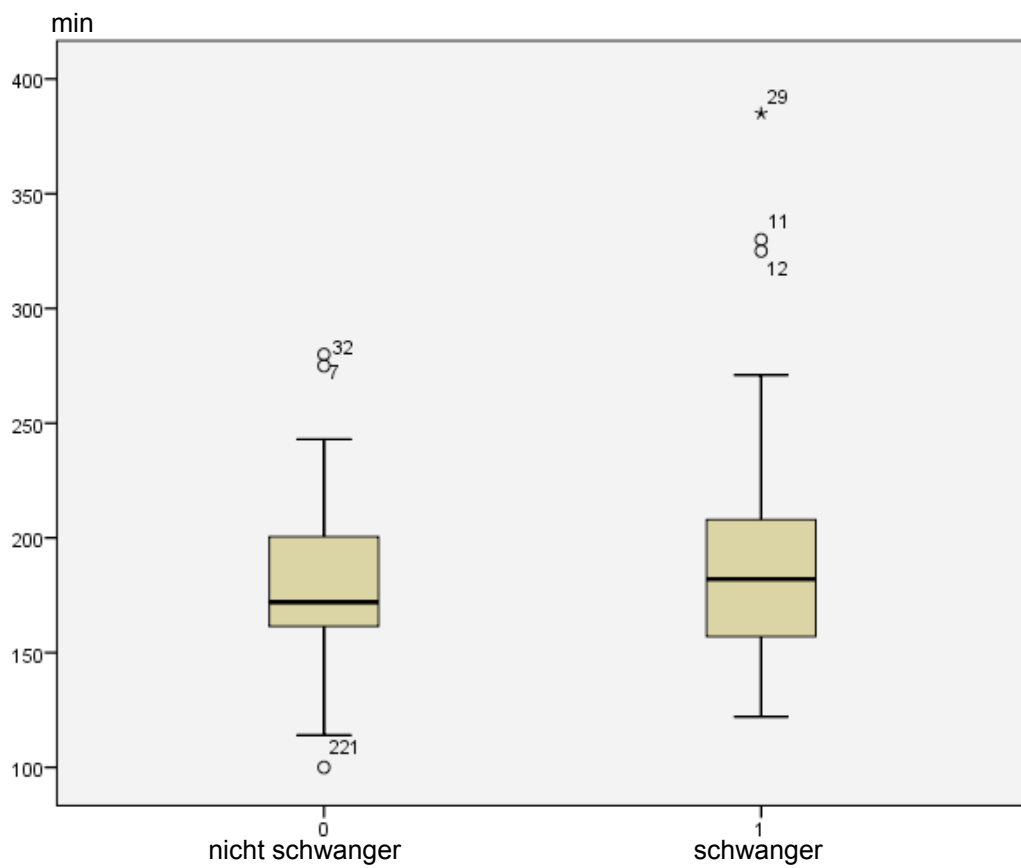


Abb. 23: OP-Dauer Refertilisierung (min)

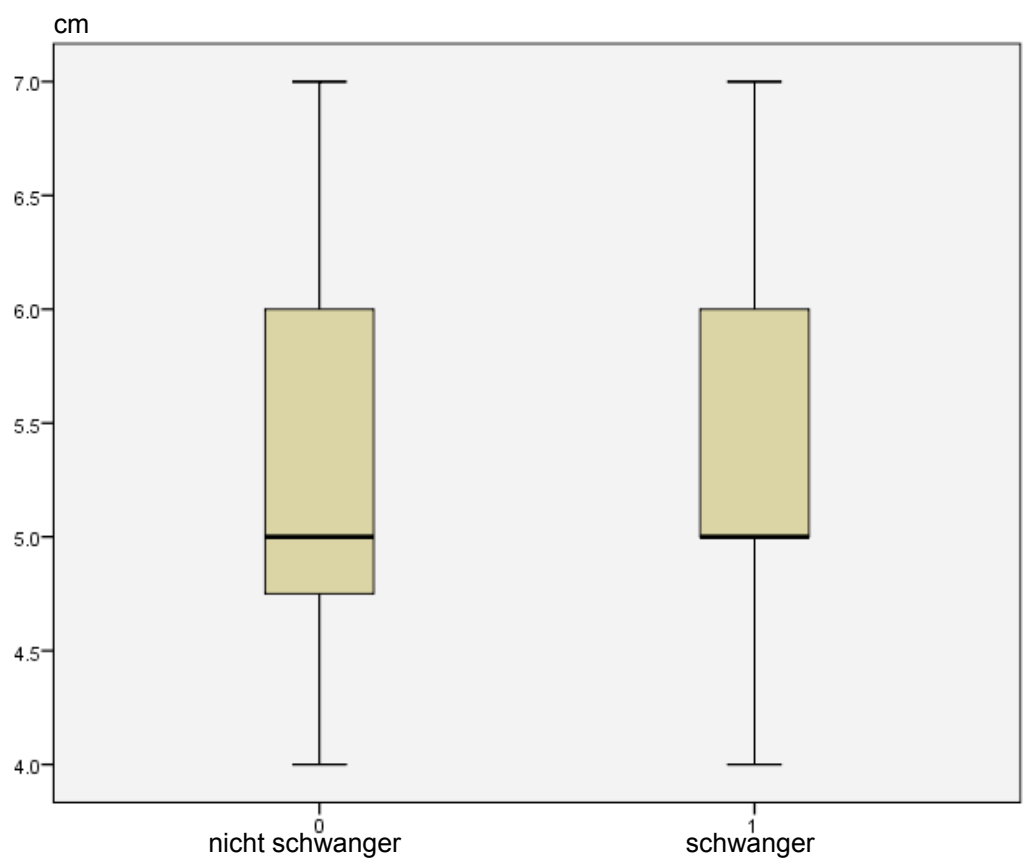


Abb. 24: Tubenlänge links (cm)

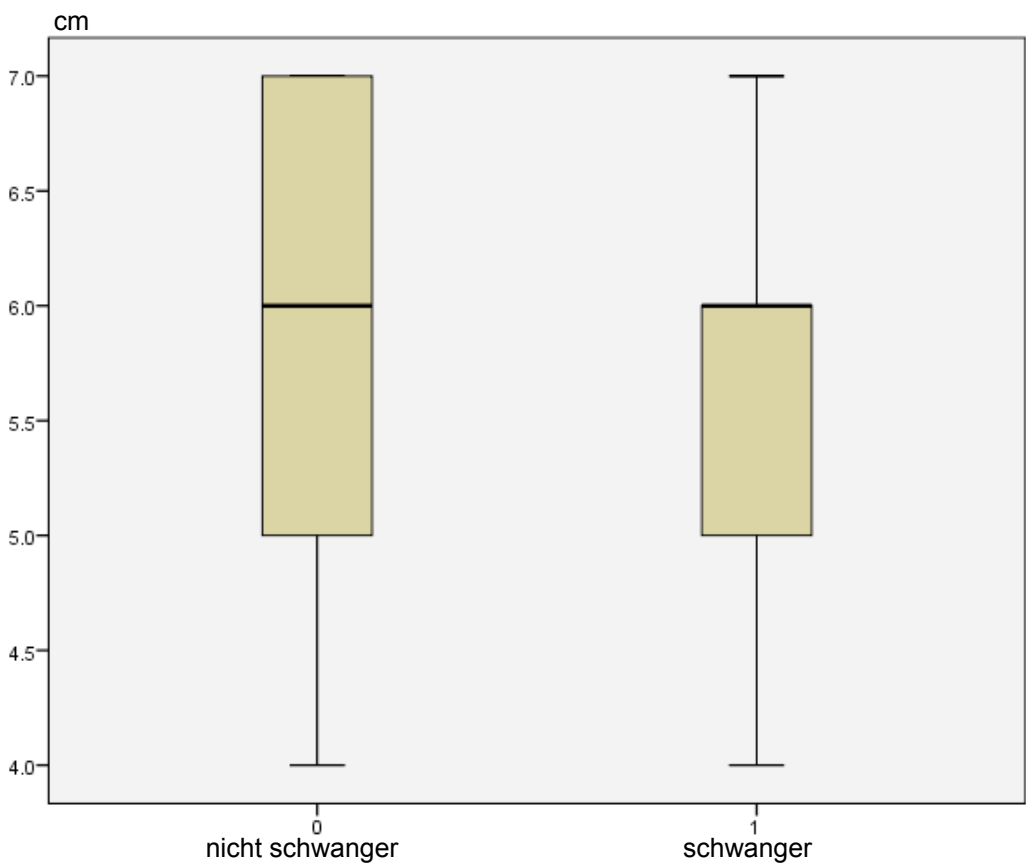


Abb. 25: Tubenlänge rechts (cm)

3.3.8 Prüfung auf statistische Signifikanz anamnestisch sowie intraoperativ erhobener Daten mittels Mann-Whitney-U-Test

Da initial nicht von einer Normalverteilung der Daten auszugehen war, erfolgte eine weitere Berechnung der statistisch erhobenen Daten auf Signifikanz mit Hilfe des nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Tests. Die ermittelten p-Werte aller schwangeren bzw. nicht schwangeren Frauen nach Refertilisierung bezüglich der jeweiligen erhobenen Daten zeigten lediglich hinsichtlich des Alters Signifikanzniveau. (Tab. 7).

Tabelle 7: Mann-Whitney-U-Test hinsichtlich der Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung

erhobene Daten	Median „schwanger“	Median „nicht schwanger“	p-Wert
Anzahl SS vor Sterilisierung	2,50	2,00	0,379
Anzahl Kinder vor Sterilisierung	2,00	2,00	0,991
Jahre zwischen Sterilisation und Refertilisierung	8,00	6,00	0,971
BMI (kg/m ²)	24,375	24,460	0,357
Alter bei Refertilisierung (Jahre)	37,292	38,583	0,029
Operationsdauer (min)	182,00	172,00	0,488
Tubenlänge links (cm)	5,00	5,00	0,968
Tubenlänge rechts (cm)	6,00	6,00	0,346

3.4 Statistische Zusammenhänge zwischen der Abortrate nach Refertilisierung und anamnestisch sowie intraoperativ erhobenen Daten

Analog zu den Berechnungen hinsichtlich der Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung erfolgten auch die Berechnungen bezüglich der Abortrate nach Refertilisierung. Mindestens ein Abort war bei insgesamt 32 Patientinnen zu verzeichnen, bei 93 Patientinnen kam es nicht zum Abort. Es ergibt sich somit eine Abortrate von 25,6% (Abb. 26).

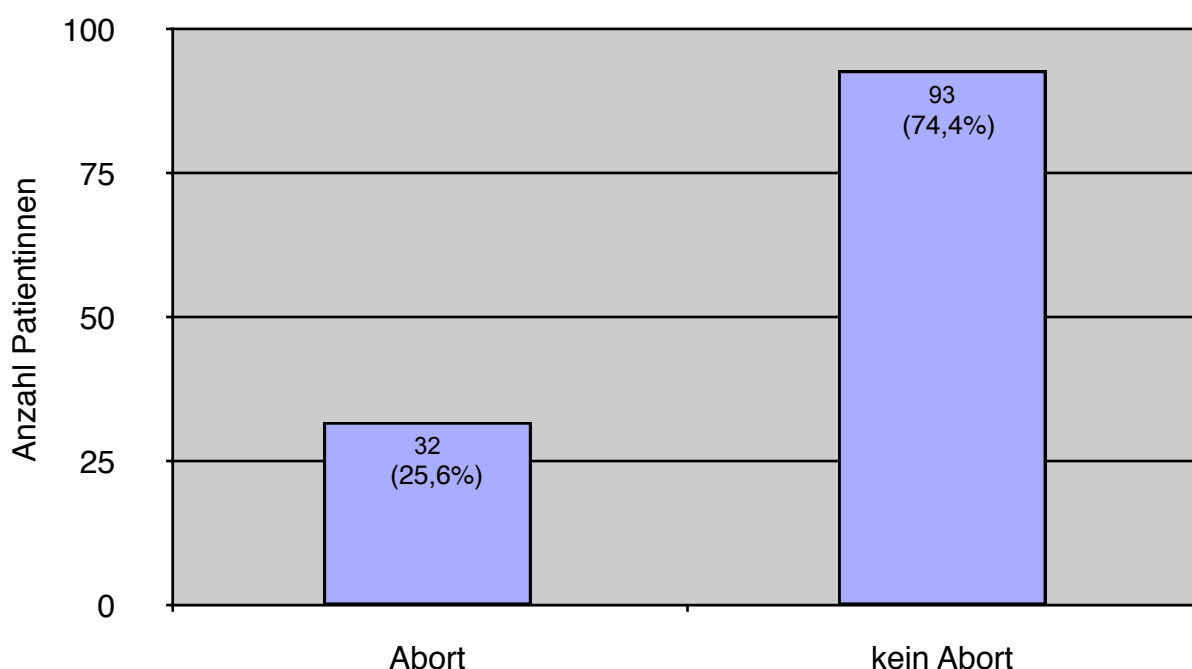


Abb. 26: Abortrate nach Refertilisierung

Dabei wurde auch hier der nicht parametrische Mann-Whitney-U-Test angewandt. Es zeigt sich bereits bei der Ermittlung der Mediane keine deutliche Divergenz zwischen Patientinnen mit Abort bzw. ohne Abort nach Refertilisierung (Tab. 8).

Tabelle 8: Abortrate nach Refertilisierung (Mann-Whitney-U-Test)

erhobene Daten	Median „Abort“	Median „kein Abort“	p-Wert
Anzahl SS vor Sterilisierung	2,5	2,0	0,701
Jahre zwischen Sterilisation und Refertilisierung	8,0	6,0	0,125
BMI (kg/m ²)	24,69	23,91	0,279
Alter bei Refertilisierung (Jahre)	38,63	37,21	0,179
Operationsdauer (min)	177,0	181,5	0,544
Tubenlänge links (cm)	5,75	5,0	0,336
Tubenlänge rechts (cm)	6,0	6,0	0,993

Hinsichtlich der erhobenen Parameter besteht im Bezug auf die postoperative Abortrate keine statistische Signifikanz.

Desweiteren kam der Pearson-Chi-Quadrat-Test zur Anwendung (Tab. 9). In Anlehnung an die Altersgrenze von 40 Jahren bei der Betrachtung der postoperativen Schwangerschaftsrate, erfolgte auch hinsichtlich der Abortrate eine Unterteilung des Patientenguts in die Gruppen „unter 40 Jahre“ sowie „ab 40 Jahre“ mit der entsprechenden Ermittlung des p-Wertes mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test. Die nicht parametrische Testung hat sich hier jedoch als geeigneter bewährt.

Tabelle 9: Abortrate nach Refertilisierung (Pearson-Chi-Quadrat-Test)

erhobene Daten	Prozentuale Verteilung „Abort“			Prozentuale Verteilung „kein Abort“			p-Wert
Alter bei Refertilisierung (Jahre)	< 40: 16,129%		ab 40: 9,677%	< 40: 59,677%		ab 40: 14,516%	0,054
Typ Refertilisierung rechts	isthmo-isthmisch: 8,475%	isthmo-ampullär: 11,017%	andere: 5,085%	isthmo-isthmisch: 30,508%	isthmo-ampullär: 36,441%	andere: 8,475%	0,428
Typ Refertilisierung links	isthmo-isthmisch: 7,377%	isthmo-ampullär: 14,754%	andere: 4,098%	isthmo-isthmisch: 25,410%	isthmo-ampullär: 40,984%	andere: 7,377%	0,640
beidseitige Refertilisierung	ja: 23,387%		nein: 2,419%	ja: 70,161%		nein: 4,032%	0,679
Raucher	ja: 10,484%		nein: 15,323%	ja: 20,968%		nein: 53,226%	0,275
Endometriose	ja: 4,839%		nein: 20,968%	ja: 8,871%		nein: 65,323%	0,372

Hinsichtlich der erhobenen Parameter besteht im Bezug auf die postoperative Abortrate ebenfalls keine statistische Signifikanz.

3.5 Statistische Zusammenhänge zwischen der Rate an Extrauterin graviditäten nach Refertilisierung und anamnestisch sowie intraoperativ erhobenen Daten

Von 125 Patientinnen erlitten 7 mindestens eine Extrauterin gravidität. Somit ergibt sich eine EUG-Rate von 5,6% (Abb. 27).

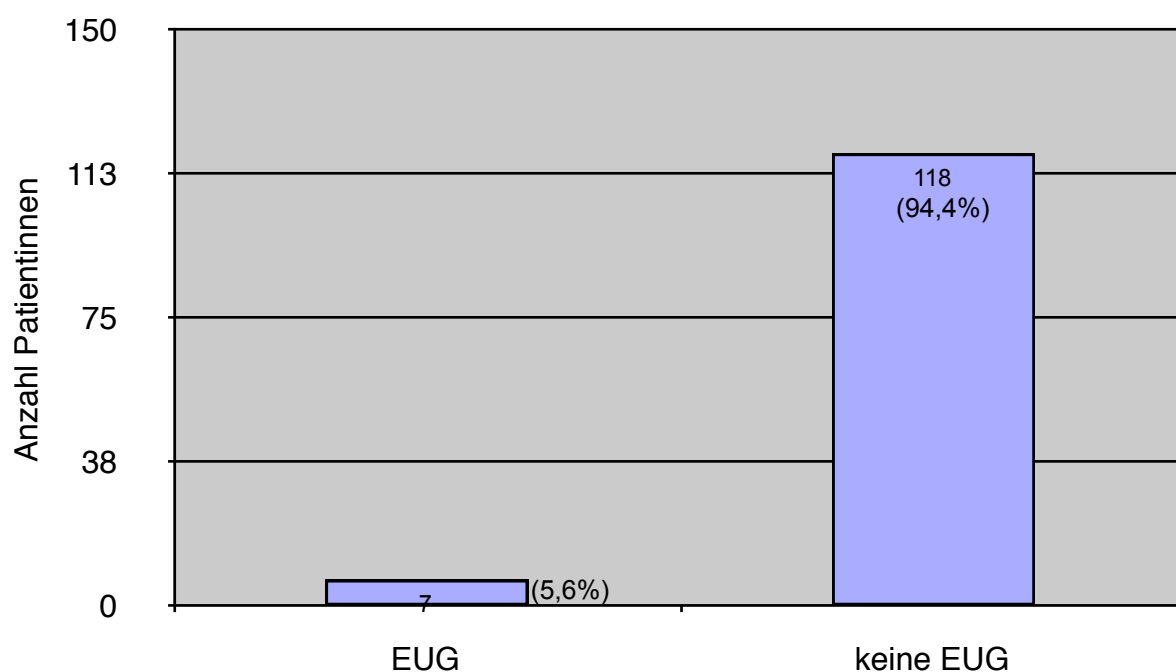


Abb. 27: EUG-Rate nach Refertilisierung

Auch hier wurden die Berechnungen mittels Chi-Quadrat- und Mann-Whitney-U-Test durchgeführt (Tab. 10 und Tab. 11). Zur Vervollständigung erfolgte ebenfalls eine Unterteilung des Patientenguts in die Gruppen „unter 40 Jahre“ sowie „ab 40 Jahre“ mit der entsprechenden Ermittlung des p-Wertes mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test. Auch hier hat sich die nicht parametrische Testung als geeigneter gezeigt.

Tabelle 10: EUG-Rate nach Refertilisierung (Mann-Whitney-U-Test)

erhobene Daten	Median „EUG“	Median „keine EUG“	p-Wert
Anzahl SS vor Sterilisierung	2,00	2,00	0,634
Jahre zwischen Sterilisation und Refertilisierung	9,00	7,00	0,694
BMI (kg/m ²)	25,60	24,160	0,763
Alter bei Refertilisierung (Jahre)	35,333	37,750	0,126
Operationsdauer (min)	168,00	182,00	0,736
Tubenlänge links (cm)	6,00	5,00	0,773
Tubenlänge rechts (cm)	5,00	6,00	0,084

Tabelle 11: EUG-Rate nach Refertilisierung (Pearson-Chi-Quadrat-Test)

erhobene Daten	Prozentuale Verteilung „EUG“			Prozentuale Verteilung „keine EUG“			p-Wert
Alter bei Refertilisierung (Jahre)	< 40: 5,645%		ab 40: 0,00%	< 40: 70,161%		ab 40: 24,194%	0,195
Typ Refertilisierung rechts	isthmo-isthmisch: 1,695%	isthmo-ampullär: 4,237%	andere: 0,00%	isthmo-isthmisch: 37,288%	isthmo-ampullär: 43,220%	andere: 13,559%	0,318
Typ Refertilisierung links	isthmo-isthmisch: 3,279%	isthmo-ampullär: 1,639%	andere: 0,00%	isthmo-isthmisch: 29,508%	isthmo-ampullär: 54,098%	andere: 11,475%	0,173
beidseitige Refertilisierung	ja: 4,839%		nein: 0,806%	ja: 88,710%		nein: 5,645%	0,378
Raucher	ja: 0,00%		nein: 5,691%	ja: 31,707%		nein: 62,601%	0,095
Endometriose	ja: 1,613%		nein: 4,032%	ja: 12,097%		nein: 82,258%	0,242

Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht im Bezug auf die postoperative Rate an Extrauterin graviditäten zu keinem der erhobenen Parameter.

3.6 Statistische Zusammenhänge zwischen dem Typ der Refertilisierung links bzw. rechts und postoperativ erhobenen Daten

Da die isthmo-isthmische sowie die isthmo-ampulläre Refertilisierung sowohl links als auch rechts die am häufigsten durchgeführten Methoden waren, fassten wir alle anderen Möglichkeiten der Reananstomosierung der Tuben unter „andere“ zusammen. Es ergeben sich somit innerhalb einer Stichprobe insgesamt 3 verschiedene Gruppen, und damit kam der nicht parametrische Kruskal-Wallis-H-Test zur Anwendung. Bereits die ermittelten Mediane weisen sowohl für die linke als auch für die rechte Seite keine große Divergenz auf (Tab. 12 und Tab. 13).

Tabelle 12: Kruskal-Wallis-Test hinsichtlich des Typs der Refertilisierung links

erhobene Daten	Median „isthmo-ampullär“	Median „isthmo-isthmisch“	Median „andere“	p-Wert
Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung	1,00	1,00	1,50	0,863
Geburtenrate nach Refertilisierung	1,00	1,00	1,00	0,494
Monate Refertilisierung bis Geburt	15,00	15,00	17,00	0,867
Abortrate nach Refertilisierung	0,00	0,00	0,50	0,596

Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der erhobenen Daten und dem Typ der Refertilisierung links.

Tabelle 13: Kruskal-Wallis-Test hinsichtlich des Typs der Refertilisierung rechts

erhobene Daten	Median „isthmo-ampullär“	Median „isthmo-isthmisch“	Median „andere“	p-Wert
Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung	1,00	1,00	1,50	0,956
Geburtenrate nach Refertilisierung	1,00	1,00	1,00	0,478
Monate Refertilisierung bis Geburt	16,00	14,50	17,00	0,849
Abortrate nach Refertilisierung	0,00	0,00	0,50	0,421

Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der erhobenen Daten und dem Typ der Refertilisierung rechts.

3.7 Statistische Zusammenhänge zwischen dem Raucherstatus und postoperativ erhobenen Daten

Die ermittelten Mediane zeigten im nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test keine wesentliche Divergenz hinsichtlich des Raucherstatus der Patientinnen (Tab. 14).

Tabelle 14: Mann-Whitney-U-Test hinsichtlich des Raucherstatus

erhobene Daten	Median „Raucher“	Median „Nichtraucher“	p-Wert
Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung	1,00	1,00	0,530
Geburtenrate nach Refertilisierung	1,00	1,00	0,770
Monate Refertilisierung bis Geburt	17,00	14,00	0,823
Abortrate nach Refertilisierung	0,00	0,00	0,275

Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der erhobenen Daten und dem Raucherstatus der Patientinnen.

3.8 Statistische Zusammenhänge zwischen dem intraoperativen Auftreten von Endometriose und postoperativ erhobenen Daten

Die ermittelten Mediane zeigten im nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test keine wesentliche Divergenz hinsichtlich des intraoperativen Auftretens von Endometriose (Tab. 15).

Tabelle 15: Mann-Whitney-U-Test hinsichtlich des intraoperativen Auftretens von Endometriose

erhobene Daten	Median „Endometriose“	Median „Keine Endometriose“	p-Wert
Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung	1,00	1,00	0,912
Geburtenrate nach Refertilisierung	1,00	1,00	0,173
Monate Refertilisierung bis Geburt	14,00	15,00	0,720
Abortrate nach Refertilisierung	0,00	0,00	0,372

Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der erhobenen Daten und dem intraoperativen Auftreten von Endometriose.

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Erfolg der mikrochirurgischen Refertilisierung der Tuben hinsichtlich der postoperativen Schwangerschaftsrate, Abortrate und Rate an Extrauteringraviditäten zu untersuchen. Dabei wurden zahlreiche Patientendaten sowohl anamnestisch als auch intraoperativ erhoben, um diese als mögliche signifikante Einflussgrößen auf die Prognose der Refertilisierung zu identifizieren. Nachfolgende Punkte sollen einer intensiveren Diskussion unterzogen werden.

4.1 Datenerhebung

Im Verlauf der Datenerhebung hat sich die retrospektive, nicht interventionelle Studienform als Nachteil erwiesen. Trotz Intensivierung der Kontaktaufnahme im Sinne des Algorithmus: Telefonische Kontaktierung über den Zeitraum von mindestens zwei Wochen – falls kein Erfolg Anschreiben der Patientin – falls kein Erfolg Kontaktaufnahme mit dem in der Anamnese mitgeteilten Frauenarzt/Frauenärztin, konnten nur 53,6% aller refertilisierten Frauen erreicht werden. Damit wurde das ursprüngliche Ziel, 70-90% aller operierten Frauen zu kontaktieren, verfehlt. Der Hauptgrund dafür ist naheliegend:

Bedingt durch eine hohe Rate an Ortswechseln ändern sich Telefonnummern, Adressen und behandelnde Ärzte häufig. Diese Mobilität reflektiert ein gesellschaftliches Phänomen, der neue Partner bedingt nicht nur den Ortswechsel, sondern oftmals auch einen Berufs- und Arbeitsstellenwechsel.

Nur in Form einer prospektiven Studie mit regelmäßigen geplanten Kontaktaufnahmen wäre ein höherer Anteil erfasster Frauen zu erwarten gewesen. Dieses Vorgehen hätte jedoch zu einer enormen Prolongation des Beobachtungszeitraumes von bis zu einer Dekade geführt.

Es konnte aber in einer internen Datenanalyse sichergestellt werden, dass sich erreichte und nicht erreichte Patientinnen bezüglich relevanter Daten wie Altersverteilung, Dauer der Sterilität, BMI und Typ der Refertilisierung nicht voneinander unterscheiden. Somit repräsentieren die 125 erreichten Frauen auch das Gesamtkollektiv.

4.2 Alterseinfluss

Die Diskussion, bis zu welchem Alter einer Frau eine Refertilisierung sinnvoll ist, ist andauernd, seit es die mikrochirurgischen Operationstechniken gibt. Bis zum heutigen Tag existiert keine kontrollierte prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich der Refertilisierung versus IVF bei Status nach Tubensterilisation mit erneutem Kinderwunsch. Ein Cochrane-Protokoll wurde zwar 2003 initiiert, keine Studie genügte jedoch den Kriterien einer Cochrane-Collaboration-Analyse, sodass die Autoren im Jahr 2010 zu dem Schluss kamen, diese Analyse zukünftig nicht mehr zu aktualisieren (Yossry et al. 2010). Bezüglich der Frage, ab welchem Alter der In-vitro-Fertilisation mit Umgehung der Eileiter im Falle der Eileitersterilisation der Vorzug zu geben ist, existiert aktuell nur ein retrospektiver Vergleich einer refertilisierten Gruppe mit einer gleichaltrigen IVF-Gruppe (Boeckxstaens et al. 2007). Darin kommen die Autoren zu dem Schluss, dass nur bis zum 37. Lebensjahr die Refertilisierung der IVF-Behandlung überlegen ist, danach sollte IVF indiziert sein.

Tatsächlich hatten in unserer Studie 40-Jährige und Ältere eine etwas niedrigere Schwangerschaftsrate im Vergleich zu jüngeren Patientinnen nach Refertilisierung vorzuweisen. Werden lediglich diese beiden Altersgruppen im Pearson-Chi-Quadrat-Test miteinander verglichen, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (63,3% vs. 76,8%; $p=0,159$). Statistisch genauer ist jedoch die Anwendung eines nicht parametrischen Testverfahrens, bei dem jedes einzelne Alter berücksichtigt werden kann und auf eine Unterteilung des Patientenguts in zwei Gruppen verzichtet wird. Hier war eine statistische Signifikanz zu verzeichnen ($p=0,029$ im Mann-Whitney-U-Test). Es ist demnach unbestreitbar, dass eine gewisse Altersabhängigkeit in Bezug auf eine spätere Schwangerschaft gegeben ist.

Analoge Schwangerschaftsraten bei über 40 Jahre alten Refertilisierten in Höhe von 45% (Trimbos-Kemper 1996) und 50% (Gordts et al. 2009) wurden berichtet. Unbestreitbar ist auch, dass die Refertilisierung in jedem reproduktiven Alter der assistierten Reproduktion mittels IVF überlegen ist, denn nach den berichteten Analysen des deutschen IVF-Registers (DIR, 2010) betrug die Schwangerschaftsrate nur 14,7% pro Zyklus und war somit den ermittelten Schwangerschaftsraten von 45,0-63,3% nach Refertilisierung deutlich unterlegen. Auch wenn sich 14,7%/Zyklus im IVF-Programm mit 63,3% als kumulative Schwangerschaftsrate nach Refertilisierung nicht vergleichen lassen, so ist

davon auszugehen, dass Frauen über 40 Jahren aus Kosten- und Motivationsgründen nicht gewillt sind, mehrere IVF-Zyklen durchzuführen.

Die relativ hohen Schwangerschaftsraten von refertilisierten Frauen über 40 Jahre im Vergleich zu Frauen im Programm der künstlichen Befruchtung erklären sich natürlich an der Tatsache, dass refertilisierte Frauen ihre Fertilität durch die frühere Geburt von Kindern (im Durchschnitt 2) bewiesen haben. Dies ist bei Frauen im IVF-Programm eher selten. Ein weiterer Vorteil refertilisierter Frauen ist die Konzeptionschance in jedem Zyklus. Frauen im Alter über 40 Jahre stehen ihren Konzeptionschancen im IVF-Programm skeptisch gegenüber und limitieren zumeist selbst die Eingriffszahl.

Schlussendlich wurden alle Frauen unserer Studie mit Refertilisierungswunsch im Alter von 40 Jahren und älter einer Analyse des AMH (Anti-Müller-Hormon) –Wertes unterzogen. Der Grenzwert von 1,0 ng/ml sollte dabei nicht unterschritten werden, ausnahmsweise wurden AMH-Werte von 0,5 – 1,0 ng/ml akzeptiert, wenn der antrale Follikelcount mit dem Nachweis von 5 - 10 Follikeln für beide Ovarien positiv war. In jedem Fall war damit sichergestellt, dass alle Frauen vor Refertilisierung eine für die natürliche Konzeption ausreichende Ovarialreserve aufwiesen.

4.3 Typ der Refertilisierung

Für den Erfolg einer Refertilisierung sind die resultierende Tubenlänge nach Anastomosierung sowie die Kompartimente, die anastomosiert werden – isthmo-isthmisch, isthmo-ampullär – relevant. In keinem Fall wurde eine resultierende Tubenlänge von 4 cm auf beiden Adnexseiten unterschritten, da die Unterschreitung einer Tubenlänge von 4 cm schon immer als kritische Grenze für das Eintreten einer Schwangerschaft angesehen wurde (Rock et al. 1987, ASRM 2012).

Durchschnittlich resultierte im Verlauf des rechten Eileiters eine Länge von 6 cm und links 5 cm, wobei sich diese Verteilung bei nicht schwangeren und schwangeren Frauen nicht unterschied. Tubenlängen von 5-6 cm erlauben eine spannungsfreie Anastomosierung und damit die erzielten hohen Schwangerschaftsraten. Die resultierenden Tubenlängen hatten keinen Einfluss auf die Abort- und EUG-Rate.

Es wäre zu erwarten gewesen, dass isthmo-isthmische Tubenanastomosen mit höheren Schwangerschaftsraten korrelieren, da isthmo-isthmische Anastomosen mit Lumengleichheit einhergehen, spannungsfreier etabliert werden können und eine höhere Tubenlänge aufgrund der intakten Ampulla erwarten lassen.

Tatsächlich resultieren unabhängig vom Typ der Refertilisierung Schwangerschaftsraten von $\geq 70\%$. Diese Beobachtung wird übereinstimmend von einer Reihe weiterer Autoren mitgeteilt (Gordts et al. 2009, Dubuisson et al. 1995). Anscheinend ist ein vollständiger ampullärer Tubenabschnitt, wie er bei einer isthmo-isthmischen Anastomose existiert, nicht für den Erfolg essenziell. Ein intakter Fimbrientrichter, eine resultierende Tubenlänge von ≥ 4 cm und anatomisch intakte Tubenabschnitte mit regelrechter Schichtung (Mucosa, Muscularis, Serosa) garantieren den Erfolg eher als eine bestimmte Gesamtlänge einzelner Abschnitte.

Alle anderen Refertilisierungstypen wie die cornual-isthmische, cornual-ampulläre, ampullo-ampulläre und die isthmo-fimbriale Anastomose hatten lediglich einen Anteil von 5% oder weniger an der Gesamtzahl der Operationen, sodass sie keiner individuellen Analyse unterzogen wurden.

In diesem Zusammenhang überrascht das positive Ergebnis bei Refertilisierung nur eines Eileiters mit einer Schwangerschaftsrate von 87,5%. Allerdings reflektiert dieses Resultat nur eine kleine Fallzahl (7/8), wird aber von anderen Autoren bestätigt (Römer et al. 1991) und ist auch von der natürlichen Konzeption bekannt.

4.4 Body-Mass-Index (BMI)

Die Fertilität ist in Abhängigkeit von der Überschreitung des normalen BMI von 18,5 – 24,9 kg/m² reduziert. BMI-Werte von 30 kg/m² und eine WHR (Waist-to-hip ratio) $> 0,85$ halbieren die Schwangerschaftsrate um 50% bei der natürlichen Konzeption. Eine analoge Minderung der Erfolgsaussichten erwartet adipöse Frauen in Programmen der assistierten Reproduktion (ESHRE Task Force). Eine signifikante Reduktion der Schwangerschaftsrate sowie eine verlängerte Latenz bis zur Konzeption wurde nach Refertilisierung von Frauen mit einem BMI > 25 kg/m² berichtet (Hanafi et al. 2003). Der Autor schlug übergewichtigen Frauen daher zur Verbesserung ihrer Konzeptionschancen eine Gewichtsreduktion vor. Allerdings wiesen Frauen unserer Studiengruppe mit Schwangerschaft nach Refertilisierung teilweise extrem hohe BMI-Werte auf. In einem Fall resultierte eine Schwangerschaft mit Geburt eines gesunden Kindes trotz präkonzeptionellem BMI-Wert von 44,71 kg/m². Bei nicht schwangeren und schwangeren Frauen unseres Kollektivs bestand im Mittel ein nahezu identischer BMI-Wert von 24,0-24,5 kg/m². Auch andere Autoren berichten den fehlenden Einfluss des BMI auf den Erfolg der Refertilisierung (Rouzi et al. 1995, Boeckxstaens 2007).

Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass alle Frauen trotz Übergewicht bzw. Adipositas bereits konzipiert hatten und nicht durch Insulinresistenz und PCO-Syndrom belastet waren.

4.5 Zeitraum zwischen Sterilisation und Refertilisierung

Es stellt sich die Frage, ob die Dauer zwischen Sterilisation und Refertilisierung einen eigenständigen, einflussnehmenden Faktor für den Erfolg der Refertilisierung darstellt.

Eine signifikante Reduktion der Schwangerschaftsrate bei Überschreitung der Dauer des Sterilisiertseins von > 5 Jahren resultierte in nur einer Publikation (Hanafi 2003). Dabei war der Rückgang der Schwangerschaftsrate bei zunehmender Dauer der Sterilisation ein unabhängiger Faktor, der nicht mit dem Alter korrelierte, also nicht damit, dass alle Frauen mit einer Sterilitätsdauer von 5 Jahren und mehr einer hohen Altersgruppe angehörten.

In unserer Studiengruppe hatte die Dauer der Sterilisation keinen Einfluss auf die Schwangerschafts-, Abort- und EUG-Rate. Diese Erkenntnis stimmt mit anderen Autoren überein (Seiler 1983, Kim et al. 1997). Tatsächlich sind Schäden in den Tubensegmenten nach Sterilisation zeitabhängig durch elektronenmikroskopische Untersuchungen nachgewiesen worden (Vasquez et al. 1990). Nach mehr als 5 Jahren Dauer zwischen Sterilisation und Refertilisierung ist im proximalen Tubenstumpf eine Abflachung der Schleimhautfalten, eine Deziliation und Polyposis häufiger nachweisbar. Eventuell ist aber die mikrochirurgische Anastomosentechnik unter großzügiger Exzision geschädigter Tubenwandstrukturen in der Lage, für einen regelrechten Embryonentransport in den anastomosierten Eileitern zu sorgen.

4.6 Wertung der Abort- und EUG-Rate

Von 125 erfassten refertilisierten Frauen erlitten 32 Frauen mindestens einen Abort, entsprechend einer Abortrate von 25,6%. Diese Abortrate ist bei Frauen mit einem mittleren Alter von 37,65 Jahren nicht ungewöhnlich. Vergleichbare Abortraten für die Altersgruppe von 35-40 Jahren liegen zwischen 20 und 40%. In dem reproduktionsbiologischen Alter über 35 Jahren steigt die Abortrate wegen chromosomaler Aberrationen an. So ist altersabhängig mit einem Verlust jeder fünften oder mehr Schwangerschaften zu rechnen, unabhängig ob Frauen intensiv mit Maßnahmen einer Abortprophylaxe, einem „tender loving care“ Programm oder in einer speziellen

Abortklinik betreut werden.

Auch die EUG-Rate von 5,6% in unserem Patientengut befindet sich im Einklang mit der Rate ektopter Graviditäten, die in der Literatur berichtet werden.

Relativ niedrige EUG-Raten, die sich nicht von der EUG-Rate der natürlichen Konzeption mit ca. 2% unterscheiden, wurden von (Dubuisson et al. 1995) und (Kim et al. 1997) berichtet. Die meisten Mitteilungen geben aber EUG-Raten von 5-8% an (Gordts et al. 2009, Barjot et al. 1999, Bissonnette et al. 1999). Die damit geringgradig elevierte Abortrate ist eine Verpflichtung, auf das EUG-Risiko während der präoperativen Aufklärung und auch im Rahmen des Entlassungsgespräches hinzuweisen, damit frühzeitig eine ektope Gravidität durch Arztkontakt erkannt werden kann.

4.7 Nebenfaktoren

Rauchen ist ein Faktor, der dosisabhängig die Fertilität einer Frau reduziert. Raucherinnen benötigen eine längere Zeit, um schwanger zu werden, sie haben ein höheres Abortrisiko und sie erreichen die Menopause früher als Nichtraucherinnen (ESHRE Task Force 2010). Die Ursachen dafür sind die direkt toxischen Effekte des Tabakrauchs in Form von Cadmium- und Cotinin-Belastungen auf die Gametogenese, eine bekannte Tatsache ist aber auch der negative Effekt auf die Ovarialreserve mit deutlich niedrigeren AMH-Werten bei Raucherinnen.

Allerdings unterschieden sich in unserem Kollektiv die Schwangerschafts-, Abort- und EUG-Raten zwischen Raucherinnen und Nichtraucherinnen nicht signifikant. Im persönlichen Gespräch per Telefon war bei allen erreichten Patientinnen zu erfahren, dass der Status der Refertilisierung mit anschließendem Kinderwunsch zum Anlass genommen wurde, das Rauchen zumindest vorübergehend einzustellen. Aufgrund der großen Variabilität des täglichen Zigarettenkonsums wurde in der Datenanalyse darauf verzichtet, Gruppen unterschiedlichen Zigarettenkonsums zu bilden, sodass nur zwischen Raucherinnen und Nichtraucherinnen unterschieden wurde. So standen den 40 Raucherinnen 84 Nichtraucherinnen gegenüber. In der Annahme, dass alle Raucherinnen mit der Refertilisierung das Rauchen eingestellt haben, ist der fehlende negative Effekt des Rauchens erklärbar, obwohl die direkt toxischen Effekte des Rauchens auf die Gametogenese sich erst nach einer Abstinenz von mindestens einem Jahr verlieren. Niedrige AMH-Werte aufgrund Rauchens lassen sich hingegen durch die gesamte reproduktive Lebensphase nachweisen.

Ein weiterer fertilitätsmindernder Faktor ist die unbehandelte Endometriose. Von den 125 refertilisierten Frauen wiesen 17 Frauen (13,6%) intraoperativ eine Endometriose im Stadium I-II (ASRM) auf. Im Rahmen der Refertilisierung wurde im Falle des Endometriosenachweises eine Sanierung der Endometriose durch mikrochirurgische Techniken durchgeführt, sodass sichergestellt werden konnte, dass die Erfüllung des Kinderwunsches endometriosefrei angegangen werden konnte. So erklärt es sich, dass die Schwangerschafts-, Abort- und EUG-Raten bei Frauen mit und ohne Endometriose keinen signifikanten Unterschied aufwiesen.

4.8 Ausblick

Die zusammengestellten Ergebnisse geben keinen Anlass, die Beratungs- und Aufklärungspraxis vor Refertilisierung an der Universitätsklinik für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zu verändern, so dass weiterhin mit den genannten Voraussetzungen einer ausreichenden Ovarialreserve, einer Normozoospermie und der Laparoskopie als vorangehender Bestandteil der Refertilisierung der Eingriff empfohlen werden kann.

Ob zukünftig die operative Laparoskopie aufgrund verbesserter Bildgebung und verfeinerter Instrumente die konventionelle Mikrochirurgie weitgehend ersetzen kann, bedarf klinischer Studien.

5. Zusammenfassung

Die mikrochirurgische Refertilisierung wird in Deutschland nur an wenigen Zentren angeboten. Der Refertilisierungswunsch entsteht in der Regel innerhalb einer neuen Partnerschaft oder Ehe, seltener in der gleichen Partnerschaft/Ehe. Aufgrund der für die Refertilisierung notwendigen Operation sowie der nicht unerheblichen Kosten, die von der Patientin selbst getragen werden müssen, haben Frauen mit Refertilisierungswunsch im Vorfeld einen hohen Beratungsbedarf.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse relevanter Daten über Erfolg und Misserfolg von refertilisierten Frauen im Zeitraum von 2000-2009, um die Beratung mit größtmöglicher Evidenz durchführen zu können. In diesem Zeitraum wurden in der federführenden Klinik 233 Refertilisierungen durchgeführt. Die lange Beobachtungszeit von minimal zwei Jahren bis maximal 11 Jahren war unter anderem der Grund dafür, dass nur 125 (53,6%) der operierten Frauen retrospektiv kontaktiert werden konnten. Andere Gründe waren eine hohe Mobilität der Frauen mit Orts- und Adressenwechsel. Auch ein Arztwechsel trug zur fehlenden Kontaktaufnahme bei. Zum Zeitpunkt der Refertilisierung betrug das Durchschnittsalter 37,6 Jahre, im Mittel lag eine Phase des Sterilisiertseins von 7,52 Jahren vor. Der BMI betrug zum OP-Zeitpunkt im Mittel 24,66 kg/m². Als mittlere OP-Dauer wurden 193,3 Minuten registriert. In 93,1% der Fälle wurde eine beidseitige Refertilisierung vorgenommen, in 6,9% einseitig. Dabei handelte es sich in mehr als der Hälfte der Fälle (52,9 bzw. 59%) um eine isthmo-ampulläre Anastomose rechts bzw. links. Bei einem Drittel aller Patientinnen wurde eine isthmo-isthmische Anastomose durchgeführt. Von den kontaktierten Frauen war eine Schwangerschaftsrate von 73,6% bei einer Abortrate von 25,6% und EUG-Rate von 5,6% zu verzeichnen. Bei unter 40-jährigen Frauen betrug die Schwangerschaftsrate 76,8%, bei Frauen ab 40 Jahre zum Zeitpunkt der Refertilisierung 63,3%. Nur im nicht parametrischen Testverfahren erreichte der Unterschied Signifikanzniveau. Der Typ der Refertilisierung - isthmo-ampullär bzw. isthmo-isthmisch - hatte keinen Einfluss auf die Höhe der Schwangerschaftsrate. Die hohe Rate an eingetretenen Schwangerschaften, die nicht erhöhte altersgerechte Abortrate und eine EUG-Rate unter 6% rechtfertigten die Beratung und Durchführung der Refertilisierung bei erneutem Kinderwunsch nach Tubensterilisation. Insbesondere ermuntert die Schwangerschaftsrate zur Refertilisierung bei Frauen über 40 Jahre, weil IVF-Schwangerschaftsraten in diesem Alter nicht konkurrenzfähig sind. Der Grund dafür ist in der Möglichkeit zur Konzeption Zyklus für Zyklus nach Refertilisierung zu suchen.

6. Literaturverzeichnis

1. ASRM. Committee opinion: role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2012;97:539-545
2. Barjot PJ, Marie G, von Theobald P. Laparoscopic tubal anastomosis and reversal of sterilization. *Hum Reprod* 1999;14:1222-1225
3. Bissonnette F, Lapensée L, Bouzayen R. Outpatient laparoscopic tubal anastomosis and subsequent fertility. *Fertil Steril* 1999;72:549-552
4. Boeckxstaens A, Devroey P, Collins J et al. Getting pregnant after tubal sterilization: surgical reversal or IVF? *Hum Reprod* 2007;22:2660-2664
5. Buncke HJ Jr, Schulz WP. Total ear reimplantation in the rabbit utilising microminiature vascular anastomoses. *Br J Plast Surg* 1966;19:15-22
6. Chick PH, Frances M, Paterson PJ. A comprehensive review of female sterilization - tubal occlusion methods. *Reprod Fertil* 1985;3:81-87
7. DIR. Jahrbuch 2010. *J. Reproduktionsmed Endokrinol* 2011;8:253-280
8. Dubuisson JB, Chapron C, Nos C et al. Sterilization reversal: fertility results. *Hum Reprod* 1995;10:1145-1151
9. Dubuisson JB, Swolin K. Laparoscopic tubal anastomosis (the one stitch technique):preliminary results. *Hum Reprod* 1995;10:2044-2046
10. ESHRE Task Force on Ethics and Law, including. Dondorp W, de Wert G, Pennings G et al. Lifestyle-related factors and access to medically assisted reproduction. *Hum Reprod* 2010;25:578-583

11. Gargiulo AR, Nezhat C. Robot-assisted laparoscopy, natural orifice transluminal endoscopy, and single-site laparoscopy in reproductive surgery. *Semin Reprod Med* 2011;29:155-168
12. Gomel V. Reconstructive surgery of the oviduct. *J. Reprod Med* 1977;18:181-190
13. Gordts S, Campo R, Puttemans P et al. Clinical factors determining pregnancy outcome after microsurgical tubal reanastomosis. *Fertil Steril* 2009;92:1198-1202
14. Hanafi MM. Factors affecting the pregnancy rate after microsurgical reversal of tubal ligation. *Fertil Steril* 2003;80:434-440
15. Kim SH, Shin CJ, Kim JG et al. Microsurgical reversal of tubal sterilization: a report on 1.118 cases. *Fertil Steril* 1997;68:865-870
16. Kim JD, Kim KS, Doo JK et al. A report on 387 cases of microsurgical tubal reversals. *Fertil Steril* 1997;68:875-879
17. Kleinstein J, Riedel HH, Korell M. Stellungnahme zur kontraceptiven Sicherheit der Tubensterilisation. *DGGG* 2010
18. Peterson HB, Grubb GS, De Stefano F et al. Complication of tubal sterilization. In: Siegel AM (Hrsg.). *The fallopian tube. Basic studies and clinical contributions.* Futura, New York, 1986:329-346
19. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM et al. The risk of pregnancy after tubal sterilization: Findings from the U.S. collaborative review of sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1161-1170
20. Reich H, McGlynn F, Parente C et al. Laparoscopic tubal anastomosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1993;1:16-19
21. Riedel HH, Brosche T, Fielitz J et al. Die Entwicklung der gynäkologischen Endoskopie in Deutschland - eine statistische Erhebung der Jahre 1989 bis 1993. *Zentralbl Gynäkol* 1995;117:402-412

22. Rock JA, Guzick DS, Katz E et al. Tubal anastomoses: pregnancy success following reversal of Fallope ring or monopolar cautery sterilization. *Fertil Steril* 1987;48:13-17
23. Römer T, Lober R, Nikschick S. Microsurgical sterility operations in female patients with deficient contralateral tube - pros ans cons. *Zentralbl Gynäkol* 1991;113: 1234-1239
24. Rouzi AA, Mackinnon M, MeComb PF. Predictors of success of reversal of sterilization. *Fertil Steril* 1995;64:29-36.
25. Seiler JC. Factors influencing the outcome of microsurgical tubal ligation reversal. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:292-298
26. Swolin K. Electro microsurgery and salpingostomy: long-term results. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:418-419
27. Trimbos-Kemper TCM. Reversal of sterilization in women over 40 years of age: a multicenter survey in the Netherlands. *Fertil Steril* 1990;53:575-577
28. Vasquez G, Winston RM, Boeckx W et al. Tubal lesions subsequent to sterilization an their relation to fertility after attempts at reversal. *Am J Obstet Gynecol* 1990;138:86-92
29. Yoon TK, Sung HR, Kang HG et al. Laparoscopic tubal anastomosis: fertility outcome in 202 cases. *Fertil Steril* 1999;72:1121-1126
30. Yossry M, Aboulghar M, D'Angelo A et al. In vitro fertilisation versus tubal reanastamosis (Sterilisation reversal) for subfertility after tubal sterilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004144

7. Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. J. Kleinstein für die Überlassung des Themas, die stets sehr freundliche und persönliche Betreuung während der zahlreichen gemeinsamen Arbeitsstunden und die vielen wertvollen Hinweise bei der Fertigstellung der Arbeit.

Des Weiteren gilt Herrn Prof. Dr. S. Kropf vom Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mein Dank für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Außerdem danke ich ganz herzlich meiner gesamten Familie für die Unterstützung während der vielen Arbeitsstunden sowie die Hilfe bei der Durchsicht meiner Arbeit.

8. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Prognosefaktoren für den Erfolg einer mikrochirurgischen Refertilisierung der Eileiter“

in der Klinik für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität

mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. J. Kleinstein

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 20.05.2013

Elisa Benkwitz

9. Darstellung des Bildungsweges

Personalien:

Name: Elisa Benkwitz
Geburtsdatum: 22.03.1984
Geburtsort: Magdeburg
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung

1990-1994 Besuch der Grundschule „Stormstraße“ in Magdeburg
1994-2003 Besuch des Gymnasiums „Otto-von-Guericke“ in Magdeburg mit
Abiturabschluss

Hochschulbildung:

2003-2009 Studium der Humanmedizin an der „Otto-von-Guericke-Uni-
versität“ Magdeburg
2008-2009 Praktisches Jahr in den Fächern Chirurgie, Innere Medizin und
Dermatologie am Universitätsklinikum Magdeburg und dem
Kreiskrankenhaus „St. Marienberg“ Helmstedt
2009 Hochschulabschluss

Beruflicher Werdegang:

seit 01.01.2010 Assistenzärztin in der Klinik für Pneumologie, Allergologie,
Schlaf- und Beatmungsmedizin und thorakale Onkologie
der Lungenklinik Lostau

Elisa Benkwitz