

Aus der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. E.- F. Solomayer

Der Einfluss des mikrobiologischen Vaginalabstrichs auf den Ausgang der Kinderwunschbehandlung bei Frauen mit Sterilität

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2023

vorgelegt von: Lena Sofie Urban

geb. am: 08.08.2000 in Geislingen an der Steige

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1 Zusammenfassung.....	1
2 Einleitung.....	4
2.1. Vaginales und intrauterines Mikrobiom	4
2.1.1 Variabilität des vaginalen Mikrobioms.....	6
2.1.2 Bakterielle Vaginose	6
2.2 Rolle bei der Kinderwunschbehandlung.....	8
2.3 Infertilität.....	10
2.4 Arten der Kinderwunschbehandlung	11
2.4.1 Verkehr zum Optimum (VZO)	11
2.4.2 Intrauterine Insemination (IUI)	12
2.4.3 In-Vitro-Fertilisation (IVF)	12
2.4.4 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI).....	13
2.4.5 Kryotransfer	13
2.5 Vorgehensweise am UKS	13
2.6 Fragestellung der Arbeit.....	14
3 Material und Methodik.....	15
3.1 Patientenkollektiv	15
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	16
3.3 Mikrobiologische Abstriche.....	16
3.4 Statistische Methoden.....	19
4 Ergebnisse	20
4.1 Charakteristika der Studienpopulation.....	20
4.2 Erfolg der Kinderwunschbehandlungen	23
4.3 vaginale Besiedlung des Patientenkollektivs	26
4.3.1 Fehlen von Laktobazillen.....	29
4.3.2 Mycoplasmataceae.....	30
4.3.3 Chlamydia trachomatis	31
4.4 Einfluss des Abstrichergebnisses und Nugent-Scores	33
4.5 Behandlung der Abstrichergebnisse	42
4.5.1 Antibiotische Behandlung.....	42

4.5.2	Probiotische Behandlung.....	48
4.5.3	Behandlung mit Fluomizin®.....	48
4.5.4	Antimykotische Behandlung.....	50
4.6	Einfluss verschiedener Störvariablen.....	51
5	Diskussion.....	55
5.1	Erfolgsraten der Kinderwunschbehandlungen.....	55
5.2	Abhängigkeit des Behandlungserfolgs vom Abstrichergebnis.....	55
5.3	Störvariablen.....	60
5.3.1	BMI.....	60
5.3.2	Nikotinkonsum.....	63
5.3.3	Endometriose.....	66
5.4	Behandlung bei Dysbiose.....	71
5.4.1	Antibiotika.....	72
5.4.2	Fluomizin.....	76
5.4.3	Probiotika.....	79
5.5	Verwendung des Vaginalabstrichs als Prädiktor für Implantationserfolg.....	83
5.6	Limitationen.....	84
6	Literaturverzeichnis.....	86
7	Danksagung.....	96
8	Publikationen.....	97
9	Lebenslauf.....	98

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 deskriptive Statistik der quantitativen Merkmale.....	21
Tabelle 2: Einteilung der nachgewiesenen Mikroorganismen	26
Tabelle 3 Kreuztabelle: fehlender Nachweis von Laktobazillen * Eintritt einer Schwangerschaft.....	30
Tabelle 4 Kreuztabelle: Nachweis von Mykoplasmen*Eintritt einer Schwangerschaft.....	30
Tabelle 5 Kreuztabelle: Nachweis Ureaplasmen* Eintitt einer Schwangerschaft.....	31
Tabelle 6 Kreuztabelle: akute Chlamydien-Infektion * Schwangerschaft.....	33
Tabelle 7 BMI und Alter der Patientinnen mit akuter Chlamydien-Infektion.....	33
Tabelle 8 BMI und Alter der Patientinnen ohne akute Chlamydien-Infektion.....	33
Tabelle 9 Kreuztabelle: Abstrichergebnis * Schwangerschaftseintritt.....	34
Tabelle 10 Kreuztabelle: Abstrichergebnis * Geburtenrate	35
Tabelle 11: BMI und Alter bei Erstvorstellung der verschiedenen Abstrichgruppen	36
Tabelle 12 Kreuztabelle: Abstrich * Raucherstatus	37
Tabelle 13 Kreuztabelle: Abstrich * Endometriose	37
Tabelle 14 Kreuztabelle: Abstrichergebnis * polyzystisches Ovarialsyndrom	38
Tabelle 15 Kreuztabelle: Nugent-Score * Eintritt einer Schwangerschaft.....	38
Tabelle 16 Kreuztabelle: Nugent-Score * Geburt.....	39
Tabelle 17 deskriptive Statistik BMI und Patientinnenalter der verschiedenen Nugent-Score-Gruppen	40
Tabelle 18 Kreuztabelle: Nugent-Score * Raucherstatus	41
Tabelle 19 Kreuztabelle: Nugent-Score * Endometriose	41
Tabelle 20 Kreuztabelle: Nugent-Score * PCOS.....	42
Tabelle 21 Kreuztabelle: Antibiotikum * Schwangerschaftseintritt bei auffälligem Abstrichergebnis.....	44
Tabelle 22 Kreuztabelle: Antibiotikum * Schwangerschaftseintritt bei intermediärem Abstrichergebnis.....	44
Tabelle 23 Kreuztabelle: Antibiotikum * Schwangerschaftseintritt bei unauffälligem Abstrichergebnis.....	45
Tabelle 24 Kreuztabelle: Antibiotikagabe * Geburtenrate bei auffälligem Abstrichergebnis...45	45
Tabelle 25 Kreuztabelle: Antibiotikagabe * Abortrate bei auffälligem Abstrichergebnis	46
Tabelle 26 Kreuztabelle: Antibiotikagabe * Geburtenrate bei intermediärem Abstrichergebnis	46
Tabelle 27 Kreuztabelle: Antibiotikagabe * Abortrate bei intermediärem Abstrichergebnis ...47	47
Tabelle 28 Kreuztabelle: Antibiotikagabe * Geburtenrate bei unauffälligem Abstrichergebnis	47
Tabelle 29 Kreuztabelle: Antibiotikagabe * Abortrate bei unauffälligem Abstrichergebnis47	47
Tabelle 30 Kreuztabelle: Fluomizin® * Schwangerschaftseintritt bei auffälligem Abstrichergebnis.....	49
Tabelle 31 Kreuztabelle: Fluomizin® * Schwangerschaftseintritt bei intermediärem Abstrichergebnis.....	49
Tabelle 32 Kreuztabelle: Fluomizin® * Schwangerschaftseintritt bei unauffälligem Abstrichergebnis.....	50
Tabelle 33 Kreuztabelle: Antimykotikum * Schwangerschaftseintritt bei auffälligem Abstrichergebnis.....	50
Tabelle 34 Kreuztabelle: Antimykotikum * Schwangerschaftseintritt bei intermediärem Abstrichergebnis.....	51
Tabelle 35 Kreuztabelle: Antimykotikum * Schwangerschaftseintritt bei unauffälligem Abstrichergebnis.....	51
Tabelle 36 Kreuztabelle: Endometriose * Schwangerschaftseintritt	52
Tabelle 37 Kreuztabelle: Abstrichergebnis * Endometriose	52

Tabelle 38 Kreuztabelle: Raucherstatus * Schwangerschaftseintritt	54
Tabelle 39 Kreuztabelle: Raucherstatus * Endometriose	54
Tabelle 40 Kreuztabelle: BMI*Schwangerschaftseintritt.....	62
Tabelle 41 Kreuztabelle: BMI * Geburt	63
Tabelle 42 Kreuztabelle: Raucherstatus * Endometriose	66

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Nugent-Score für gramlabile gebogene Stäbchen.....	18
Abbildung 2 Nugent-Score für gramnegative bzw. gramlabile Stäbchen.....	18
Abbildung 3 Nugent-Score für grampositive Stäbchen.....	18
Abbildung 4 einfaches Histogramm: Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung	21
Abbildung 5 Boxplots: Alters zum Zeitpunkt der Erstvorstellung mit/ohne Schwangerschaftseintritt	22
Abbildung 6 : absolute und relative Häufigkeiten primärer und sekundärer Sterilität.....	23
Abbildung 7 Häufigkeitsverteilung der Methoden der Kinderwunschbehandlungen	24
Abbildung 8 Kreisdiagramm Schwangerschaftsausgänge	25
Abbildung 9 Balkendiagramm: Schwangerschaftseintritt der verschiedenen Verfahren der Kinderwunschbehandlung	25
Abbildung 10 Säulendiagramm: absolute und relative Häufigkeiten der Klassifikation der Abstrichergebnisse	28
Abbildung 11 Kreisdiagramm: Ergebnisse des Gramfärbe-Scores nach Nugent der Vaginalabstriche.....	29
Abbildung 12 Kreisdiagramm: Prävalenz akuter Chlamydien-Infektionen	32
Abbildung 13 Kreisdiagramm: Antibiotikagabe bei auffälligem Abstrichergebnis.....	43
Abbildung 14 Kreisdiagramm: Antibiotikagabe bei intermediärem Abstrichergebnis	43
Abbildung 15 Kreisdiagramm: Antibiotikagabe bei unauffälligem Abstrichergebnis.....	43
Abbildung 16 Kreisdiagramm: Endometriose bei fehlendem Laktobazillen-Nachweis im Vaginalabstrich.....	53
Abbildung 17 Kreisdiagramm: Endometriose bei positivem Laktobazillen-Nachweis im Vaginalabstrich.....	53
Abbildung 18 Kreisdiagramm: BMI	61
Abbildung 19 Boxplots: Altersverteilung nach Raucherstatus	65

Abkürzungsverzeichnis

AFC	antral follicle count
AMH	Anti-Müller-Hormon
BMI	Body-Mass-Index
BV	bakterielle Vaginose
CE	chronische Endometritis
CST	community state type
CYP	Cytochrom P450
DHEAS	Dehydroepiandrosteron
DQC	Dequaliniumchlorid, Siehe Dequaliniumchlorid
E.coli	Siehe Escherichia coli
EUG	Extrauterin gravidität
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
Ggf	gegebenenfalls
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
hCG	humanes Choriongonadotropin
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion, intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IL	Interleukin
IUI	intrauterine Insemination
IVF	In-Vitro-Fertilisation
KI	Konfidenzintervall
KWB	Kinderwunschbehandlung
LDM	Laktobazillen-dominierte Mikrobiota
LH	Luteinisierendes Hormon
NLDM	Nicht-Laktobazillen-dominierte Mikrobiota
OR	Odds ratio
PCO-Syndrom	polyzystisches Ovarialsyndrom
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
RIF	repeated implantation failure
spp.	Spezies
VZO	Verkehr zum Optimum

1 Zusammenfassung

Einleitung: Das steigende Durchschnittsalter von Frauen bei Geburt ihres ersten Kindes, verbunden mit den modernen Möglichkeiten der Reproduktionsmedizin, trägt zur immer größer werdenden Relevanz der Kinderwunschbehandlungen bei. Der Erfolg einer solchen Behandlung hängt von vielen Faktoren ab. Durch Fortschritte in molekularen Techniken, die die Entschlüsselung des vaginalen Mikrobioms erlauben, ist dessen Einfluss auf das Ergebnis reproduktionsmedizinischer Behandlungen in den Fokus der Wissenschaft gerückt. Diese Arbeit soll den Einfluss der vaginalen Besiedlung, die mithilfe des mikrobiologischen Vaginalabstrichs identifiziert wurde, auf den Erfolg der Kinderwunschbehandlung untersuchen.

Methoden: Im Rahmen dieser Arbeit wurden retrospektiv die Daten von 397 Patientinnen ausgewertet, die sich von Januar 2018 bis August 2022 in der Kinderwunschambulanz der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtsmedizin und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes vorstellten. Insgesamt wurden 1390 Kinderwunschbehandlungen ausgewertet. Die angewandten reproduktionsmedizinischen Verfahren waren der Verkehr zum Optimum (VZO), die intrauterine Insemination (IUI), die In-Vitro-Fertilisation (IVF), die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) und der Transfer kryokonservierter Embryonen, die vorher in einem der eben genannten Verfahren gewonnen wurden. Die vaginale Besiedlung wurde mithilfe des mikrobiologischen Vaginal- und Zervikalabstrichs und einer anschließenden kulturellen Anzucht und dem molekulargenetischen Verfahren der PCR nachgewiesen. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS.

Ergebnisse: Das Vorliegen einer Dysbiose war, wenn auch statistisch nicht signifikant, mit einer niedrigeren Schwangerschaftsrate assoziiert. Die Schwangerschaftsrate bei auffälligem Abstrichergebnis betrug 8,6 %, wohingegen die Schwangerschaftsrate bei unauffälligem Abstrichergebnis bei 13,4 % lag. Darüber hinaus war das Vorliegen einer Endometriose signifikant mit einer niedrigeren Schwangerschaftsrate assoziiert ($p = 0,006$). Außerdem konnte eine, allerdings statistisch nicht signifikante, Assoziation zwischen Endometriose und Dysbiose festgestellt werden. Bei auffälligem Abstrichergebnis lag eine Endometriose häufiger vor als bei unauffälligem Abstrichergebnis (21,1 % vs. 17,7 %). Eine signifikante Assoziation bestand bei dem fehlenden Nachweis von Laktobazillen und Endometriose ($p = 0,021$). Darüber hinaus war ein Fehlen von Laktobazillen im Vaginalabstrich ebenfalls mit einer niedrigeren Schwangerschaftsrate assoziiert. Dieser Zusammenhang war knapp unter dem Signifikanzniveau, ab dem von einer statistischen Signifikanz gesprochen werden kann ($p = 0,063$).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, dass bei Vorliegen einer Dysbiose mit einem geringeren Erfolg reproduktionsmedizinischer Verfahren zu rechnen ist. Das Vorliegen einer Endometriose ist ebenfalls mit Dysbiose und Infertilität assoziiert. In zukünftigen Studien sollte untersucht werden, inwieweit sich eine Transformation eines dysbiotischen Milieus in eine Eubiose auf das Ergebnis von Kinderwunschbehandlungen auswirkt.

Summary

Introduction: The increasing average age of women at the birth of their first child, combined with the modern possibilities of reproductive medicine, contributes to the ever-increasing relevance of fertility treatments. The success of such treatment depends on many factors. Advances in molecular techniques that allow the decoding of the vaginal microbiome have brought its influence on the outcome of reproductive medicine treatments into scientific focus. This thesis aims to investigate the influence of vaginal colonisation, identified using the microbiological vaginal swab, on the success of fertility treatment.

Methods: In the context of this thesis, the data of 397 patients who were treated at the Clinic for Gynaecology, Obstetrics and Reproductive Medicine at Saarland University Hospital from January 2018 to August 2022 was retrospectively analysed. A total of 1390 fertility treatments were evaluated. The reproductive medicine procedures used were intercourse to optimum, intrauterine insemination (IUI), in-vitro-fertilisation (IVF), intracytoplasmic sperm injection (ICSI) and the transfer of cryopreserved embryos previously obtained in one of the procedures just mentioned. Vaginal colonisation was detected with the help of microbiological vaginal and cervical swabs and subsequent cultural cultivation and the molecular genetic procedure of polymerase chain reaction (PCR). The data was analysed using the statistical programme SPSS.

Results: The presence of dysbiosis was associated with a lower pregnancy rate. However, this association was not statistically significant. The pregnancy rate with a conspicuous swab result was 8.6%, whereas the pregnancy rate with an inconspicuous swab result was 13.4%. In addition, the presence of endometriosis was significantly associated with a lower pregnancy rate ($p = 0.006$). Furthermore, an association between endometriosis and dysbiosis was found, however not statistically significant. Endometriosis was more frequent with a conspicuous swab result than with an inconspicuous swab result (21.1 % vs. 17.7 %). The absence of lactobacilli was significantly associated with endometriosis ($p = 0.021$). In addition, the absence of lactobacilli in the vaginal swab was also associated with a lower

pregnancy rate. However, with a p-value of 0.063, this association was just above the defined significance level at which statistical significance can be assumed.

Conclusion: The results of this thesis indicate that in the presence of dysbiosis a lower success rate of reproductive medicine procedures is to be expected. The presence of endometriosis is also associated with dysbiosis and infertility. Future studies should investigate the extent to which transformation of a dysbiotic environment into eubiosis affects the outcome of fertility treatments.

2 Einleitung

Die Problematik der ungewollten Kinderlosigkeit in Deutschland ist 2023 aktueller denn je. Das lässt sich unter anderem daran erkennen, dass der Anteil ungewollt kinderloser Frauen und Männer im Alter zwischen 20 und 50 Jahren zwischen 2013 und 2020 von 25 % auf 32 % gestiegen ist (1). Während Frauen in den heutigen neuen Bundesländern im Jahr 1980 bei Geburt ihres ersten Kindes noch 22,1 Jahre alt waren bzw. in den heutigen alten Bundesländern 25,2 Jahre, so waren sie 2020 im Schnitt 30,2 Jahre alt (2). Mitunter die Tatsache, dass Frauen heutzutage durchschnittlich erst im höheren Alter einen Kinderwunsch entwickeln, trägt zur immer größer werdenden Relevanz der Kinderwunschbehandlung bei.

Durch diesen Trend und die Fortschritte in molekularen Techniken, die es heutzutage möglich machen verschiedene Mikrobiota genau zu identifizieren, rückt die Analyse des vaginalen Mikrobioms im Rahmen der Kinderwunschbehandlung zunehmend in den Fokus der Wissenschaft. Es ist unumstritten, dass der Erfolg einer Kinderwunschtherapie nicht allein von der vaginalen Besiedlung der Patientin bestimmt wird. Dennoch häufen sich in den letzten Jahren die Erkenntnisse, dass gewisse vaginale Mikrobiota mit einer höheren Schwangerschaftsrate verbunden sind (3). Die Möglichkeit der Beeinflussung der vaginalen Besiedlung mithilfe verschiedenster Medikamente eröffnet neue Ansätze in der Kinderwunschtherapie.

2.1. Vaginales und intrauterines Mikrobiom

Der Begriff Mikrobiom meint die Gesamtheit der Gene aller Mikroorganismen, die den menschlichen Körper besiedeln. In unserem Körper sind verschiedene Mikrobiome anzutreffen. Eines davon ist das vaginale Mikrobiom. Mit seinen 150 verschiedenen Arten ist es nicht ganz so vielfältig wie unser Mikrobiom im Darm, wo bereits mehr als 1000 verschiedene Arten nachgewiesen wurden (4). In Zusammenhang mit dem Mikrobiom spricht man häufig von Eubiose und Dysbiose. Eubiose meint den Zustand einer Homöostase, also das Vorhandensein zahlreicher verschiedener Mikroorganismen, die zu einem physiologischen vaginalen Milieu beitragen. Damit ist jedoch nicht der starre Zustand der Zusammensetzung der Mikroorganismen gemeint. Vielmehr unterliegt die vaginale Flora einem stetigen Wandel durch äußere Einflüsse wie beispielsweise durch Menstruation oder Geschlechtsverkehr. In vielen Studien wird das Vorliegen einer Eubiose durch das Vorhandensein einer Laktobazillen-Dominanz, also dem Nachweis von >90 % Laktobazillen im Vaginalabstrich, definiert, wohingegen Dysbiose dementsprechend einen Laktobazillen-Anteil <90 % meint (5,6). Zum Vorliegen einer Dysbiose zählen aber noch weitere Faktoren,

wie beispielsweise das Vorhandensein pathogener Keime, die letztendlich auch zu Erkrankungen wie der bakteriellen Vaginose führen können.

Der bedeutsamste Teil der vaginalen Besiedlung ist die Spezies der Laktobazillen, die in den meisten Fällen die dominierende Bakterienspezies der Vaginalflora darstellen (7). Diese werden benötigt, um das vaginale Milieu in einem sauren Bereich zu halten. Durch das Vorhandensein von Laktobazillen können andere Bakterien nicht an die vaginalen Epithelzellen binden. Zudem kommt es über die durch die Milchsäure vermittelte Autophagie in Epithelzellen zu einem Abbau intrazelluläre Mikroorganismen (8). Ein weiterer protektiver Aspekt der Laktobazillen besteht in ihrer Fähigkeit der Hemmung von Infektionen, ohne aber eine Entzündung hervorzurufen. Bereits 2011 haben Ravel et al. festgestellt, dass sich der vaginale pH-Wert in verschiedenen ethnischen Gruppen unterscheidet (7). Asiatische ($\text{pH}=4,4 \pm 0,59$) und weiße Frauen ($\text{pH}=4,2 \pm 0,3$) wiesen somit einen deutlich geringeren pH-Wert auf als hispanische ($\text{pH}=5,0 \pm 0,59$) oder schwarze Frauen ($\text{pH}=4,7 \pm 1,04$). Darüber hinaus wurden fünf verschiedene „community state types“ (CSTs) definiert, welche sich durch die dominierende Laktobazillenart und daneben existierenden Mikroorganismen unterscheiden, wobei CST I, II, III und V Laktobazillen-dominiert sind, wohingegen beim CST IV wenig Laktobazillen und zudem vermehrt streng anaerobe Bakterien, wie beispielsweise Gardnerellen und Ureaplasmen, nachgewiesen werden konnten. Der CST IV-Typ war häufiger bei hispanischen und afroamerikanischen Frauen zu finden. Das Fehlen der Laktobazillen ist in dieser Gruppe die Ursache für den erhöhten pH-Wert, durch welchen günstigere Bedingungen für das Wachstum von pathologischen Bakterienstämmen geschaffen werden.

Die Auswirkungen einer veränderten Vaginalflora nicht nur auf die Gesundheit der Frau, sondern darüber hinaus auch auf ihre Fertilität, spielt vor allem bei der Kinderwunschbehandlung eine große Rolle.

Die Rolle des Endometriums als Implantationsort des Embryos unterstreicht die Wichtigkeit eines physiologischen intrauterinen Mikrobioms. Dass der Uterus nicht steril ist, was lange Zeit angenommen wurde, ist mittlerweile ein unumstrittener Fakt und wurde spätestens mithilfe der Methode des Next-generation-sequencing belegt, bei welcher die hypervariable Region der ribosomalen 16S-Untereinheit analysiert wird. Franasiak et al. untersuchten mit dieser Methode das endometriale Mikrobiom zum Zeitpunkt des Embryotransfers an 33 Patientinnen (9). Insgesamt konnten sie 278 verschiedene Gattungen nachweisen. Darüber hinaus kam diese Studie auch zu dem Ergebnis, dass bei Patientinnen, bei denen der Embryotransfer zu einer Schwangerschaft geführt hat, das Mikrobiom durch bestimmte Top-Gattungen gekennzeichnet war, verglichen mit den Patientinnen, welche keine anhaltende Schwangerschaft erreichen konnten. Jedoch waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Einen Nachweis über den Einfluss der intrauterinen Laktobazillenhäufigkeit auf

eine erfolgreiche Implantation erbrachten Moreno et al. mit ihrer klinischen Kohortenstudie, welche gepaarte Proben von Endometriumflüssigkeit und Vaginalabsaugungen auf das Vorhandensein verschiedener Mikroorganismen untersuchte und diese anschließend mit einer erfolgreichen oder erfolglosen Implantation nach IVF in Verbindung brachte (6). Ein Nicht-Laktobazillen-dominiertes Mikrobiota des Uterus war mit einer signifikanten Abnahme der Implantationsrate (60,7 % vs 23,1 %), der Schwangerschafts- (70,6 % vs. 33,3 %) und auch der Lebengeburtenrate (58,8 % vs. 6,7 %) assoziiert.

2.1.1 Variabilität des vaginalen Mikrobioms

Beeinflusst wird die Vaginalflora durch zahlreiche Faktoren, wie beispielsweise das Alter der Frau, ihrer ethnische Herkunft, ihrem Lebensstil, eine stattgehabte Antibiotikatherapie, hormonelle Schwankungen und vielem mehr (10). Dadurch wird klar, dass sich die bakterielle Besiedlung nicht nur zwischen verschiedenen Frauen erheblich unterscheiden kann, sondern auch bei derselben Frau zu verschiedenen Zeitpunkten Unterschiede aufweisen kann (11). Grundsätzlich besteht die physiologische Vaginalflora aus Laktobazillen und zusätzlich transienten aerobe, sowie anaeroben Bakterien und auch Candida-Arten.

Der Menstruationszyklus bedingt eine hohe Variabilität der vaginalen Besiedlung. Srinivasan et al. kamen in ihrer Studie unter anderem zu der Erkenntnis, dass die Anzahl der Laktobazillen im Verlaufe des Menstruationszyklus schwankt (12). Sie nahm mit dem Einsetzen der Menstruation ab, während gleichzeitig die Konzentration an *Gardnerella vaginalis* zunahm. Eine Ausnahme stellte hierbei *Lactobazillus iners* dar, dessen Konzentration sich analog zu der von *Gardnerella vaginalis* verhielt.

Diese Dynamik der vaginalen Besiedlung verdeutlicht die Schwierigkeit, von einem Abstrichergebnis allein auf den Erfolg oder Misserfolg einer Kinderwunschbehandlung zu schließen. Den Probandinnen der zugrundeliegenden Arbeit wurden teilweise mehrere Abstriche entnommen, dennoch lag bei vielen nur ein einziger Abstrich vor. Allerdings wurden die Abstriche in der Kinderwunschambulanz der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin am UKS standardisiert um den 12. Zyklustag abgenommen, wodurch eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Patientinnen gewährleistet ist.

2.1.2 Bakterielle Vaginose

Die bakterielle Vaginose stellt eine Fehlbesiedlung der Vagina dar, die durch eine Verringerung der protektiv wirkenden Laktobazillen bei gleichzeitigem Vorliegen fakultativ pathogener Erreger in hohen Konzentrationen (10^7 - 10^9 /ml) gekennzeichnet ist (13).

Ungefähr 50 % der Frauen mit bakterieller Vaginose leiden an Symptomen wie vaginalem Juckreiz, übelriechendem Ausfluss und erhöhtem vaginalen pH-Wert (14).

Das Erregerspektrum der BV ist breit. Es beinhaltet unter anderem *Gardnerella vaginalis*, Anaerobier, verschiedenste Bakterien der Darmflora, Mykoplasmen (*Mycoplasma hominis* und *Ureaplasma urealyticum*) und auch Hefen. Die Zusammensetzung und Menge des Bakteriengemisches können bei derselben Frau zu verschiedenen Zeitpunkten variieren. Bei Ravel et al. war eine bakterielle Vaginose am häufigsten mit dem CST-IV assoziiert, konnte aber auch bei anderen Gemeinschaftstypen beobachtet werden (7).

Diagnostisch finden sowohl die Amsel-Kriterien als auch der Nugent-Score Anwendung. Die kostengünstigere und schnellere Variante der Amsel-Kriterien findet häufiger in klinischer Umgebung Verwendung. Um eine bakterielle Vaginose zu diagnostizieren, müssen drei der folgenden vier Amsel-Kriterien erfüllt sein: vermehrter, homogener, dünner Vaginalausfluss, pH-Wert des Vaginalsekrets $>4,5$, Amingeruch bei Zugabe einer 10 %igen Kalilauge zu einem Tropfen Vaginalsekret, Vorhandensein von Clue-Cells (vaginale Epithelzellen, die mit Bakterienrasen überzogen sind)(15). Jedoch gilt der Nugent-Score, welcher die mikrobiologischen Kriterien der BV erfasst, als Goldstandard in deren Diagnostik. Beim Nugent-Score wird der gramgefärbte Vaginalabstrich mikroskopisch qualitativ und quantitativ auf verschiedene Bakterien untersucht (16). Kriterien sind die Anzahl an Laktobazillen, die Anzahl gramnegativer bzw. gramlabiler Stäbchen, zu denen *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* und *Bacteroides* gehören, und die Zahl an gramlabilen gebogenen Stäbchen, worunter die *Mobiluncus* fallen. Je nach Anzahl pro Gesichtsfeld werden Punkte vergeben. Nach Addition der Punktwerte der drei Kategorien erhält man den Nugent-Score. Ein Score von 0 bis 3 bietet keinen Anhalt für eine bakterielle Vaginose, ein Score von 4 bis 6 wäre als intermediär zu betrachten und müsste gemeinsam mit der klinischen Symptomatik der Patientin beurteilt werden, während man bei einem Score von 7 bis 10 vom Vorliegen einer bakteriellen Vaginose ausgeht.

In einer aktuellen Studie konnte eine Sensitivität der Amsel-Kriterien für das Erkennen einer bakteriellen Vaginose bei hohen Nugent-Werten (9-10) von 100 %, sowie eine Sensitivität von 81 % bei niedrigem Nugent-Score (7-8) nachweisen (17). Damit kann die Eignung der Amsel-Kriterien im ambulanten Bereich bestätigt werden.

Problematisch ist die hohe Rezidivrate der BV, die bei ca. 80 % drei Monate nach einer stattgehabten, wirksamen Behandlung liegt(14). Srinivasan et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass diese hohe Rezidivrate nicht durch das Vorhandensein einer Antibiotikaresistenz zu erklären ist, da Frauen mit rezidivierender BV ebenfalls auf eine Antibiotikabehandlung ansprachen und bereits ein bis fünf Tage nach Beginn der Behandlung mit einem Rückgang der Bakterienkonzentration unter die Nachweisgrenze

reagierten (12). Später tauchten diese Bakterien jedoch wieder auf. In dieser Studie bestand die antibiotische Behandlung aus 5 g 0,75 % intravaginalem Metronidazol-Gel. Allerdings muss hier erwähnt werden, dass unter den mit einer BV assoziierten Bakterien *Gardnerella vaginalis* die Ausnahme darstellte, da deren Konzentration mit dieser Behandlung nicht unter die Nachweisgrenze gesenkt werden konnte. Hier muss aber auch beachtet werden, dass *Gardnerella vaginalis* laut dieser Studie auch bei 70 % der Frauen ohne BV nachgewiesen werden konnte, wodurch die Notwendigkeit der Beseitigung des Vorkommens dieser Spezies in Frage gestellt wird. Limitierend bei der Übertragung dieser Studienergebnisse auf die Grundgesamtheit ist die geringe Stichprobengröße von 22 Studienteilnehmerinnen.

In ihrer Metaanalyse untersuchten Haahr et al. den Einfluss einer BV auf das Fortpflanzungsergebnis bei Frauen, die sich einer IVF-Behandlung unterzogen (18). Die Prävalenz der BV betrug 16 %. Darüber hinaus konnte ein signifikanter Zusammenhang einer BV mit frühem Spontanabort festgestellt werden, während kein signifikanter Zusammenhang mit der Lebendgeburtenrate oder der klinischen Schwangerschaftsrate gefunden werden konnte. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Relevanz des Vorliegens einer BV und deren Behandlung, um präventiv gegen möglicherweise eintretende Aborte vorgehen zu können. In den aktuellen, 2019 veröffentlichten, S2k-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung wird die Notwendigkeit eines Screenings auf das Vorliegen einer BV, aufgrund der damit verbundenen Schwangerschaftskomplikationen als „überlegenswert“ eingestuft (19). Mit dieser Arbeit soll unter anderem der Einfluss der mit einer BV assoziierten Mikroorganismen auf das Outcome der Kinderwunschbehandlung geprüft werden.

2.2 Rolle bei der Kinderwunschbehandlung

Eine Bedingung für den Eintritt einer Schwangerschaft ist die erfolgreiche Implantation der Blastozyste im Uterus. Daher liegt die Vermutung nahe, dass vor allem endometriale Mikrobiota einen Einfluss auf den Implantationserfolg haben könnten. Da es bei den Methoden der assistierten Reproduktion mittels Transferkatheter möglicherweise zu einer Verschleppung vaginaler Mikrobiota in die endometriale Umgebung kommt, spielt das vaginale Mikrobiom bei der Kinderwunschbehandlung eine besonders entscheidende Rolle. Darüber hinaus ist es diagnostisch weniger invasiv zugänglich als endometriale Mikrobiom.

Die Wichtigkeit gesunder vaginaler Mikrobiota konnte auch in der Metaanalyse von Singer et al. bestätigt werden, die zu dem Ergebnis kam, dass Frauen, bei welchen abnormale vaginale Mikrobiota festgestellt wurden, eine 1,4-mal geringere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Schwangerschaft nach IVF-Behandlung hatten (20).

Koedooder et al. beschrieben in ihrer prospektiven Kohortenstudie, die die vaginalen Mikrobiota von 303 Frauen, welche sich einer IVF- oder ICSI-Behandlung unterzogen, untersuchten, eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Embryoimplantation bei geringem Lactobacillus-Anteil (21). Weiterführend konnte diese Studie eine besondere Rolle von Lactobacillus crispatus aufzeigen. Eine Schwangerschaft trat mit hoher Wahrscheinlichkeit ein, wenn $< 60\%$ L. crispatus nachgewiesen wurde. Jedoch ist die Rolle von L. crispatus noch nicht eindeutig geklärt. Eine andere prospektive Kohortenstudie, welche sich mit endometrialen und vaginalen Mikrobiota in Zusammenhang mit rezivierendem Schwangerschaftsverlust beschäftigte, konnte in Endometriumproben von Frauen, die an rezivierenden Schwangerschaftsverlust litten L. crispatus weniger häufig nachweisen als in der Kontrollgruppe (22). Somit würde hier dem Vorhandensein von L. crispatus also ein protektiver Effekt hinsichtlich Schwangerschaftsverlust zukommen. Mittels 16S rRNA-Gensequenzierung wurden in dieser Studie sowohl Vaginal- als auch Endometriumproben der Patientinnen analysiert. Es konnte eine starke Korrelation ($R=0,85$, $p < 0,001$) derer mikrobieller Zusammensetzung nachgewiesen werden, was die These stützt, dass mittels eines wenig invasiven Vaginalabstriches Aussagen über die mikrobielle Flora des Endometriums getroffen werden können.

Ichiyama et al. untersuchten in ihrer Studie sowohl vaginale als auch endometriale Mikrobiota von Frauen mit wiederholtem Implantationsversagen (RIF = repeated implantation failure). RIF wurde bei Frauen diagnostiziert wurde, die nach mindestens drei Embryotransfer-Zyklen keine klinische Schwangerschaft erreichen konnten (23). Hierbei kamen sie zu dem Ergebnis, dass zwar die Anzahl an vaginalen Laktobazillen, nicht aber die endometrialen Laktobazillen-Raten als Biomarker für wiederholtes Implantationsversagen betrachtet werden können. Diese Studie schreibt also dem vaginalen mikrobiologischen Abstrich sogar einen höheren Stellenwert zu als einer endometrialen Probe, bezogen auf die Laktobazillenhäufigkeit.

Den Einfluss einer dysbiotisch veränderten mikrobiellen Zusammensetzung auf den IVF-Erfolg untersuchten Kong et al. in ihrer klinischen Studie, in welcher sie zu dem Ergebnis kamen, dass sich die Mikrobiota der durch IVF-Behandlung schwanger gewordenen Patientinnen, von denen, welche nicht schwanger wurden, unterschied (24). Schwanger gewordene Patientinnen wiesen eine höhere Häufigkeit von Firmicutes und Proteobacteria auf, bei geringerer Häufigkeit von Actinobacteria, Fusobacteria und Bacteroidetes. Zusätzlich wiesen nicht schwanger gewordene Patientinnen weniger Laktobazillen und mehr pathologische Erreger wie Gardnerella und Prevotella auf. Somit kamen sie in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass eine gestörte Mikrobiota als potenzieller Indikator für ein höheres IVF-Versagen betrachtet werden kann. Gleichzeitig lässt dieses Ergebnis an die Möglichkeit besserer IVF-Ergebnisse durch eine Wiederherstellung einer physiologischen Vaginalflora

denken, was in Zukunft zunehmende Bedeutung bei der Kinderwunschbehandlung erlangen könnte.

In ihrer Metaanalyse konnten Leitich et al. zeigen, dass eine gestörte Vaginalflora im Sinne einer diagnostizierten bakteriellen Vaginose in der Frühschwangerschaft einen Risikofaktor für Frühgeburt und Spontanabort darstellt. Es wurde ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt und ein fast zehnfach erhöhtes Risiko für einen Spontanabort festgestellt. Zur Frühgeburt kommt es durch die Aszension der vaginalen Mikroorganismen in den Choriodezidualraum, was sowohl eine Mütterliche als auch eine fetale Immunreaktion auslöst. Dadurch kommt es zu vorzeitigen Wehen mit daraus resultierender Entbindung. In der Frühschwangerschaft führt diese intrauterine Infektion über Kontraktionen des Uterus zum Spontanabort. Darüber hinaus wurde in derselben Metaanalyse nachgewiesen, dass die BV in der Frühschwangerschaft ein größerer Risikofaktor für eine Frühgeburt ist als eine BV in der Spätschwangerschaft, was die Wichtigkeit der Diagnostik der BV bereits vor Beginn einer Kinderwunschbehandlung unterstreicht. (25).

2.3 Infertilität

Kommt es bei einer Frau, die regelmäßig ungeschützten Geschlechtsverkehr hat innerhalb von zwölf Monaten zu keiner Konzeption, spricht man von Sterilität. Diese wird weiter in eine primäre und sekundäre Sterilität unterteilt. Bei einer primären Sterilität hat noch nie eine Konzeption stattgefunden, wohingegen es bei einer sekundären Sterilität in der Vergangenheit bereits zu einer Konzeption gekommen ist. Im Gegensatz dazu meint der Begriff Infertilität, dass die Schwangerschaft nicht erfolgreich ausgetragen werden kann, obwohl bereits eine Konzeption stattgefunden hat (26). Im Englischen existiert ausschließlich der Begriff „infertility“. Auch im Deutschen ersetzt der Begriff der Infertilität immer mehr den der Sterilität.

Ist das Kriterium der Sterilität oder der Infertilität erfüllt, sollte bei Kinderwunsch eine Infertilitätsbewertung durchgeführt werden. Bei Frauen über 40 Jahren ist diese unmittelbar bei Kinderwunsch indiziert (27). Aktuelle Daten zur Häufigkeit von Subfertilität fehlen in Deutschland. Jedoch wurde in einer 2016 durchgeführten Studie von Passet-Wittig et al. von einer Punktprävalenz der Subfertilität von etwa 15 % bei den Männern und 13 % bei den Frauen berichtet (28).

Um die Erfolgsrate von Kinderwunschbehandlungen einordnen zu können, muss man sich zuerst über die natürlichen Konzeptionsaussichten bewusstwerden. In einer europäischen, multizentrischen Studie werteten Colombo und Masarotto 7017 Menstruationszyklen von 881 Frauen aus (29). Pro Zyklus wurde die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit für eine

Konzeption, unter der Voraussetzung, dass an mehreren fruchtbaren Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, mit 27,7 % angegeben.

Mit einer prospektiven Studie untersuchten Gnoth et al. die Zeit bis zur Schwangerschaft („time to pregnancy“) von Frauen, die mithilfe der natürlichen Familienplanung versuchten, schwanger zu werden (30). Bei den 346 Frauen, die in die Studie eingeschlossen wurden, kam es zu 310 Schwangerschaften. Im Mittel trat eine Schwangerschaft nach 3,56 Menstruationszyklen auf. Ziel dieser Studie war es, eine Aussage über kumulative Wahrscheinlichkeiten der Empfängnis bei natürlicher Familienplanung treffen zu können. Diese Wahrscheinlichkeiten betragen bei der Gesamtgruppe bei einem, drei, sechs und 12 Zyklen 38, 68, 81 bzw. 92 %, wobei die jeweiligen Schwangerschaftsraten bei den Frauen, die letztendlich tatsächlich schwanger wurden, höher ausfielen. Hier waren es 42, 75, 88 bzw. 98 %. Die meisten Frauen wurden nach sechs Zyklen schwanger. Von den restlichen ca. 20 % wurde in etwa jede 2. Frau (10 %) während 48 Monaten nicht mehr schwanger. Diese Paare können nach klinischer Definition als subfertil oder wahrscheinlich unfruchtbar bezeichnet werden. Darüber hinaus zeigte diese Studie eine Abnahme der Empfängniswahrscheinlichkeit mit zunehmendem Alter.

Die Ergebnisse dieser Studien sind für das Management von Subfertilität von großer Bedeutung, da sie beispielsweise Anhaltspunkte liefern, ab welchem Zeitpunkt von Beginn des Versuchs, eine Konzeption zu erzielen, eine Kinderwunschbehandlung begonnen werden sollte. Darüber bieten solche Studienergebnisse die Möglichkeit, die Erfolgsraten der Kinderwunschbehandlung mit denen einer natürlichen Konzeption zu vergleichen.

2.4 Arten der Kinderwunschbehandlung

Die Art der gewählten Kinderwunschbehandlung hängt sowohl vom Wunsch der Patientin als auch von der jeweiligen Indikation ab. Generell wird bei jüngeren Patientinnen zuerst mit weniger invasiven Verfahren begonnen, während bei älteren Patientinnen aufgrund des Zeitfaktors auch direkt mit einem Verfahren der assistierten Reproduktion, wie beispielsweise einer IVF- oder ICSI-Behandlung begonnen werden kann. Um das passende Verfahren auszuwählen sind verschiedenste Voruntersuchungen notwendig.

2.4.1 Verkehr zum Optimum (VZO)

Genau genommen gehört der Verkehr zum Optimum nicht zu den „reproduktionsmedizinischen Verfahren“. Dieses wenig invasive Verfahren stellt den ersten Schritt bei unklarer Sterilität dar. Es findet vor allem bei jüngeren Patientinnen mit kurzer Zeitdauer des Kinderwunsches Anwendung. Mithilfe von Ultraschall kann über die Follikulometrie, mit welcher eine Kontrolle des Follikelwachstums erfolgt, und der

Follikelgröße der Zeitpunkt der Ovulation bestimmt werden. Zwei Tage vor dem Eisprung und der Tag des Eisprungs selbst sind die fruchtbarsten Tage einer Frau. Je nach Vorhandensein eines ovulatorischen Zyklus kann dieses Verfahren entweder im Spontanzyklus oder auch nach hormoneller Stimulation beispielsweise mit Clomifen oder FSH durchgeführt werden. Bei hormoneller Stimulation muss das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft durch gleichzeitige Reifung mehrerer Follikel bedacht werden. Dieses Risiko kann mithilfe sonographischer Kontrolle minimiert werden. Ist eine Follikelgröße zwischen 18 und 20 mm erreicht, wird mit einer hCG-Gabe die Ovulation induziert. Der Eisprung findet 36 bis 38 Stunden später statt. Dem Paar wird sowohl vor als auch nach dem zu erwartenden Eisprung zum Geschlechtsverkehr geraten, um den Zeitpunkt der höchsten Empfängniswahrscheinlichkeit nicht zu verpassen.

2.4.2 Intrauterine Insemination (IUI)

Die andrologische Subfertilität ist die bedeutsamste Indikation zur Durchführung einer IUI. Voraussetzung ist aber, dass nach Aufbereitung eine ausreichende Anzahl mobiler Spermien vorliegt (>5 Millionen) (31,32). Bei idiopathischer Infertilität ist die IUI die Therapie der Wahl und auch bei impotentia coeundi findet sie Anwendung. Das Vorhandensein weiblicher Pathologien kann ebenfalls eine Indikation für die Durchführung einer IUI sein. Hierzu zählt vor allem der zervikale Faktor. Unter diesem Begriff wird die fehlende Veränderung des Zervixschleims zum Zeitpunkt der Ovulation, ebenso wie das Vorliegen anatomischer Anomalien wie beispielsweise die vaginale Stenose verstanden. Des Weiteren fallen unter diesen Punkt auch die Endometriose und der Vaginismus. Grundlage der IUI ist die Aufbereitung von Spermien, welche dann zum optimalen Zeitpunkt mittels eines transvaginalen Katheters ins Cavum uteri eingebracht werden. Yavas und Selub zeigten in ihrer Studie, dass eine Präparation der Spermien innerhalb 30 Minuten nach Ejakulatabgabe und eine sich daran anschließende Insemination nach spätestens 90 Minuten, vorteilhaft ist (33). Die Insemination kann sowohl im Spontanzyklus als auch im stimulierten Zyklus durchgeführt werden, wobei dieser aufgrund des Mehrlingsrisikos niedrigdosiert und sonographisch kontrolliert sein muss.

2.4.3 In-Vitro-Fertilisation (IVF)

Die IVF gehört zu den älteren reproduktionsmedizinischen Verfahren und findet wegen ihrer engen Indikationsstellung und der Möglichkeit der ICSI-Behandlung immer weniger Anwendung. Indikationen sind tubare Faktoren wie beidseitige Salpingektomie oder tubare Adhäsionen, wie sie beispielsweise nach einer stattgehabter Chlamydieninfektion auftreten können, frustrane IUI-Zyklen und Endometriose. Auch bei leichter Einschränkung des Spermigramms findet die IVF Anwendung. Da die Spermien bei diesem Verfahren selbst in

die entnommene Eizelle eindringen müssen, sollte bei stärker eingeschränktem Spermogramm eher eine ICSI durchgeführt werden.

Der lateinische Begriff „in-vitro“, der übersetzt „im Glas“ bedeutet, verrät bereits, dass bei der IVF eine extrakorporale Befruchtung angestrebt wird. Die Eizellen werden nach erfolgter hormoneller Stimulation mithilfe einer sonographisch gesteuerten transvaginalen Punktion gewonnen, anschließend unter einem Mikroskop aufgesucht und schließlich mit Spermien, die analog zum IUI-Verfahren aufbereitet wurden, zusammengebracht und kultiviert. Kommt es zu einer Befruchtung der Eizellen spricht man von Vorkernen. Ungefähr 48 Stunden später haben sich aus diesen Vorkernen dann achtzellige Embryonen entwickelt, die mithilfe eines transvaginalen Katheters ins Cavum uteri eingebracht werden.

2.4.4 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Bei der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion werden die aufbereiteten Spermien extrakorporal direkt in das Ooplasma der Eizelle injiziert. Dieses Verfahren findet bei schwerer andrologischer Subfertilität, wie beispielsweise der Oligoasthenoteratozoospermie III° Anwendung und wird auch nach erfolgter testikulärer Spermienextraktion (TESE) durchgeführt. Auch der Zustand nach Versagen einer IVF-Therapie ist eine Indikation zur ICSI. Allgemein sollte bei älteren Patientinnen angesichts des Zeitfaktors ein Übergang von den weniger invasiven Verfahren zur IVF/ICSI-Therapie schneller stattfinden.

2.4.5 Kryotransfer

Da pro Behandlungszyklus maximal drei Embryonen transferiert werden dürfen, gibt es die Möglichkeit die restlichen Eizellen, welche sich als Folge der hormonellen Stimulation entwickelt haben, im Vorkernstadium einzufrieren. Diese in Stickstoff kryokonservierten Eizellen können zu einem späteren Zeitpunkt wieder aufgetaut werden und entwickeln sich dann zu Embryonen weiter. Vorteil dieser Methode ist, dass auf eine erneute hormonelle ovarielle Stimulation verzichtet werden kann. Der Kryotransfer ist im Spontanzyklus oder nach hormoneller Stimulation der Gebärmutter Schleimhaut mit Östrogen und in der zweiten Zyklushälfte zusätzlich Progesteron möglich. Der Embryonentransfer verläuft analog zu dem der vorher beschriebenen IVF-Behandlung.

2.5 Vorgehensweise am UKS

Bei Aufnahme der Patientin findet ein Erstgespräch mit ausführlicher Anamnese, einschließlich der Zyklusanamnese statt. Risikofaktoren für eine Tubenpathologie werden abgefragt, wie beispielsweise eine stattgehabte Adnexitis oder Extrauterin gravidität (EUG) in der Vergangenheit, da in einem solchen Fall eine spezielle Tubendiagnostik im Sinne einer Laparoskopie mit Chromopertubation vorgezogen werden würde. Ebenfalls werden

Faktoren, die zu einer männlichen Infertilität führen könnten, eruiert. Daraufhin folgt ein diagnostischer Zyklus, der wie folgt aussieht:

Die jeweilige Indikation ergibt sich aus den Ergebnissen der vor der Behandlung durchgeführten Diagnostik. Hierzu gibt es am UKS folgendes Schema:

- 3. – 5. Zyklustag: Blutuntersuchung mit Basishormonstatus (FSH, LH, Östradiol, Testosteron, Androstendion, DHEAS, Prolaktin) und Immunstatus (Hepatitis B,C, HIV, Röteln, Varizellen)
- 12.-13.Zyklustag: gynäkologische Untersuchung, transvaginale Sonografie mit Follikulometrie (zur Abschätzung Ovulationszeitpunkt), mikrobiologische Abstriche
- 21.-22. Zyklustag (7 Tage nach Ovulation): Progesteronbestimmung → Nachweis einer stattgehabten Ovulation
- Ggf. Postkoitaltest morgens am 1. Tag nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr (ggf. nach erfolgter Ovulationsauslösung)
- erste Zyklushälfte ggf. HyCoSy (Hysterokontrastsonographie) zur Tubendurchgängigkeitsprüfung

Die anschließende Kinderwunschtherapie gliedert sich in drei Stufen, die in ihrer Invasivität zunehmen. Allerdings wird sie nicht immer mit Stufe eins beginnend chronologisch gesteigert. Vielmehr hängt das angewendete Verfahren von der Art der Infertilität der Patientin ab. Bei undurchlässigen Tuben würde man beispielsweise nicht mit dem Verfahren des VZO beginnen, sondern direkt zu einer IVF/ICSI-Therapie übergehen. Bei idiopathischer Infertilität könnte ein Therapieschema aber beispielsweise so aussehen:

- Therapiestufe 1: VZO (Spontanzklus oder nach hormoneller Stimulation)
- Therapiestufe 2: IUI (Spontanzklus oder nach hormoneller Stimulation)
- Therapiestufe 3: IVF/ICSI (nach hormoneller Stimulation)

2.6 Fragestellung der Arbeit

Primäres Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung, ob die mithilfe des Vaginal- bzw. Zervikalabstrichs nachgewiesene vaginale Besiedlung einen Einfluss auf den Erfolg der anschließenden Kinderwunschbehandlung hat. Viele aktuelle Studien gehen von einem Einfluss des vaginalen Mikrobioms auf den Erfolg einer Kinderwunschbehandlung aus (20,21,24). Allerdings wird die vaginale Besiedlung in vielen dieser Studien mithilfe des Verfahrens des Next-generation-sequencing nachgewiesen. Dieses molekulargenetische Verfahren wird seit 2020 überwiegend zu Forschungszwecken eingesetzt. Im Gegensatz dazu wird die vaginale Besiedlung des Patientinnenkollektivs dieser Arbeit größtenteils

kulturell nachgewiesen. Ein molekulargenetischer Nachweis mithilfe der PCR kam bei denjenigen Mikroorganismen zum Einsatz, die sich kulturell nur sehr schwer oder gar nicht nachweisen lassen. Daher beantwortet diese Arbeit auch die Frage, ob die im klinischen Alltag eingesetzte Methode zur Diagnostik der Vaginalflora vergleichbare Ergebnisse liefern kann wie Studien, die modernere molekulargenetischen Nachweisverfahren nutzen.

Mindestens genauso wichtig wie die Erkenntnis, welchen Einfluss vaginale Mikroorganismen auf die Kinderwunschbehandlung haben, ist die Überprüfung, ob durch eine Behandlung einer dysbiotischen Vaginalflora bessere Ergebnisse in der Kinderwunschbehandlung erzielt werden können. Daher untersucht diese Arbeit sekundär die Fragestellung, ob eine medikamentöse Behandlung eines als ungünstig gewerteten Abstrichergebnisses zu einer höheren Schwangerschaftsrate führt.

3 Material und Methodik

Im Rahmen dieser Dissertation wurden retrospektiv die Patientenakten von 397 Kinderwunschpatientinnen, die sich im Zeitraum von Januar 2018 bis August 2022 erstmals im Kinderwunschzentrum der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtsmedizin und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes vorstellten, hinsichtlich ihres mikrobiologischen Vaginalabstriches und gegebenenfalls die damit in Zusammenhang stehende antibiotische Behandlung ausgewertet. Die verschiedenen Abstrichergebnisse wurden je nach Qualität und Quantität (vereinzelt, zahlreich, massenhaft) der nachgewiesenen Mikroorganismen als auffällig, intermediär oder unauffällig klassifiziert. Bei Eintreten einer Schwangerschaft wurde dokumentiert, welches Ergebnis der letzte entnommene Vaginalabstrich aufwies, um einen Zusammenhang zwischen vaginalen Mikrobiota und Ausgang der Kinderwunschbehandlung zu untersuchen. Darüber hinaus wurde bei behandlungsbedürftigem Abstrichergebnis die Art der durchgeführten Therapie dokumentiert, um gegebenenfalls einen Einfluss der Therapie auf das Outcome der Kinderwunschbehandlung zu prüfen.

3.1 Patientenkollektiv

Die Patientin betreffend wurden das Geburtsdatum, ihr Alter bei Erstvorstellung, die Dauer des bestehenden Kinderwunschs, ihre Größe und Gewicht, ihr BMI, sowie ihr Nikotinkonsum erfasst. Bezüglich der bestehenden Sterilität wurde die primäre von der sekundären abgegrenzt. Ebenfalls wurden weitere Besonderheiten, die eine Relevanz hinsichtlich eines Kinderwunsches aufweisen, wie das Vorliegen einer Endometriose oder des PCO-Syndrom, dokumentiert.

Da diese Arbeit den Einfluss des mikrobiologischen Vaginalabstrichs auf den Ausgang einer Kinderwunschbehandlung untersucht, wurde ausgewertet welche Arten von Kinderwunschbehandlungen bei den Patientinnen durchgeführt wurden und welchen Ausgang diese hatten. Hierbei wurden der Verkehr zum Optimum (VZO) und die intrauterine Insemination (IUI) von den extrakorporalen assistierten Reproduktionstechniken, zu denen die In-vitro-Fertilisation (IVF), die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) und der Kryotransfers gehören, unterschieden.

Beim Ausgang der Schwangerschaft wurde zwischen keiner eingetretenen Schwangerschaft, einer biochemischen Schwangerschaft, einer Extrauterin gravidität, einem Abort und einer erfolgreichen Geburt unterschieden.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Ein Einschlusskriterium war die Behandlung mit mindestens einem der oben genannten Verfahren zur Kinderwunschbehandlung in der der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtsmedizin und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes, sowie das Vorliegen des Ergebnisses mindestens eines mikrobiologischen Vaginalabstrichs zum Beginn der Kinderwunschbehandlung.

Von der Datenauswertung ausgeschlossen wurden Frauen, die sich im Rahmen einer Fertilitätsprotektion (bspw. Aufgrund einer bevorstehenden Chemotherapie) im Kinderwunschzentrum vorgestellt haben, da bei diesen Frauen lediglich Eizellen entnommen, aber anschließend keine Embryonen transferiert wurden. Zudem wurden Patientinnen von der Datenauswertung ausgeschlossen, bei denen bei vorliegendem mikrobiologischen Vaginalabstrich noch keine Kinderwunschbehandlung in Homburg stattgefunden hat, da sie sich beispielweise noch im diagnostischen Zyklus befanden.

3.3 Mikrobiologische Abstriche

Ausgewertet wurde der mikrobiologische Vaginalabstrich, der stets zu Beginn der Kinderwunschbehandlung abgenommen wurde und je nach Befund im Verlauf der Kinderwunschbehandlung kontrolliert wurde. Abgenommen wurden stets zwei verschiedene Abstriche. Zum einen ein Vaginalabstrich und zum anderen ein Zervikalabstrich, bei dem Zellmaterial des Cervix uteri abgetragen wird, zum Nachweis von Chlamydia trachomatis. Der Vaginalabstrich wurde mit einem dafür geeigneten sterilen Tupfer, mit welchem Zellen des Vaginalepithels, sowie Vaginalsekret des hinteren Drittels der Vaginalwand gesammelt wurden, abgenommen. Zum Nachweis einer aktiven Chlamydien-Infektion wurde den Patientinnen zusätzlich ein Zervikalabstrich entnommen. In geeigneten Transportmedien wurden die Proben anschließend an das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

des Universitätsklinikums des Saarlandes übermittelt. Dort wurde der Vaginalabstrich auf das Vorhandensein verschiedener Bakterienstämme geprüft. Hierzu wurden stets mindestens drei verschiedene Agarplatten benutzt. Als Universalnährboden diente der Blutagar, welcher ein optimales Nährmedium für fast alle Mikroorganismen darstellt. Darauf lässt sich Kolonieförmigkeit, Koloniegröße und beta- bzw. alpha-Hämolyse erkennen. Um auf das Vorhandensein gramnegativer Bakterien zu testen, wurde ein zweites Agar genutzt: das McConkey-Agar. Durch das darin enthaltene Kristallviolett können grampositive Bakterien nicht wachsen. Bei Nachweis gramnegativer Bakterien werden diese auf ein Resistenzagar mit Cefpodoxim überimpft, um eine Aussage über das Vorhandensein von 2/3/4 MRGN treffen zu können. Das dritte Agar, welches in jedem Fall angelegt wurde, war das Chromagar, ein Differentialnährboden zum Nachweis von Candida-Spezies. Inkubiert wurden die Agarplatten für 24 bis 48 Stunden. Nach der Inkubation wurden die herangewachsenen Mikroorganismen sowohl qualitativ als auch quantitativ ausgewertet. Als „vereinzelt“ wurde die Menge eines Mikroorganismus beschrieben, wenn insgesamt vier bis fünf Kolonien auf dem Agar gezählt wurden. Bei Verwendung des Begriffs „zahlreich“ fand man auch im Verdünnungsausstrich noch Kolonien, während „massenhaft“ das Vorhandensein einiger Kolonien bis in den letzten Verdünnungsausstrich meint.

Zusätzlich wurden die Vaginalabstriche nach Gramfärbung mikroskopisch auf das Wachstum von Hefen untersucht und der Gramfärbungsscore nach Nugent ermittelt. Der Nugent-Score stellt eine Alternative zu den Amsel-Kriterien dar, um eine bakterielle Vaginose zu diagnostizieren(16). Der Score setzt sich aus verschiedenen Kriterien zusammen. Es findet ein quantitativer Nachweis von grampositiven Bakterien, zu denen die Laktobazillen gehören, ein quantitativer Nachweis von gramlabilen gebogenen Stäbchen, worunter die Mobiluncus fallen und ein quantitativer Nachweis von gramnegativen Stäbchen, wie beispielsweise Gardnerella, Prevotella und Bacteroides, statt. Je nach Anzahl der nachgewiesenen Bakterien pro Gesichtsfeld wird für die drei eben genannten Kategorien ein Nugent-Score ermittelt. Letztendlich werden die Ergebnisse der drei geprüften Kategorien addiert und man erhält den finalen Nugent-Score. Anhand dieses Scores wurden die Ergebnisse in „kein Hinweis auf eine bakterielle Vaginose“ (entsprechend dem Nugent-Score 0-3), „kein eindeutiger Hinweis“ (entsprechend Nugent-Score 4-6) oder „Hinweis auf eine bakterielle Vaginose“ (entsprechend Nugent-Score 7-10) unterschieden. Bei einem intermediären Score

von 4-6 sollte das Ergebnis in Zusammenschau mit der klinischen Symptomatik der Patientin beurteilt werden.

gramlabile gebogene Stäbe (Mobiluncus)	Nugent-Score
4+ (>30/Gesichtsfeld)	2
3+ (5–30/Gesichtsfeld)	2
2+ (1–4/Gesichtsfeld)	1
1+ (<1/Gesichtsfeld)	1
0 (keine in 5 Gesichtsfeldern)	0

Abbildung 1 Nugent-Score für gramlabile gebogene Stäbchen

gramnegative bzw. gramlabile Stäbe (z. B. Gardnerella, Prevotella, Bacteroides)	Nugent-Score
4+ (>30/Gesichtsfeld)	4
3+ (5–30/Gesichtsfeld)	3
2+ (1–4/Gesichtsfeld)	2
1+ (<1/Gesichtsfeld)	1
0 (keine in 5 Gesichtsfeldern)	0

Abbildung 2 Nugent-Score für gramnegative bzw. gramlabile Stäbchen

grampositive Stäbe (Laktobazillen)	Nugent-Score
4+ (>30/Gesichtsfeld)	0
3+ (5–30/Gesichtsfeld)	1
2+ (1–4/Gesichtsfeld)	2
1+ (<1/Gesichtsfeld)	3
0 (keine in 5 Gesichtsfeldern)	4

Abbildung 3 Nugent-Score für grampositive Stäbchen

Quelle: <https://www.ladr.de/fuer-aerztinnen/fachinformationen/ladr-informiert/gynaekologie-und-geburtshilfe/nugent-score-bakteriellen-vaginose>

Mithilfe des Zervikalabstrichs wurde das Vorhandensein von Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum und Ureaplasma

urealyticum überprüft. Der Nachweis dieser Mikroorganismen fand allerdings nicht kulturell, sondern über einen direkten Erregernachweis mittels PCR statt.

3.4 Statistische Methoden

Für die Datenerfassung dienten die Akten der Kinderwunschambulanz in der Frauenklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg sowie das dort etablierte Softwaresystem SAP. Diesem konnten die mikrobiologischen Abstriche, sowie das sich gegebenenfalls anschließende Behandlungskonzept entnommen werden. Alle Daten wurden in einer Microsoft Excel-Tabelle zusammengetragen. Mithilfe der Software IBM SPSS Statistics Version 28.0.1.1 wurden diese anschließend analysiert und ausgewertet.

Zuerst wurde die deskriptive Statistik aller erfassten Variablen erstellt, um deren Verteilung einschätzen zu können. Für qualitative Merkmale wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten bestimmt, während für quantitative Merkmale das jeweilige Minimum, das Maximum, der Mittelwert und die Standardabweichung in tabellarischer Form berichtet wurde. Zur Veranschaulichung wurde das Alter bei Erstvorstellung auch noch als Histogramm abgebildet. Des Weiteren wurden die quantitativen Merkmale Alter bei Erstvorstellung, Dauer des bestehenden Kinderwunschs und BMI auf das Vorliegen einer Normalverteilung getestet. Hierbei wurde mit der Option „paarweiser Fallausschluss“ gearbeitet, da diese Variablen nur einmal zu Behandlungsbeginn für jede Patientin erfasst wurden und nicht vor jeder einzelnen Kinderwunschbehandlung. Um Zusammenhänge zwischen diesen quantitativen Merkmalen mit verschiedenen abhängigen Variablen wie dem Eintritt einer Schwangerschaft, dem Eintreten eines Aborts oder einer erfolgreichen Geburt zu prüfen, wurden nicht parametrische Tests für unabhängige Stichproben angewendet. Die Unabhängigkeit ist in diesem Fall durch die nur einmalige Erfassung der gerade genannten quantitativen Merkmale pro Patientin gegeben.

Den Patientinnen wurde immer vor Beginn der ersten Kinderwunschbehandlung ein mikrobiologischer Vaginalabstrich entnommen. Dessen Ergebnis entschied darüber, ob eine Behandlungsbedürftigkeit bestand und ob im Verlauf weitere Abstriche entnommen wurden oder nicht. Die Zeitabstände der verschiedenen Abstriche waren somit für jede Patientin individuell, genauso wie die Anzahl der insgesamt durchgeführten Kinderwunschbehandlungen. Daher wurde im Datensatz jede einzelne Kinderwunschbehandlung in einer eigenen Zeile aufgeführt, während diesen das jeweils aktuellste Abstrichergebnis zugeordnet wurde. Die verschiedenen Abstriche einer Patientin stehen in einer Abhängigkeit, während die Patientinnen untereinander als unabhängig betrachtet werden müssen. Diese Konstellation bedingt die Anwendung des Modells der verallgemeinerten Schätzgleichungen, auch als generalized estimating equation (GEE) –

Analyse bezeichnet. Als Subjektvariable wurde die anonymisierte Patientinnennummer eingetragen, während die Abstrichnummer und die Anzahl der Kinderwunschbehandlung als Innersubjektvariable definiert wurden. Es wurde stets das binär logistische Modell angewendet. Als abhängige Variablen wurden die verschiedenen Endpunkte der Kinderwunschbehandlung betrachtet. Zum einen war dies der Eintritt einer Schwangerschaft, und zum anderen das Ende einer eingetretenen Schwangerschaft im Sinne eines Aborts oder auch einer Geburt. Das Signifikanzniveau wurde wie üblich mit $p < 0,05$ festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Studienpopulation

In die Studie wurden entsprechend der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien 397 Patientinnen eingeschlossen. Insgesamt wurden 1390 Kinderwunschbehandlungen ausgewertet.

Tabelle 1 zeigt statistische Kennwerte bezüglich der Altersverteilung der Patientinnen, die Dauer des bestehenden Kinderwunsches in Monaten und deren BMI. Diese quantitativen Merkmale wurden mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests und des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung getestet. Alle die genannten Merkmale wiesen in den beiden Tests jeweils Signifikanzen von $p < 0,05$ auf, wodurch die Nullhypothese, welche besagt, dass eine Normalverteilung vorliegt, verworfen werden musste. Folglich ist keines der quantitativen Merkmale Alter, Kinderwunschdauer und BMI normalverteilt.

Zur Veranschaulichung der Altersverteilung der Patientinnen wurde diese in Abbildung 4 mittels eines Histogramms dargestellt. Die jüngste Patientin war 20 Jahre alt, während das Alter der ältesten Patientin 55 Jahre betrug. Im Durchschnitt waren die Patientinnen 32,92 Jahre alt. Die Dauer des bestehenden Kinderwunsches wurde in Monaten gemessen. Im Durchschnitt bestand bei den Frauen ein Kinderwunsch seit 35,4 Monaten, wobei hier die Werte der verschiedenen Patientinnen eine große Variabilität aufwiesen, was die Spannweite von 214 Monate zeigt. Zudem waren nur bei $n=362$ Patientinnen Angaben zur Dauer des bestehenden Kinderwunsches erfasst worden.

Auffällig ist, dass der mittlere BMI der Patientinnen mit $26,9 \text{ kg/m}^2$ im Bereich des Übergewichts liegt. Dies ist vor allem bei der Betrachtung der Schwangerschaftsrate des Patientenkollektivs relevant, da Übergewicht mit einer niedrigeren klinischen Schwangerschaftsrate einhergeht, was an anderer Stelle noch genauer diskutiert wird. Aufgrund fehlender Angaben wurde der BMI nur bei $n=387$ Patientinnen erfasst.

Deskriptive Statistik: demographische und klinische Charakteristika

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Alter bei Erstvorstellung	397	20	55	32,92	4,922
Kinderwunschdauer in Monaten	362	2	216	35,43	31,073
BMI	387	16,8	56,2	26,904	7,1621

Tabelle 1 deskriptive Statistik der quantitativen Merkmale

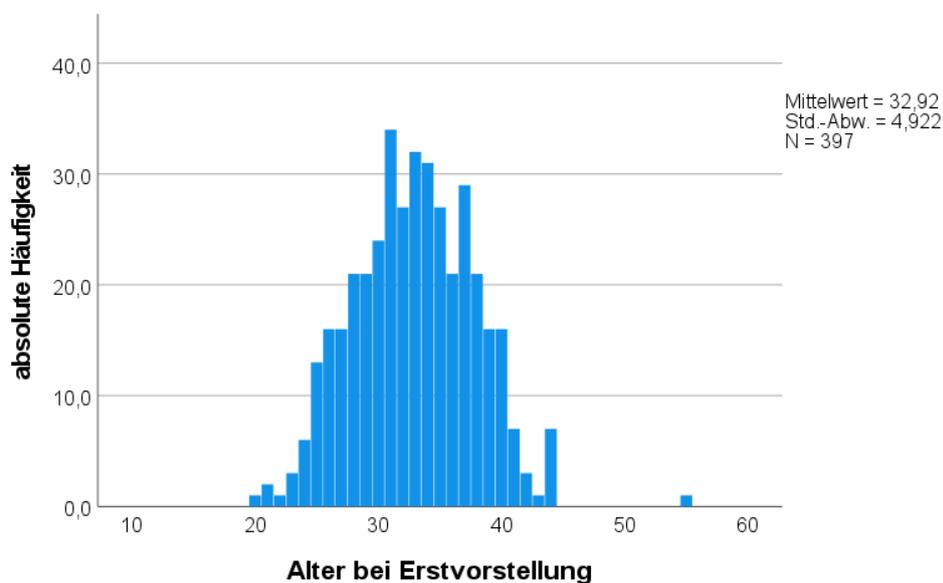


Abbildung 4 einfaches Histogramm: Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

Unter Anwendung der nichtparametrischen Tests wurden die Zusammenhänge der metrischen Merkmalen Patientinnenalter, Dauer des bestehenden Kinderwunschs und BMI und dem Endpunkt des Schwangerschaftseintritts durch eine der stattgehabten Kinderwunschbehandlungen geprüft. Hierbei wurde mit der Option paarweiser Fallausschluss in SPSS gearbeitet, da diese metrischen Merkmale für jede Patientin nur bei der Erstvorstellung erhoben und im Verlauf nicht aktualisiert wurden. Da die Daten in diesem Fall nur einmal pro Patientin erhoben wurden, konnte in diesem Fall von der Unabhängigkeit im Patientinnenkollektiv ausgegangen werden. Mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests konnte ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,003$) zwischen dem Alter bei Erstvorstellung und dem Eintritt einer Schwangerschaft festgestellt werden. Der Mittelwert für das Alter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bei eingetretener Schwangerschaft betrug 32,03 Jahre, wohingegen bei keiner eingetretenen Schwangerschaft der Mittelwert mit 33,51 Jahren um 1,5 Jahre höher lag. Zur Veranschaulichung sind diese Ergebnisse durch Abbildung 5 dargestellt.

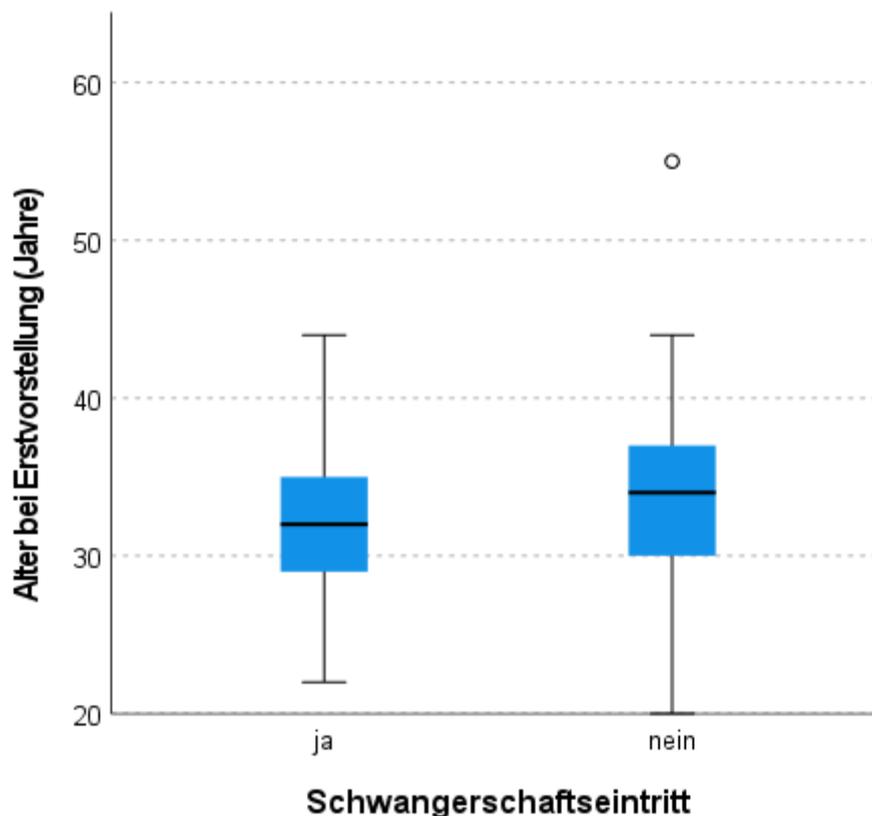


Abbildung 5 Boxplots: Alters zum Zeitpunkt der Erstvorstellung mit/ohne Schwangerschaftseintritt

Sowohl zwischen der Dauer des bestehenden Kinderwunschs ($p = 0,189$) als auch dem BMI ($p = 0,446$) und dem Eintreten einer Schwangerschaft konnte mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests bei unabhängigen Strichproben kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Bei Anwendung des Kruskal-Wallis-Tests konnte auch zwischen der Testvariablen Patientinnenalter und Eintreten einer Geburt ein signifikanter Zusammenhang auf einem Signifikanzniveau $p < 0,001$ gefunden werden. BMI ($p = 0,172$) und die Dauer des bestehenden Kinderwunsches ($p = 0,455$) hingen nicht mit dem Eintreten einer Geburt zusammen. Ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge bestanden zwischen dem Eintreten eines Aborts und all den gerade genannten metrischen Daten der Patientinnen.

Abbildung 6 zeigt die Häufigkeitsverteilung der unterschiedlichen Sterilitätsformen der Patientinnen zum Zeitpunkt jeder einzelnen Kinderwunschbehandlung. 41,7 % der Kinderwunschbehandlungen wurden bei Frauen mit sekundärer Sterilität durchgeführt. Diese Frauen waren also bis zum Zeitpunkt der Kinderwunschbehandlung in der Frauenklinik Homburg bereits mindestens einmal schwanger gewesen, wobei diese Schwangerschaft sowohl einen erfolgreichen als auch erfolglosen Endpunkt, wie beispielsweise einen Abort, gehabt haben kann. 58,4 % der Kinderwunschbehandlungen erfolgten bei Frauen mit primärer Sterilität, bei denen also noch nie eine Schwangerschaft festgestellt wurde.

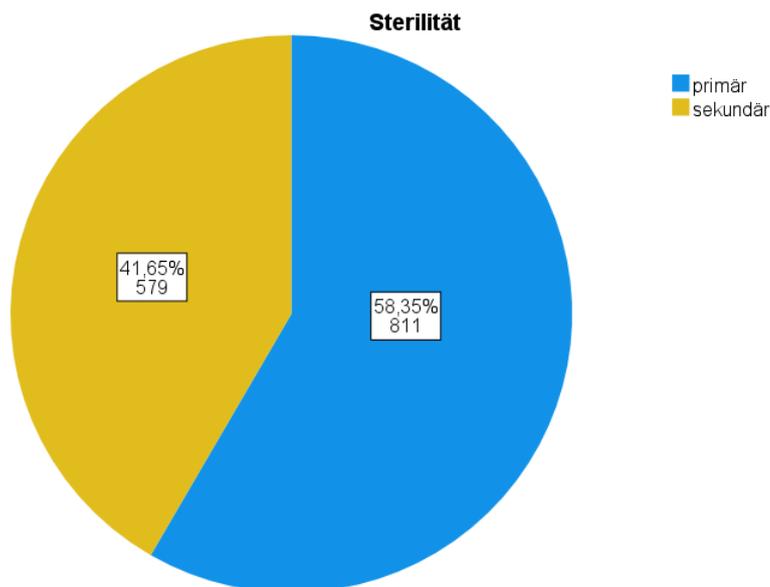


Abbildung 6 : absolute und relative Häufigkeiten primärer und sekundärer Sterilität

Relativ gesehen war die Schwangerschaftsrate mit 14 % der Kinderwunschbehandlungen der Gruppe mit sekundärer Sterilität zwar leicht höher verglichen mit den 12,5 % der primär sterilen Patientinnen, mit dem Modell der verallgemeinerten Schätzgleichungen konnte jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den verschiedenen Ausprägungen des qualitativen Merkmals Sterilität und dem Eintritt einer Schwangerschaft festgestellt werden. Des Weiteren konnte auch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Art der Sterilität und Geburten- oder Abortrate festgestellt werden.

4.2 Erfolg der Kinderwunschbehandlungen

Abbildung 7 zeigt die Verteilung der insgesamt 1390 Kinderwunschbehandlungen auf die einzelnen Methoden, die in der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtsmedizin und Reproduktionsmedizin am UKS durchgeführt wurden. Davon entfiel fast genau ein Viertel auf die am wenigsten invasive Methode der Kinderwunschbehandlung: den Verkehr zum Optimum. Genauso viele Kinderwunschbehandlungen wurden in Form einer intrauterinen Insemination durchgeführt. Die In-vitro-Fertilisation war mit 8,27 % die am seltensten durchgeführte Behandlungsart. Ein häufiges in der Kinderwunschbehandlung angewendetes Verfahren stellt die intrazytoplasmatische Spermieninjektion dar. 23,09 % der Behandlungen entfielen auf diese Methode.

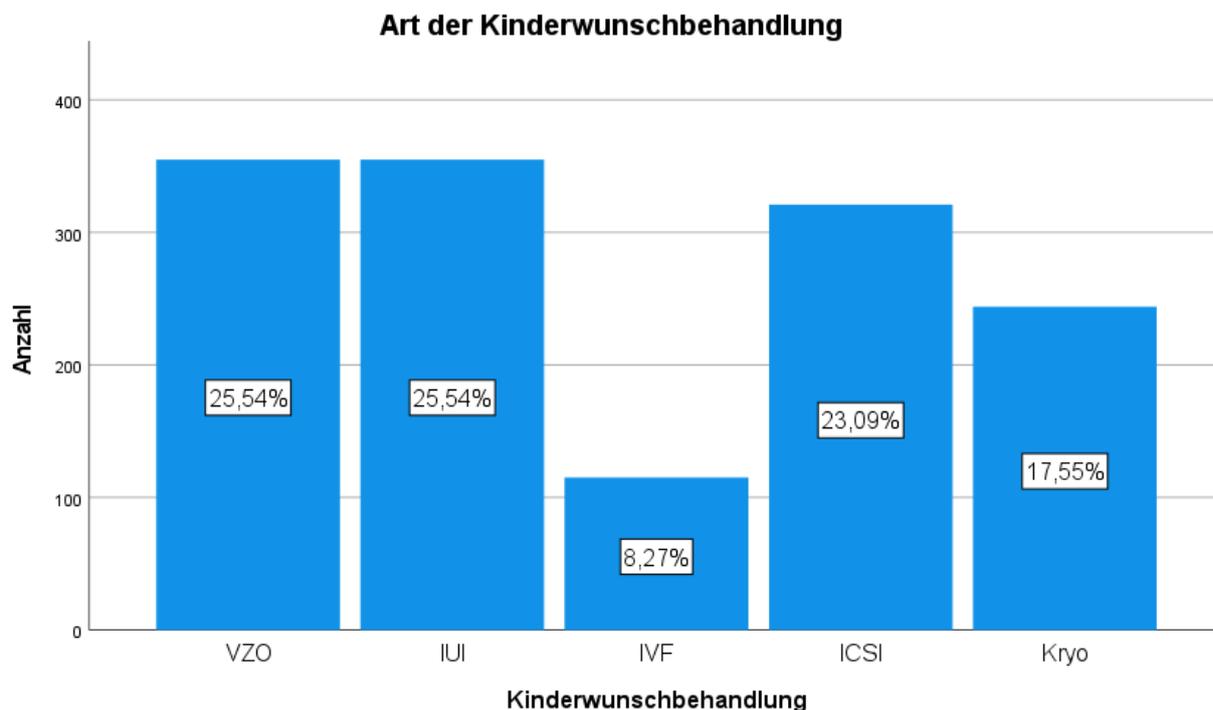


Abbildung 7 Häufigkeitsverteilung der Methoden der Kinderwunschbehandlungen

VZO: Verkehr zum Optimum

IUI: intrauterine Insemination

IVF: In-vitro-Fertilisation

ICSI: intrazytoplasmatische Spermieninjektion

Kryo: Kryo-Therapie

Von den 397 Patientinnen erreichten 153 (38,5 %) im Laufe der Kinderwunschbehandlungen mindestens eine Schwangerschaft. Betrachtet man die einzelnen Kinderwunschbehandlungen, so führten insgesamt 182 Behandlungen, das entspricht 13,1 %, zum Eintreten einer Schwangerschaft. Davon endeten 87 mit einer dokumentierten Geburt, was 6,3 % der gesamten 1390 Behandlungen entspricht und ein Anteil von 47,8 % der eingetretenen Schwangerschaften darstellt. Allerdings erfolgte bei weiteren 2,4 % der Kinderwunschbehandlungen, was 33 Schwangerschaften entspricht, nach der Feststellung der Schwangerschaft in der Kinderwunschambulanz in Homburg keine weitere Dokumentation, da diese Patientinnen im weiteren Verlauf von ihren niedergelassenen Gynäkologen/innen behandelt wurden und auch zur Entbindung nicht an das Universitätsklinikum des Saarlandes kamen. Es ist also davon auszugehen, dass die tatsächliche Geburtenrate etwas höher liegt.

4 %, beziehungsweise 55 aller Kinderwunschbehandlungen, endeten in einem Abort, also einem vorzeitigen Ende der Schwangerschaft vor der 24. Schwangerschaftswoche. Darin enthalten sind 14 biochemische Schwangerschaften, also der positive hCG-Nachweis im Blut oder Urin, ohne den darauffolgenden Eintritt einer klinisch feststellbaren Schwangerschaft. Eine weitere Schwangerschaft endete in einem intrauterinen Fruchttod. Sechs

Schwangerschaften mussten aufgrund des Vorliegens einer extrauterinen Gravidität abgebrochen werden.

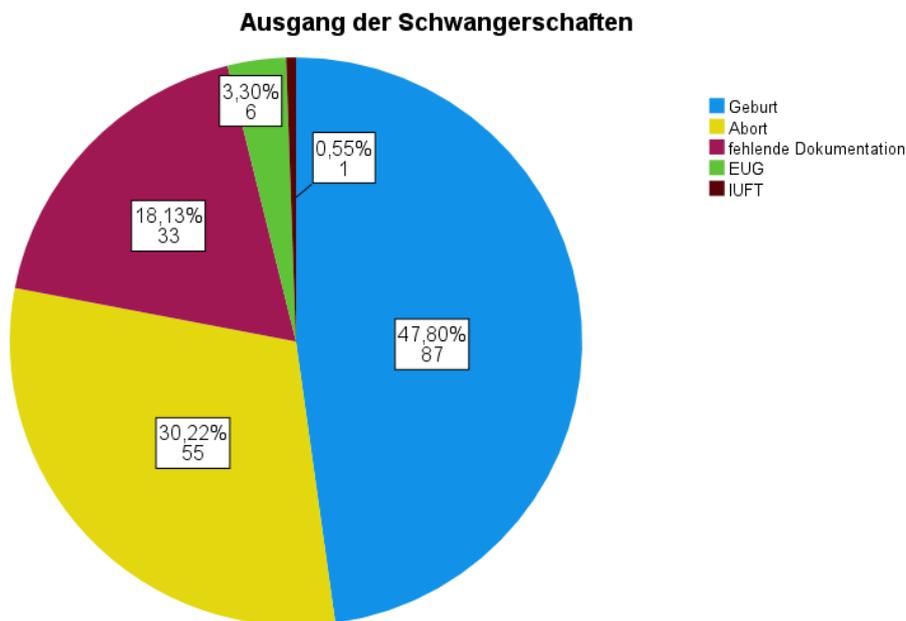


Abbildung 8 Kreisdiagramm Schwangerschaftsausgänge

Die Schwangerschaftsrate von 13,1 % bezieht sich auf die Gesamtheit der durchgeführten Kinderwunschbehandlungen. Abbildung 9 zeigt die absoluten Häufigkeiten der eingetretenen Schwangerschaften je nach angewendetem Verfahren. Die höchste Schwangerschaftsrate mit 17,1 % wies die ICSI auf, gefolgt von der IVF mit einer Schwangerschaftsrate 14,8 %. Die Behandlung mit Kryotherapie endete zu 13,9 % in einer Schwangerschaft, während der VZO in 13,5 % der Fälle zum Eintreten einer Schwangerschaft führte. Am wenigsten erfolgreich war das Verfahren der IUI, welches nur in 7,9% der Fälle mit einer Schwangerschaft endete.

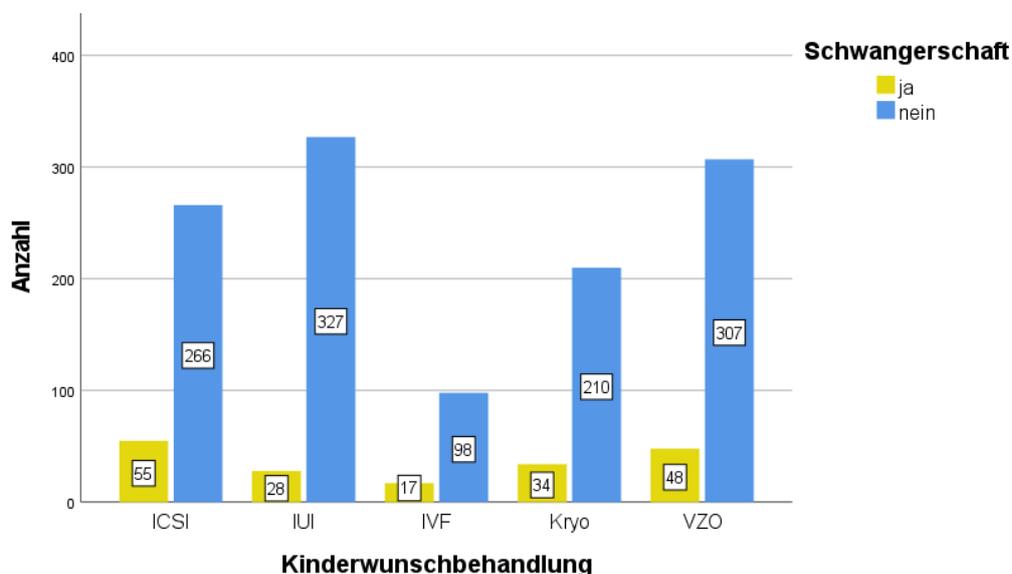


Abbildung 9 Balkendiagramm: Schwangerschaftseintritt der verschiedenen Verfahren der Kinderwunschbehandlung

4.3 vaginale Besiedlung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurde den 397 Patientinnen 448 Abstriche abgenommen. Wobei hier die Vaginalabstriche und Zervixabstriche zum Chlamydien-Nachweis als ein Abstrich gezählt wurden, da sie in derselben Sitzung entnommen wurden. Die Einteilung der Abstriche in auffällig, intermediär und unauffällig wurde nach folgender Tabelle vorgenommen:

Mikroorganismus	Unauffällig	intermediär	Auffällig
Normalflora (= Laktobazillen)	Nachweis		kein Nachweis
E. coli	vereinzelt, zahlreich	1x massenhaft	massenhaft (nach Kontrolle)
Klebsiellen	Vereinzelt, zahlreich	1x massenhaft	massenhaft (nach Kontrolle)
Bacillus cereus	vereinzelt, zahlreich	1x massenhaft	massenhaft (nach Kontrolle)
Morganella morganii	vereinzelt, zahlreich	1x massenhaft	massenhaft (nach Kontrolle)
Enterococcus sp.	Vereinzelt, zahlreich, massenhaft		
gramnegative Stäbchen	vereinzelt, zahlreich	1x massenhaft	massenhaft (nach Kontrolle)
gramnegative Mischflora	vereinzelt, zahlreich	1x massenhaft	massenhaft (nach Kontrolle)
Strep. agalactiae	vereinzelt, zahlreich, massenhaft		
Staph. aureus	vereinzelt, zahlreich, massenhaft		
koagulasenegative Staphylokokken	vereinzelt, zahlreich, massenhaft		
Kytococcus schroeteri	vereinzelt, zahlreich, massenhaft		
Pseudomonas putida			vereinzelt, zahlreich, massenhaft
Pseudomonas aeruginosa			vereinzelt, zahlreich, massenhaft
Candida spp.	vereinzelt, zahlreich	1x massenhaft	massenhaft (nach Kontrolle)
Chlamydia trachomatis	/		bei PCR-Nachweis
Mycoplasma genitalium	/		bei PCR-Nachweis
Mycoplasma hominis	/		bei PCR-Nachweis
Ureaplasma parvum	/		bei PCR-Nachweis
Ureaplasma urealyticum	/		bei PCR-Nachweis
Trichomonas vaginalis	/		bei PCR-Nachweis

Tabelle 2: Einteilung der nachgewiesenen Mikroorganismen

Generell wurden Keime der Hautflora wie beispielsweise Streptococcus agalactiae oder Staphylococcus aureus als unauffällig gewertet, da hierbei von einer Kontamination des Watteträgers ausgegangen wurde, wie beispielsweise durch das Berühren der Perianalregion. Erreger der Darmflora, wie beispielhaft E. coli wurden auch als unauffällig eingestuft, solange sie nicht in massenhafter Ausprägung und ohne gleichzeitiges Vorliegen weiterer nicht physiologischer Erreger vorkamen. Bei massenhaftem Nachweis muss diese Einstufung allerdings überdacht werden und ein Kontrollabstrich ist notwendig. Findet dieser immer noch massenhaft solcher Erreger oder in Kombination mit anderer fakultativ pathologischer Flora, so wurde das Abstrichergebnis als auffällig eingestuft.

Pilze, und hierbei vor allem Candida albicans gehören zu den harmlosen Besiedlern der Vulva und Vagina. Deshalb wurde hier erst ein symptomatischer, mehrmaliger massenhafter Nachweis als auffällig gewertet. Grund hierfür ist, dass die Symptome einer Vulvitis und

Kolpitis erst bei wesentlicher Milieuänderung auftreten. Bei einer Änderung des vaginalen Milieus kann man davon ausgehen, dass hierfür nicht nur ein Pilzbefall verantwortlich ist, sondern auch die restliche vaginale Besiedlung so verschoben ist, dass sie vom physiologischen Optimum abweicht. Daher wurde ein solches Abstrichergebnis mit entsprechender Klinik als auffällig gewertet. Immer als auffällig gewertet wurde der fehlende Nachweis von Laktobazillen, da diese die wohl wichtigsten Mikroorganismen zur Gewährleistung einer physiologischen Vaginalflora darstellen. Ohne das Vorkommen von ausreichend Laktobazillen kann der physiologische vaginale pH-Wert, der durch deren Milchsäureproduktion gewährleistet wird, nicht aufrecht erhalten werden, wodurch Raum für die Besiedlung mit fakultativ pathogenen Mikroorganismen entsteht.

Der Nachweis von *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum* und *Trichomonas vaginalis*, welche alle molekularbiologisch mittels PCR nachgewiesen wurden, wurde immer als auffällig gewertet und zog eine entsprechende Therapie nach sich, auf die zu einem späteren Zeitpunkt noch genauer eingegangen wird.

Zusammenfassend wurden die Vaginalabstriche stets als Ganzes betrachtet und nicht nur aufgrund des Vorkommens eines einzelnen nicht zur physiologischen Vaginalflora gehörenden Mikroorganismus als auffällig gewertet.

Zu beachten gilt, dass im zugrundeliegenden Datensatz eine Kinderwunschbehandlung einer Zeile entspricht. Nicht vor jeder einzelnen Kinderwunschbehandlung wurde ein mikrobiologischer Abstrich abgenommen, weshalb manche Abstriche mehrfach erfasst wurden. Diese Dopplung wird aber mit dem Modell der verallgemeinerten Schätzgleichungen bedacht, indem sowohl die Abstrichnummer als auch die Anzahl der Kinderwunschbehandlungen als Innersubjektvariable definiert wurden. Die Gesamtzahl von 1390 bezieht sich also auf die Anzahl an Kinderwunschbehandlungen und nicht auf die Anzahl an abgenommenen Abstrichen. Dies wurde so gewählt, um den Zusammenhang des Ergebnisses der Kinderwunschbehandlung und des davor aktuellsten Abstrichergebnisses ermitteln zu können.

Anhand der in der Tabelle 2 dargestellten Kriterien wurden die Abstriche als unauffällig, intermediär und auffällig klassifiziert. Wie in Abbildung 5 mithilfe eines Säulendiagramms veranschaulicht, waren bei 13,3 % der Kinderwunschbehandlungen die im Vorhinein abgenommenen Abstriche auffällig, bei 16,1 % waren diese intermediär und 70,6 % der Abstriche konnten als unauffällig eingestuft werden.

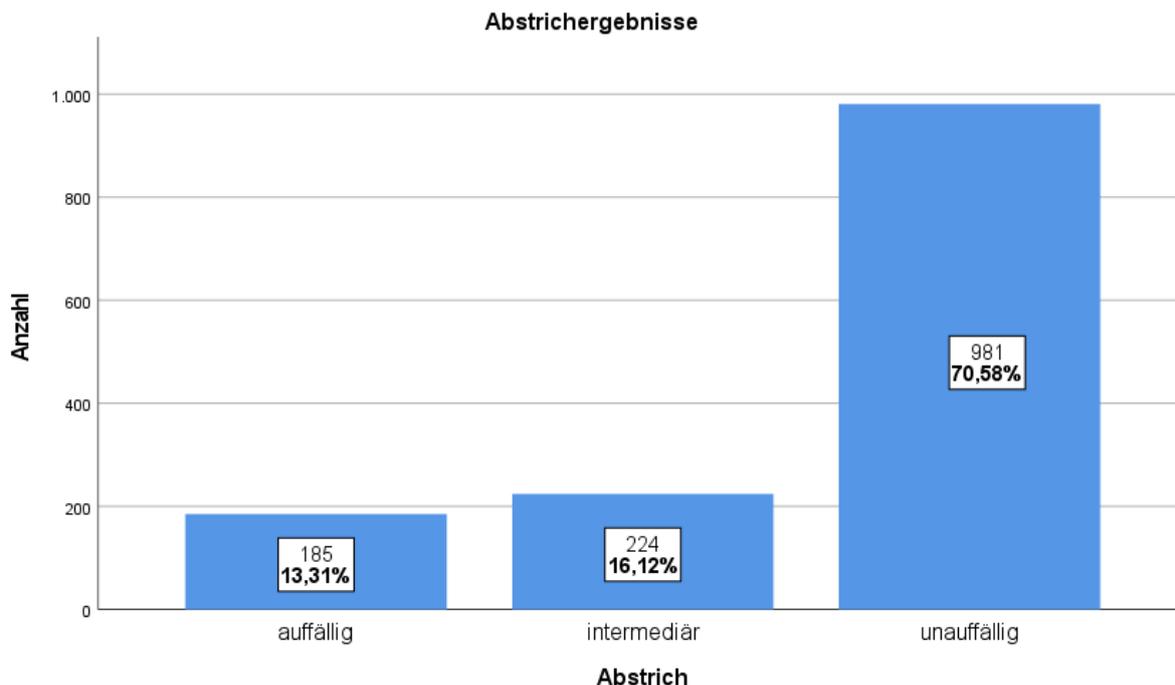


Abbildung 10 Säulendiagramm: absolute und relative Häufigkeiten der Klassifikation der Abstrichergebnisse

Der mikroskopisch bestimmte Gramfärbungsscore nach Nugent war nur bei einer einzigen Kinderwunschbehandlung, was 0,1 % entspricht, im Vorhinein positiv. Ein als „positiv“ gewertetes Ergebnis entspricht einem Score von 7-10 und ist somit ein Hinweis auf das Vorliegen einer bakteriellen Vaginose. Vor 16,3 % der Kinderwunschbehandlungen war der Nugent-Score intermediär, was einer Punktzahl von 4-6 gleichkommt und im mikrobiologischen Endbefund als kein eindeutiger Hinweis auf bakterielle Vaginose bezeichnet wurde. Mit 75,5 % fand die große Mehrheit der Kinderwunschbehandlungen nach einem als negativ eingestuften Abstrichergebnis, was einem Score von 0-3 entspricht, statt. Hier lag also kein Hinweis auf eine bakterielle Vaginose vor. Bei den restlichen 8,1 % der Kinderwunschbehandlungen wurde vorher kein Nugent-Score ermittelt.

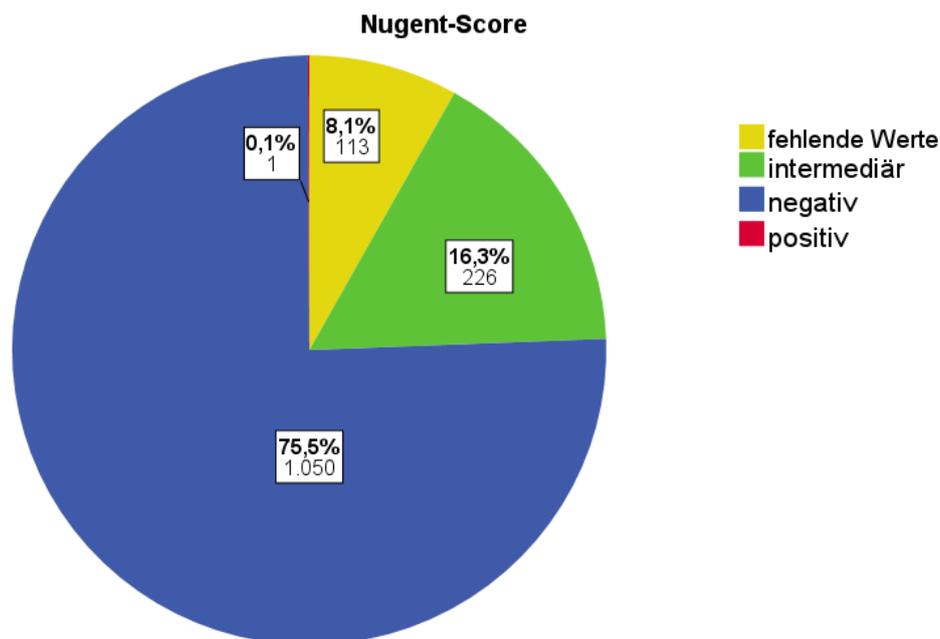


Abbildung 11 Kreisdiagramm: Ergebnisse des Gramfärbe-Scores nach Nugent der Vaginalabstriche

Die geringe Anzahl an Vaginalabstrichen, welche einen Hinweis auf das Vorliegen einer bakteriellen Vaginose liefern, kann unter anderem dadurch erklärt werden, dass die Vaginalabstriche nicht auf alle existierenden mit einer BV assoziierten pathogenen Mikroorganismen untersucht wurden. Beispielsweise wurde das Vorhandensein von *Gardnerella vaginalis* nicht untersucht. Das Vorhandensein gramnegativer bzw. gramlabiler Stäbchen, zu welchen auch die Gardnerellen gehören, würde im Nugent-Score je nach Anzahl zu 0-4 Punkten führen. Durch diese methodische Schwäche der Auswertung des Abstrichergebnisses muss die Bewertung des Nugent-Scores in dieser Arbeit kritisch hinterfragt werden.

4.3.1 Fehlen von Laktobazillen

Bei 10,1 % der durchgeführten Kinderwunschbehandlungen konnte in der Kultur keine Normalflora, welche aus einem überwiegenden Anteil an Laktobazillen besteht, nachgewiesen werden. Die Schwangerschaftsrate der Gruppe, bei der eine Normalflora nachgewiesen werden konnte, liegt mit 13,7 % deutlich über den 7,9 % eingetretener Schwangerschaften der Gruppe, bei welcher keine Normalflora nachweisbar war. Mithilfe des Modells der verallgemeinerten Schätzgleichung konnte jedoch mit einem p-Wert = 0,063 kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen fehlender Normalflora und der Schwangerschaftsrate nachgewiesen werden.

			Schwangerschaft		Gesamt
			ja	nein	
Fehlen von Laktobazillen	ja	Anzahl	11	129	140
		% von Fehlen von Laktobazillen	7,9%	92,1%	100,0%
	nein	Anzahl	171	1079	1250
		% von Fehlen von Laktobazillen	13,7%	86,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl	182	1208	1390	
	% von Fehlen von Laktobazillen	13,1%	86,9%	100,0%	

Tabella 3 Kreuztabelle: fehlender Nachweis von Laktobazillen * Eintritt einer Schwangerschaft

4.3.2 Mycoplasmataceae

Sowohl der Nachweis von Mykoplasmen als auch der der Ureaplasmen, welche beide der Familie der Mycoplasmataceae angehören, erfolgte molekulargenetisch mittels PCR. Vor neun Kinderwunschbehandlungen wurden Mykoplasmen im Zervixabstrich nachgewiesen. Davon handelte es sich bei zweien um *M. genitalium*, bei den restlichen sieben handelte es sich um *M. hominis*. Keine der Kinderwunschbehandlungen mit Nachweis der genannten Mykoplasmen führte zu einer Schwangerschaft. Jedoch ist die Anzahl an Nachweisen von Mykoplasmen ist hierbei zu gering, um mit einem statistischen Test die Signifikanz dieser Beobachtungen zu prüfen.

			Schwangerschaft		Gesamt
			ja	nein	
Mykoplasmen	<i>M. genitalium</i>	Anzahl	0	2	2
		% von Mykoplasmen	0,0%	100,0%	100,0%
	<i>M. hominis</i>	Anzahl	0	7	7
		% von Mykoplasmen	0,0%	100,0%	100,0%
	nein	Anzahl	182	1199	1381
		% von Mykoplasmen	13,2%	86,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	182	1208	1390	
	% von Mykoplasmen	13,1%	86,9%	100,0%	

Tabella 4 Kreuztabelle: Nachweis von Mykoplasmen*Eintritt einer Schwangerschaft

Bei 31 der Kinderwunschbehandlungen konnten im Zervixabstrich Ureaplasmen nachgewiesen werden. Dabei handelte es sich bei fünf um *Ureaplasma urealyticum* und bei den restlichen 26 um *Ureaplasma parvum*. Keine der Kinderwunschbehandlungen mit *Ureaplasma urealyticum* im Abstrichergebnis führte zum Eintreten einer Schwangerschaft, wohingegen fünf der 26 Kinderwunschbehandlungen mit nachgewiesenem *Ureaplasma parvum* im Zervixabstrich zu einer Schwangerschaft führten, was einer Schwangerschaftsrate von 19,2 % in der Gruppe der *Ureaplasma parvum* positiven entspricht. Damit läge diese Schwangerschaftsrate über der des Gesamtkollektivs. Jedoch darf hier die geringe Anzahl an Patientinnen mit positivem *Ureaplasma parvum* Nachweis

nicht vergessen werden, die stark an der Aussagekraft dieser Ergebnisse zweifeln lässt. Drei dieser Kinderwunschbehandlungen führten zu einer Geburt, die restlichen zwei Schwangerschaften endeten in einem Abort. Somit liegt die Geburtenrate der Ureaplasma parvum positiven Patientinnen mit 3,8 % nun also trotz der höheren Schwangerschaftsrate unter der des Gesamtkollektivs. Mithilfe des Modells der verallgemeinerten Schätzgleichungen konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Nachweis von Ureaplasmen und dem Eintritt einer Schwangerschaft festgestellt werden.

		Schwangerschaft		Gesamt	
		ja	nein		
Ureaplasmen	nein	Anzahl	177	1182	1359
		% von Ureaplasmen	13,0%	87,0%	100,0%
	U. parvum	Anzahl	5	21	26
		% von Ureaplasmen	19,2%	80,8%	100,0%
	U. urealyticum	Anzahl	0	5	5
		% von Ureaplasmen	0,0%	100,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	182	1208	1390	
	% von Ureaplasmen	13,1%	86,9%	100,0%	

Tabelle 5 Kreuztabelle: Nachweis Ureaplasmen* Eintitt einer Schwangerschaft

4.3.3 Chlamydia trachomatis

Um die Prävalenz von aktiven Chlamydien-Infektionen zu bestimmen, wurde der Datensatz nach Abstrichergebnissen geordnet. Jeder Abstrich entspricht einer Zeile, wobei weiterhin der Vaginal- und Zervikalabstrich in derselben Zeile aufgeführt wurden, da sie zum selben Zeitpunkt abgenommen wurden und somit die zum gleichen Zeitpunkt vorliegende vaginale Flora beschreiben. Insgesamt wurden 447 Abstriche ausgewertet. Eine akute Chlamydien-Infektion konnte, wie in dem Kreisdiagramm in Abbildung 7 dargestellt, bei 1,1 %, was einer absoluten Häufigkeit von 5 Abstrichen entspricht, nachgewiesen werden. Hierbei muss beachtet werden, dass mit dem PCR-Verfahren zwar eine akute Chlamydien-Infektion diagnostiziert werden kann, aber keinesfalls eine bereits in der Vergangenheit stattgehabte, welche durchaus ursächlich für eine infektiöse Chlamydien-bedingte Infertilität sein kann. Vermutlich nehmen Chlamydien als Ursache für infektiöse Infertilität im zugrundeliegenden Patientenkollektiv in Wahrheit also einen größeren Anteil ein als durch diese Ergebnisse dargestellt.

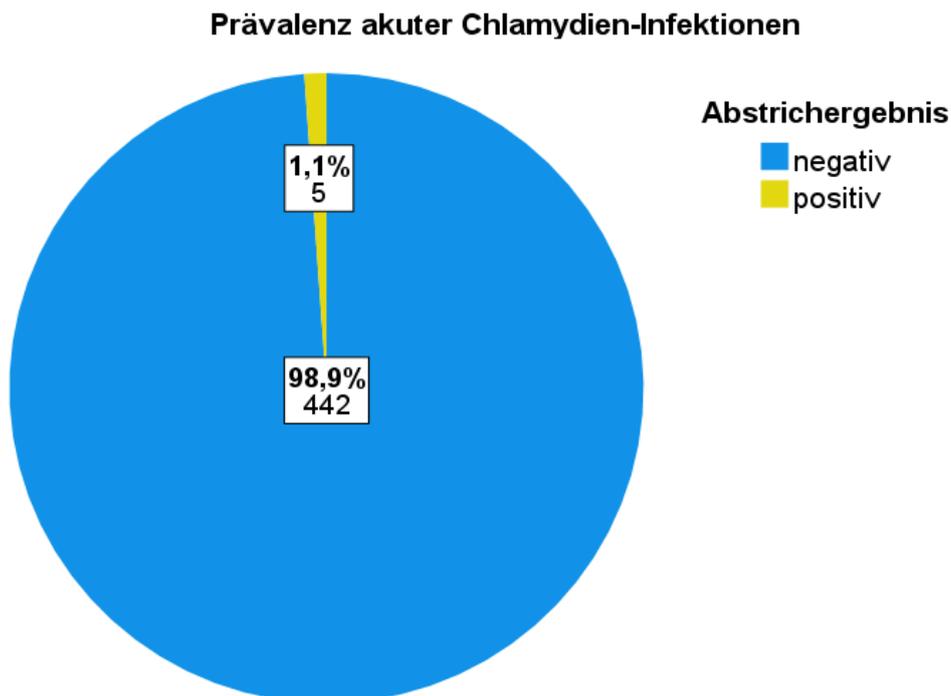


Abbildung 12 Kreisdiagramm: Prävalenz akuter Chlamydien-Infektionen

Dem positiven Chlamydien-Nachweis folgte in drei Fällen eine Behandlung mit Doxycyclin und in einem Fall wurde die akute Chlamydien-Infektion mit Azithromycin behandelt. Bei einem positiven Nachweis wurde keine antibiotische Behandlung dokumentiert, jedoch war ein Chlamydien-Abstrich zu einem späteren Zeitpunkt negativ, wodurch vermutet werden kann, dass dennoch eine Behandlung der akuten Infektion stattfand, beispielsweise durch die/den niedergelassene/n Gynäkologin/en.

In Tabelle 6 ist der Zusammenhang des Nachweises einer akuten Chlamydien-Infektion mit dem Eintritt einer Schwangerschaft bei der darauffolgenden Kinderwunschbehandlung dargestellt. Die akuten Infektionen wurden zwar behandelt, dennoch können diese stattgehabten Infektionen über die Ausbildung tubarer Adhäsionen zu einer erniedrigten Schwangerschaftsrate führen. Vor 17 der insgesamt 1390 Kinderwunschbehandlungen konnte im letzten davor abgenommenen Zervixabstrich eine akute Infektion mit *Chlamydia trachomatis* nachgewiesen werden. 16 dieser Kinderwunschbehandlungen nach behandelte aktiver Chlamydieninfektion blieben erfolglos, was einer relativen Häufigkeit von 94,1 % entspricht. Eine Kinderwunschbehandlung nach behandelte Infektion führte zu einer Schwangerschaft, die letztendlich auch mit einer erfolgreichen Geburt endete. Diese Schwangerschaftsrate von 5,9 % der Patientinnen mit Nachweis von *Chlamydia trachomatis* liegt deutlich unter der Schwangerschaftsrate von 13,1 % des Gesamtkollektivs. Nach Anwendung des Modells der verallgemeinerten linearen Schätzgleichung kann kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer nachgewiesenen Chlamydien-Infektion und dem Eintreten einer Schwangerschaft nach der Kinderwunschbehandlung festgestellt werden.

		Schwangerschaft		Gesamt	
		ja	nein		
akute Chlamydien-Infektion	ja	Anzahl	1	16	17
		% von akute Chlamydien-Infektion	5,9%	94,1%	100,0%
	nein	Anzahl	181	1192	1373
		% von akute Chlamydien-Infektion	13,2%	86,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	182	1208	1390	
	% von akute Chlamydien-Infektion	13,1%	86,9%	100,0%	

Tabelle 6 Kreuztabelle: akute Chlamydien-Infektion * Schwangerschaft

Eine negative Beeinflussung der Schwangerschaftsrate durch die patientenbezogenen Merkmale wie BMI und Alter kann ausgeschlossen werden, da diese in den beiden Gruppen mit bzw. ohne akute Chlamydien-Infektion vergleichbar waren. Das mittlere Alter in der Gruppe der Patientinnen mit Chlamydien-Infektion war mit 31,6 Jahren sogar geringer, also potenziell vorteilhafter für das Eintreten einer Schwangerschaft als in der Gruppe ohne akute Chlamydien-Infektion (32,97 Jahre).

akute Chlamydien-Infektion = ja

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
BMI	5	18,8	39,0	26,881	7,4870
Alter Erstvorstellung	5	21	39	31,60	8,050

Tabelle 7 BMI und Alter der Patientinnen mit akuter Chlamydien-Infektion

akute Chlamydien-Infektion = nein

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
BMI	382	16,8	56,2	26,946	7,1943
Alter Erstvorstellung	389	20	55	32,97	4,878

Tabelle 8 BMI und Alter der Patientinnen ohne akute Chlamydien-Infektion

Auch andere Einflussfaktoren wie das Vorliegen einer Endometriose oder eines PCO-Syndroms können ausgeschlossen werden, da beide Krankheitsbilder bei keiner der fünf Patientinnen mit akuter Chlamydien-Infektion vorlagen. Der einzige Einflussfaktor, der ausgemacht werden konnte, war in diesem Fall der Raucherstatus. 4 der 5 Patientinnen mit einer akuten Chlamydien-Infektion gaben an, zu rauchen. Die Schwangerschaft trat bei der Patientin mit Nichtraucherstatus ein.

4.4 Einfluss des Abstrichergebnisses und Nugent-Scores

Untersucht man mit dem Modell der verallgemeinerten Schätzungsgleichung den Zusammenhang des Abstrichergebnisses als Faktor und dem Eintreten einer

Schwangerschaft als abhängige Variable, kann keine Korrelation der beiden Variablen festgestellt werden. Dennoch unterscheiden sich sowohl die Schwangerschafts- als auch die Geburtenraten in den verschiedenen Gruppen des Abstrichergebnisses. Wie in Tabelle 9 dargestellt, ist das Eintreten einer Schwangerschaft durch eine Kinderwunschbehandlung, welche auf ein auffälliges Abstrichergebnis folgt mit 8,6 % am wenigsten wahrscheinlich verglichen mit einem intermediären oder unauffälligen Ergebnis in der direkten Vorgeschichte. Bei intermediärem Abstrich trat in 15,6 % der Fälle eine Schwangerschaft ein, bei unauffälligem Ergebnis waren es 13,4 %. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Des Weiteren hatte die Gruppe der auffälligen Abstriche eine niedrigere Geburtenrate von 4,3 % verglichen mit 7,3 % der intermediären und 6,6 % der unauffälligen Gruppe, was sich Tabelle 10 entnehmen lässt. Jedoch muss beachtet werden, dass in der unauffälligen Gruppe 27 Fälle, während in der auffälligen Gruppe nur ein Fall nicht weiter dokumentiert wurde. Somit liegt die tatsächliche Geburtenrate vermutlich in allen Gruppen etwas höher, wobei das Ausmaß in der Gruppe der unauffälligen Abstrichergebnisse am höchsten sein dürfte. Dass die Schwangerschafts- und Geburtenrate in der Gruppe der intermediären Abstriche am höchsten ist, scheint auf den ersten Blick nicht plausibel, da man eigentlich davon ausgeht, dass die Mikroorganismen, welche eine Einordnung des Abstrichergebnisses als intermediär bedingen, eher nachteilig für eine erfolgreiche Implantation und Schwangerschaftsverlauf sind. Allerdings darf nicht vergessen werden, dass es Störvariablen gibt, die diese Ergebnisse verfälschen können. Diese Einflussfaktoren werden im Folgenden beleuchtet.

		Schwangerschaft		Gesamt	
		ja	nein		
Abstrich	auffällig	Anzahl	16	169	185
		% von Abstrich	8,6%	91,4%	100,0%
	intermediär	Anzahl	35	189	224
		% von Abstrich	15,6%	84,4%	100,0%
	unauffällig	Anzahl	131	850	981
		% von Abstrich	13,4%	86,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	182	1208	1390
		% von Abstrich	13,1%	86,9%	100,0%

Tabelle 9 Kreuztabelle: Abstrichergebnis * Schwangerschaftseintritt

		Geburt		Gesamt	
		ja	nein		
Abstrich	auffällig	Anzahl	8	176	184
		% von Abstrich	4,3%	95,7%	100,0%
	intermediär	Anzahl	16	203	219
		% von Abstrich	7,3%	92,7%	100,0%
	unauffällig	Anzahl	63	891	954
		% von Abstrich	6,6%	93,4%	100,0%
Gesamt	Anzahl	87	1270	1357	
	% von Abstrich	6,4%	93,6%	100,0%	

Tabelle 10 Kreuztabelle: Abstrichergebnis * Geburtenrate

In welcher Art und Weise sich die einzelnen Störvariablen im Allgemeinen auf den Erfolg einer Kinderwunschbehandlung auswirken können, wird später noch diskutiert. Hier sollen sie aber zumindest deskriptiv erfasst werden. Der Mittelwert des BMI war in der Gruppe der auffälligen und intermediären Abstriche mit Werten von 25,96 kg/m² und 25,95 kg/m² nahezu identisch. Der mittlere BMI bei den Patientinnen mit unauffälligem Abstrich lag mit 27,32 kg/m² über dem der anderen Gruppen, was sich nachteilig auf die Schwangerschaftsrate ausgewirkt haben könnte. Auch beim mittleren Alter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung waren sich die Gruppen der Kinderwunschbehandlungen mit unauffälligem (33,38 Jahre) und intermediärem (33,32 Jahre) Abstrich sehr ähnlich. Die Kinderwunschbehandlungen mit unauffälligem Abstrichergebnis fand im Durchschnitt an einem jüngeren Patientinnenkollektiv statt. Hier betrug der Altersdurchschnitt im Mittel 32,75 Jahre. Tabelle 11 können weitere deskriptive Daten wie beispielsweise die jeweiligen Minima und Maxima des BMI beziehungsweise des Alters der jeweiligen Abstrichgruppen entnommen werden.

Deskriptive Statistik

	Abstrich		Statistik	Standard Fehler	
BMI	auffällig	Mittelwert		25,962	,8793
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	24,190	
			Obergrenze	27,734	
		Standard Abweichung		5,8988	
		Minimum		18,4	
	Maximum		45,0		
	intermediär	Mittelwert		25,948	,8154
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	24,319	
			Obergrenze	27,577	
		Standard Abweichung		6,5741	
		Minimum		17,3	
	Maximum		42,4		
	unauffällig	Mittelwert		27,339	,4502
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	26,453	
			Obergrenze	28,226	
Standard Abweichung			7,4930		
Minimum			16,8		
Maximum		56,2			
Alter Erstvorstellung	auffällig	Mittelwert		33,38	,713
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	31,94	
			Obergrenze	34,81	
		Standard Abweichung		4,783	
		Minimum		25	
	Maximum		44		
	intermediär	Mittelwert		33,32	,686
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	31,95	
			Obergrenze	34,69	
		Standard Abweichung		5,534	
		Minimum		20	
	Maximum		44		
	unauffällig	Mittelwert		32,74	,288
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	32,17	
			Obergrenze	33,31	
Standard Abweichung			4,799		
Minimum			21		
Maximum		55			

Tabelle 11: BMI und Alter bei Erstvorstellung der verschiedenen Abstrichgruppen

Ein weiterer Einflussfaktor stellt das Rauchen dar. Tabelle 12 kann entnommen werden, dass in der Gruppe der Kinderwunschbehandlungen mit unauffälligem Abstrich 11 % der Behandlungen an Raucherinnen durchgeführt wurden. Relativ gesehen war der Raucheranteil in der Gruppe mit den unauffälligen Abstrichen am kleinsten. Mit 14,1 % war der relative Anteil an Raucherinnen in der Gruppe mit auffälligem Abstrich etwas höher. In

der intermediären Gruppe waren 17 % der Kinderwunschbehandlungen an Raucherinnen durchgeführt worden, was gleichzeitig den relativ betrachtet größten Anteil darstellt. Dennoch war die Schwangerschaftsrate dieser Gruppe am höchsten.

Abstrich			Rauchen			Gesamt
			Ex-Abusus	ja	nein	
Abstrich	auffällig	Anzahl	0	26	159	185
		% von Abstrich	0,0%	14,1%	85,9%	100,0%
	intermediär	Anzahl	0	38	186	224
		% von Abstrich	0,0%	17,0%	83,0%	100,0%
	unauffällig	Anzahl	22	106	839	967
		% von Abstrich	2,3%	11,0%	86,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	22	170	1184	1376	
	% von Abstrich	1,6%	12,4%	86,0%	100,0%	

Tabelle 12 Kreuztabelle: Abstrich * Raucherstatus

Auch Endometriose stellt einen bedeutenden Einflussfaktor in der Kinderwunschbehandlung dar, der den Erfolg einer solchen Behandlung negativ beeinflussen kann. Der relative Anteil der Patientinnen mit einer Endometriose war in der Gruppe mit auffälligem Abstrichergebnis mit 24,3 % am größten und damit mehr als doppelt so hoch wie in der Gruppe mit intermediärem Abstrich (10,3 %). In der Gruppe mit unauffälligem Abstrich waren bei 19,6 % der Kinderwunschbehandlungen eine Endometriose der Patientin bekannt. Wie Tabelle 13 entnommen werden kann, liegt dieser Wert über dem allgemeinen Prozentsatz aller Kinderwunschbehandlungen von 18,7 %, was einer absoluten Anzahl von 260 Behandlungen entspricht, bei denen eine Endometriose bekannt war.

Abstrich			Endometriose		Gesamt
			ja	nein	
Abstrich	auffällig	Anzahl	45	140	185
		% von Abstrich	24,3%	75,7%	100,0%
	intermediär	Anzahl	23	201	224
		% von Abstrich	10,3%	89,7%	100,0%
	unauffällig	Anzahl	192	789	981
		% von Abstrich	19,6%	80,4%	100,0%
Gesamt	Anzahl	260	1130	1390	
	% von Abstrich	18,7%	81,3%	100,0%	

Tabelle 13 Kreuztabelle: Abstrich * Endometriose

Tabelle 14 zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten der Kinderwunschbehandlungen, bei denen ein polyzystisches Ovarialsyndrom bekannt war, unterteilt in die jeweiligen Gruppen der Abstrichergebnisse. Auch in Hinblick auf PCO-Syndrom war der relative Anteil

in der Gruppe der auffälligen Abstrichergebnisse mit 26,5 % am höchsten, wohingegen der relative Anteil an Kinderwunschbehandlungen mit bekanntem PCOS in der intermediären und unauffälligen Abstrichgruppe mit 12,9 % und 14,2 % ähnlich war.

		PCOS		Gesamt	
		ja	nein		
Abstrich	auffällig	Anzahl	49	136	185
		% von Abstrich	26,5%	73,5%	100,0%
	intermediär	Anzahl	29	195	224
		% von Abstrich	12,9%	87,1%	100,0%
	unauffällig	Anzahl	139	842	981
		% von Abstrich	14,2%	85,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	217	1173	1390	
	% von Abstrich	15,6%	84,4%	100,0%	

Tabelle 14 Kreuztabelle: Abstrichergebnis * polyzystisches Ovarialsyndrom

Betrachtet man den Einfluss des Ergebnisses des Nugent-Scores auf das Eintreten einer Schwangerschaft, so lässt sich feststellen, dass 13,3 % der Kinderwunschbehandlungen, denen ein intermediäres Nugent-Score Ergebnis vorausgegangen ist, in einer Schwangerschaft endeten, während es bei negativem Nugent-Score 12,7 % waren. Da es nur einen Fall mit positivem Nugent-Score gab, lässt sich darüber keine relevante Aussage treffen.

		Schwangerschaft		Gesamt	
		ja	nein		
Nugent-Score	intermediär	Anzahl	30	196	226
		% von NugentScore	13,3%	86,7%	100,0%
	negativ	Anzahl	133	917	1050
		% von NugentScore	12,7%	87,3%	100,0%
	positiv	Anzahl	0	1	1
		% von NugentScore	0,0%	100,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	163	1114	1277	
	% von NugentScore	12,8%	87,2%	100,0%	

Tabelle 15 Kreuztabelle: Nugent-Score * Eintritt einer Schwangerschaft

Trotz des minimal höheren Prozentwertes der intermediären Gruppe bezüglich Schwangerschaftseintritt, war der relative Anteil dieser Gruppe bezogen auf eine Geburt mit 5,9 % minimal niedriger verglichen mit der Gruppe der negativen Nugent-Scores mit 6,3 %. Dementsprechend war der Anteil an Aborten der intermediären Gruppe mit 5,3 % minimal höher als der der negativen Nugent-Score Gruppe mit 4,0 %. Jedoch konnte weder zwischen der Schwangerschaftsrate noch der Geburtenrate oder der Abortrate und dem Ergebnis des

Nugent-Scores, unter Verwendung des Modells der verallgemeinerten Schätzgleichung, ein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

		Geburt		Gesamt	
		ja	nein		
Nugent-Score	intermediär	Anzahl	13	208	221
		% von NugentScore	5,9%	94,1%	100,0%
	negativ	Anzahl	65	959	1024
		% von NugentScore	6,3%	93,7%	100,0%
	positiv	Anzahl	0	1	1
		% von NugentScore	0,0%	100,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	78	1168	1246	
	% von NugentScore	6,3%	93,7%	100,0%	

Tabelle 16 Kreuztabelle: Nugent-Score * Geburt

Auch bezüglich des Nugent-Scores müssen die bereits bekannten Störvariablen betrachtet werden. Die deskriptive Statistik bezogen auf die verschiedenen Gruppen des Nugent-Scores der quantitativen Merkmale BMI und Alter der Patientinnen bei der Erstvorstellung zur Kinderwunschbehandlung kann Tabelle 16 entnommen werden. Der mittlere BMI der Patientinnen bei Kinderwunschbehandlungen mit intermediärem Nugent-Score war mit 25,6 kg/m² niedriger als in der Gruppe mit negativem Abstrich (27,2 kg/m²), was sich potenziell positiv auf die Schwangerschaftsrate der intermediären Gruppe ausgewirkt haben könnte. Die Patientin mit positivem Nugent-Score hatte einen BMI von 26,2 kg/m². Bei dem quantitativen Merkmal Alter unterschieden sich die Gruppen des Nugent-Scores kaum. Das mittlere Alter in der Gruppe mit negativem Nugent-Score betrug 33 Jahre, während es in der Gruppe mit intermediärem Nugent-Score 32,8 Jahren betrug. Die Patientin mit positivem Nugent-Score war ebenfalls 33 Jahre alt.

Deskriptive Statistik

	Nugent-Score		Statistik	Standard Fehler	
BMI	intermediär	Mittelwert	25,632	,7825	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	24,067	
			Obergrenze	27,198	
		Standard Abweichung	6,0614		
		Minimum	17,3		
	Maximum	41,2			
	negativ	Mittelwert	27,249	,4230	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	26,416	
			Obergrenze	28,081	
		Standard Abweichung	7,3396		
Minimum		16,8			
Maximum	56,2				
Alter Erstvorstellung	intermediär	Mittelwert	32,80	,656	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	31,49	
			Obergrenze	34,11	
		Standard Abweichung	5,085		
		Minimum	20		
	Maximum	44			
	negativ	Mittelwert	33,03	,286	
		95% Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	32,47	
			Obergrenze	33,60	
		Standard Abweichung	4,963		
Minimum		21			
Maximum	55				

Tabelle 17 deskriptive Statistik BMI und Patientinnenalter der verschiedenen Nugent-Score-Gruppen

Bezüglich der Störvariable Raucherstatus war der relative Anteil der Raucherinnen in der Gruppe der Kinderwunschbehandlungen mit intermediärem Nugent-Score mit 14,6 % etwas höher als in der Gruppe der Kinderwunschbehandlungen mit negativem Nugent-Score, in welcher der relative Anteil der Raucherinnen 12,5 % betrug.

			Rauchen			
			Ex-Abusus	ja	nein	Gesamt
Nugent-Score	intermediär	Anzahl	0	33	193	226
		% von NugentScore	0,0%	14,6%	85,4%	100,0%
	negativ	Anzahl	22	131	894	1047
		% von NugentScore	2,1%	12,5%	85,4%	100,0%
	positiv	Anzahl	0	0	1	1
		% von NugentScore	0,0%	0,0%	100,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	22	164	1088	1274	
	% von NugentScore	1,7%	12,9%	85,4%	100,0%	

Tabelle 18 Kreuztabelle: Nugent-Score * Raucherstatus

Die Endometriose-Rate war in der Gruppe der Kinderwunschbehandlungen mit intermediärem Nugent-Score mit 14,6 % niedriger als in der Gruppe mit negativem Nugent-Score, in der bei 21,3 % der Kinderwunschbehandlungen eine Endometriose bekannt war.

			Endometriose		
			ja	nein	Gesamt
Nugent-Score	intermediär	Anzahl	33	193	226
		% von NugentScore	14,6%	85,4%	100,0%
	negativ	Anzahl	224	826	1050
		% von NugentScore	21,3%	78,7%	100,0%
	positiv	Anzahl	0	1	1
		% von NugentScore	0,0%	100,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	257	1020	1277	
	% von NugentScore	20,1%	79,9%	100,0%	

Tabelle 19 Kreuztabelle: Nugent-Score * Endometriose

Das PCO-Syndrom war anders als die Endometriose in der Gruppe der Kinderwunschbehandlungen mit intermediärem Nugent-Score mit einer relativen Häufigkeit von 17,7 % häufiger vertreten als in der Gruppe mit negativem Nugent-Score, in welcher die relative Häufigkeit für ein PCO-Syndrom 15,9 % betrug. Die Patientin mit positivem Nugent-Score litt weder an einer Endometriose noch an dem PCO-Syndrom.

			PCOS		Gesamt
			ja	nein	
Nugent-Score	intermediär	Anzahl	40	186	226
		% von NugentScore	17,7%	82,3%	100,0%
	negativ	Anzahl	167	883	1050
		% von NugentScore	15,9%	84,1%	100,0%
	positiv	Anzahl	0	1	1
		% von NugentScore	0,0%	100,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	207	1070	1277	
	% von NugentScore	16,2%	83,8%	100,0%	

Tabelle 20 Kreuztabelle: Nugent-Score * PCOS

4.5 Behandlung der Abstrichergebnisse

Im Falle einer Behandlung war diese auf das jeweilige Abstrichergebnis angepasst. Es folgte entweder eine Behandlung mit Antibiotika, mit Probiotika, mit Fluomizin®, mit Antimykotika oder mit einer Kombination der genannten. Bei 11,8 % der Kinderwunschbehandlungen fand im Vorhinein eine Behandlung des Abstrichergebnisses statt. Erwartungsgemäß konnte mithilfe des Modells der verallgemeinerten Schätzgleichungen ein hochsignifikanter Zusammenhang auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ zwischen einem auffälligen Abstrichergebnis und der Durchführung eines der genannten Behandlungsansätze festgestellt werden.

4.5.1 Antibiotische Behandlung

Die antibiotische Behandlung war von den genannten Behandlungsmöglichkeiten die häufigste und stand in direktem Zusammenhang mit 5,8 % der Kinderwunschbehandlungen, was einer absoluten Anzahl von 81 entspricht. Im Folgenden wurde das Patientinnenkollektiv entsprechend ihrem Abstrichergebnis in verschiedene Gruppen unterteilt, um zu überprüfen, ob eine antibiotische Behandlung je nach Abstrichergebnis sich mehr oder weniger positiv auf den Erfolg einer Kinderwunschbehandlung auswirkt. Dabei fiel auf, dass bei auffälligem Abstrich vor 23,3 % der Kinderwunschbehandlungen ein Antibiotikum verabreicht wurde, während es bei intermediärem Abstrich nur bei 2,23 % der Kinderwunschbehandlungen der Fall war. Eine Erklärung dafür, dass trotz eines auffälligen Abstrichs nicht immer eine antibiotische Behandlung erfolgte, ist, dass die Auffälligkeit des Abstrichergebnisses nicht immer durch den Nachweis eines pathologischen Mikroorganismus, sondern beispielsweise auch durch das Fehlen von Laktobazillen gegeben war. Eine derartige Auffälligkeit würde somit keine antibiotische Behandlung, sondern vielmehr die Gabe von Probiotika nach sich ziehen. Trotz eines eigentlich als unauffällig einzuordnenden Abstrichergebnisses fand vor 3,5 % dieser Kinderwunschbehandlungen eine Antibiotikagabe statt.

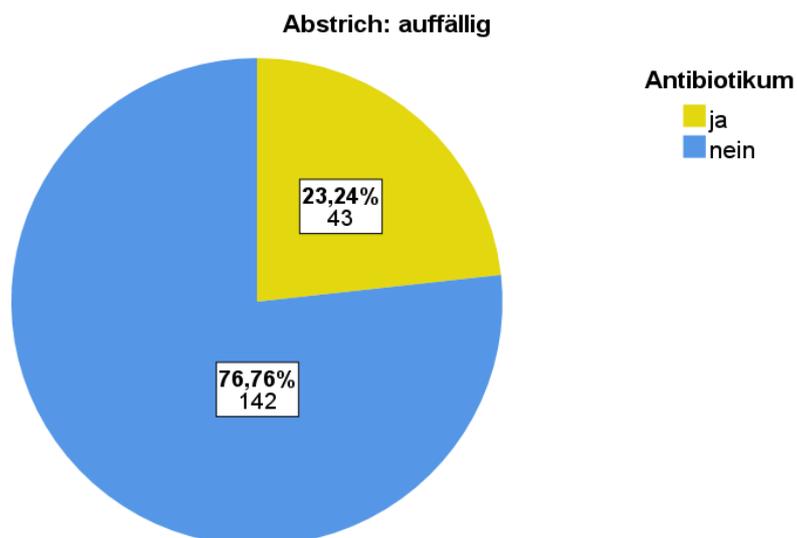


Abbildung 13 Kreisdiagramm: Antibiotikagabe bei auffälligem Abstrichergebnis

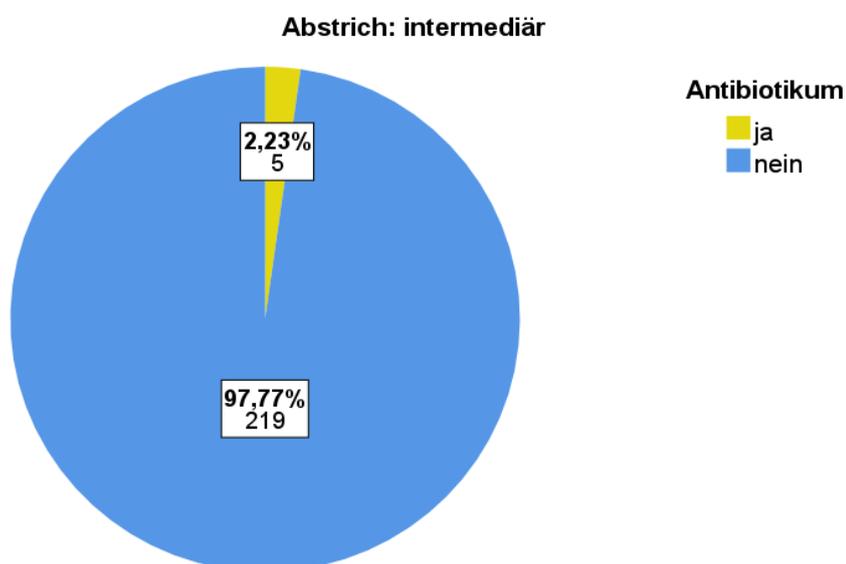


Abbildung 14 Kreisdiagramm: Antibiotikagabe bei intermediärem Abstrichergebnis

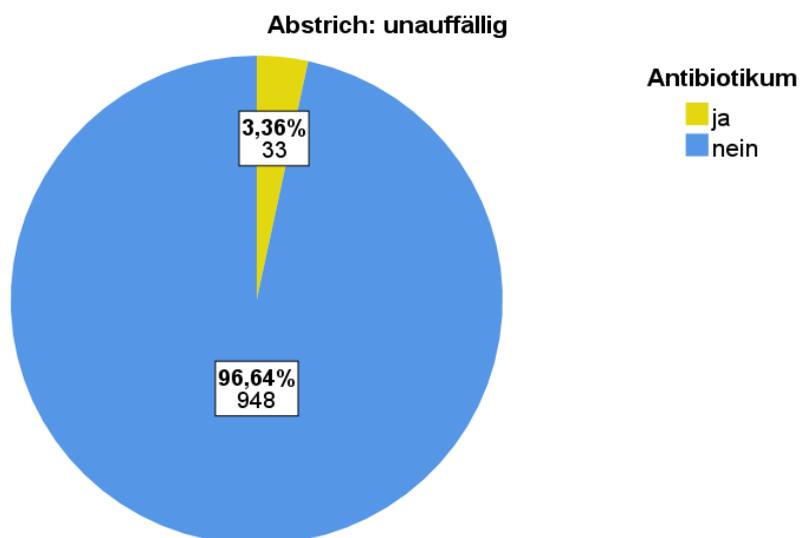


Abbildung 15 Kreisdiagramm: Antibiotikagabe bei unauffälligem Abstrichergebnis

Der Zusammenhang zwischen Antibiotikabehandlung und Schwangerschaftsrate wird unterteilt nach dem Abstrichergebnis in den Tabellen 21 bis 23 aufgezeigt. Bei auffälligem Abstrichergebnis war mit 14 % der Anteil der resultierenden Schwangerschaften bei Kinderwunschbehandlungen mit stattgehabter Antibiotikatherapie doppelt so hoch wie die 7 % erfolgreichen Kinderwunschbehandlungen, die ohne vorherige Antibiotikatherapie stattfanden und liegt auch deutlich über der allgemeinen Schwangerschaftsrate von 8,6 % bei auffälligem Abstrich. Mit einem p-Wert von 0,188 war der Zusammenhang zwischen antibiotischer Behandlung und Eintritt einer Schwangerschaft bei zuvor auffälligem Abstrichergebnis jedoch nicht signifikant.

		Schwangerschaft		Gesamt	
		ja	nein		
Antibiotikum	ja	Anzahl	6	37	43
		% von Antibiotikum	14,0%	86,0%	100,0%
	nein	Anzahl	10	132	142
		% von Antibiotikum	7,0%	93,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	16	169	185
		% von Antibiotikum	8,6%	91,4%	100,0%

a. Abstrich = auffällig

Tabelle 21 Kreuztabelle: Antibiotikum * Schwangerschaftseintritt bei auffälligem Abstrichergebnis

Eindeutiger ist das Ergebnis bei der Gruppe der intermediären Abstrichergebnisse. Hier wurde nur vor 5 (2,2 %) der 224 Kinderwunschbehandlungen eine antibiotische Therapie durchgeführt, jedoch kam es nach 3 der 5 antibiotisch vorbehandelten Kinderwunschbehandlungen zum Eintritt einer Schwangerschaft, was einer Schwangerschaftsrate von 60 % in der Antibiotika-Gruppe entspricht. Nur 14,6 % der Kinderwunschbehandlungen, vor welchen keine antibiotische Behandlung stattfand, führten zum Eintreten einer Schwangerschaft. Dieses Ergebnis zeigt mit einem $p < 0,001$ auch eine starke statistische Signifikanz. Allerdings muss bei der Deutung der Ergebnisse die geringe Stichprobengröße in der Antibiotika-Gruppe bedacht werden.

		Schwangerschaft		Gesamt	
		ja	nein		
Antibiotikum	ja	Anzahl	3	2	5
		% von Antibiotikum	60,0%	40,0%	100,0%
	nein	Anzahl	32	187	219
		% von Antibiotikum	14,6%	85,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	35	189	224
		% von Antibiotikum	15,6%	84,4%	100,0%

a. Abstrich = intermediär

Tabelle 22 Kreuztabelle: Antibiotikum * Schwangerschaftseintritt bei intermediärem Abstrichergebnis

Trotz unauffälligem Abstrichergebnis fand vor 33 (3,4 %) der 981 Kinderwunschbehandlungen mit diesem Abstrichergebnis eine antibiotische Vorbehandlung statt. Hier war die Schwangerschaftsrate in der Antibiotika-Gruppe mit 9,1 % sogar geringer als die 13,5 % der Kinderwunschbehandlungen, welche ohne antibiotische Vorbehandlung in dieser Gruppe stattfanden. Auch diese Ergebnisse zeigten keine statistische Signifikanz.

		Schwangerschaft		Gesamt	
		ja	nein		
Antibiotikum	ja	Anzahl	3	30	33
		% von Antibiotikum	9,1%	90,9%	100,0%
	nein	Anzahl	128	820	948
		% von Antibiotikum	13,5%	86,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	131	850	981	
	% von Antibiotikum	13,4%	86,6%	100,0%	

a. Abstrich = unauffällig

Table 23 Kreuztabelle: Antibiotikum * Schwangerschaftseintritt bei unauffälligem Abstrichergebnis

Eine antibiotische Behandlung der verschiedenen Abstrichergebnis-Gruppen wirkte sich auf die tatsächliche Geburtenrate ähnlich aus, wie auf das Eintreten eine Schwangerschaft. Die Tabellen 24 bis 29 zeigen die jeweiligen Geburten- und Abortraten der verschiedenen Gruppen. Bei auffälligem Abstrichergebnis war die relative Geburtenrate bei Antibiotikabehandlung mit 9,3 % zwar deutlich höher als die 2,8 % ohne antibiotische Behandlung, war jedoch mit einem p-Wert von 0,08 knapp nicht signifikant.

		Geburt		Gesamt	
		ja	nein		
Antibiotikum	ja	Anzahl	4	39	43
		% von Antibiotikum	9,3%	90,7%	100,0%
	nein	Anzahl	4	137	141
		% von Antibiotikum	2,8%	97,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl	8	176	184	
	% von Antibiotikum	4,3%	95,7%	100,0%	

a. Abstrich = auffällig

Table 24 Kreuztabelle: Antibiotikagabe * Geburtenrate bei auffälligem Abstrichergebnis

Relativiert werden diese Ergebnisse durch die ebenfalls höhere Abortrate bei Antibiotikabehandlung. Allerdings unterscheiden sich die relativen Häufigkeiten für einen Abort nur um 1,9 % zwischen den Kinderwunschbehandlungen mit vorheriger Antibiotikagabe und denen, vor welchen keine Antibiotikagabe stattfand. Im Gegensatz dazu steht der Unterschied der relativen Häufigkeiten von 6,5 % hinsichtlich der Geburtenrate. Folglich wirkt sich eine antibiotische Behandlung stärker positiv auf die Geburtenrate als auf die Abortrate aus.

			Abort		Gesamt
			ja	nein	
Antibiotikum	ja	Anzahl	2	41	43
		% von Antibiotikum	4,7%	95,3%	100,0%
	nein	Anzahl	4	138	142
		% von Antibiotikum	2,8%	97,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	6	179	185
		% von Antibiotikum	3,2%	96,8%	100,0%

a. Abstrich = auffällig

Tabelle 25 Kreuztabelle: Antibiotikagabe * Abortrate bei auffälligem Abstrichergebnis

Einen statistisch stark signifikanten Zusammenhang ($p=0,008$) zwischen antibiotischer Behandlung und Geburtenrate besteht bei intermediäre Abstrichergebnis, wie es bereits auch schon bei der Schwangerschaftsrate der Fall war. Jedoch gilt auch hier wieder die sehr geringe Anzahl der Probandinnen in der mit Antibiotika behandelten Gruppe als limitierender Faktor für die Bedeutsamkeit der Ergebnisse.

			Geburt		Gesamt
			ja	nein	
Antibiotikum	ja	Anzahl	1	4	5
		% von Antibiotikum	20,0%	80,0%	100,0%
	nein	Anzahl	15	199	214
		% von Antibiotikum	7,0%	93,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	16	203	219
		% von Antibiotikum	7,3%	92,7%	100,0%

a. Abstrich = intermediär

Tabelle 26 Kreuztabelle: Antibiotikagabe * Geburtenrate bei intermediärem Abstrichergebnis

Die Aussagekraft dieser Ergebnisse bei intermediärem Abstrich verliert stark an Bedeutung bei Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Antibiotikagabe und Abortrate. Denn nicht nur die Geburtenrate war bei intermediärem Abstrich in der Antibiotika-Gruppe erhöht, sondern ebenfalls die Abortrate. Zusammenfassend kann aufgrund der geringen Anzahl an Kinderwunschbehandlungen mit intermediärem Abstrichergebnis, welche vorher antibiotisch therapiert wurden, keine Aussage über den Einfluss der Antibiotikagabe auf das Outcome der Kinderwunschbehandlung gemacht werden.

			Abort		Gesamt
			ja	nein	
Antibiotikum	ja	Anzahl	2	3	5
		% von Antibiotikum	40,0%	60,0%	100,0%
	nein	Anzahl	10	209	219
		% von Antibiotikum	4,6%	95,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	12	212	224
		% von Antibiotikum	5,4%	94,6%	100,0%

a. Abstrich = intermediär

Tabelle 27 Kreuztabelle: Antibiotikagabe * Abortrate bei intermediärem Abstrichergebnis

Wie auch schon bei der Schwangerschaftsrate geht die antibiotische Behandlung eines als unauffällig bewerteten Abstrichergebnisses, auch mit einer niedrigeren Geburtenrate einher (6,1 % mit Antibiotikum vs. 6,6 % ohne Antibiotikum). Allerdings waren hier die Unterschiede nicht so deutlich ausgeprägt, wie bei der Schwangerschaftsrate.

			Geburt		Gesamt
			ja	nein	
Antibiotikum	ja	Anzahl	2	31	33
		% von Antibiotikum	6,1%	93,9%	100,0%
	nein	Anzahl	61	860	921
		% von Antibiotikum	6,6%	93,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	63	891	954
		% von Antibiotikum	6,6%	93,4%	100,0%

a. Abstrich = unauffällig

Tabelle 28 Kreuztabelle: Antibiotikagabe * Geburtenrate bei unauffälligem Abstrichergebnis

Bei unauffälligem Abstrichergebnis waren die relativen Häufigkeiten für einen Abort ohne Antibiotikum etwas höher (3,8 %) als mit Antibiotikum (3,0 %). Allerdings gilt es hier wieder, wie in den Tabellen 28 und 29 dargestellt, die geringen absoluten Anzahlen an Patientinnen mit Antibiotikabehandlung bei unauffälligem Abstrichergebnis, zu beachten.

			Abort		Gesamt
			ja	nein	
Antibiotikum	ja	Anzahl	1	32	33
		% von Antibiotikum	3,0%	97,0%	100,0%
	nein	Anzahl	36	912	948
		% von Antibiotikum	3,8%	96,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	37	944	981
		% von Antibiotikum	3,8%	96,2%	100,0%

a. Abstrich = unauffällig

Tabelle 29 Kreuztabelle: Antibiotikagabe * Abortrate bei unauffälligem Abstrichergebnis

4.5.2 Probiotische Behandlung

Probiotika kamen nur bei 16 Kinderwunschbehandlungen (1,2 %) zum Einsatz. Die probiotische Behandlung fand bei den Kinderwunschpatientinnen am UKS mit Vagiflor® statt, einem Probiotikum, welches Lactobazillus acidophilus enthält. Über den Einfluss der probiotischen Behandlung mit Vagiflor auf den Erfolg der Kinderwunschbehandlung lässt sich kaum eine sinnvolle Aussage treffen, da eine solche Behandlung nur vor 16 der insgesamt 1379 Kinderwunschbehandlungen stattgefunden hat, was einem prozentualen Anteil von 1,2 % entspricht. Zur Vollständigkeit sei erwähnt, dass eine dieser 16 Kinderwunschbehandlungen, die auf eine probiotische Behandlung folgten, zu einer Schwangerschaft führte, welche in einem Abort endete. Vergleicht man die Anzahl von 16 Kinderwunschbehandlungen, vor denen eine probiotische Behandlung stattfand mit den 140 Kinderwunschbehandlungen (10,1 %), bei denen im Vaginalabstrich keine Laktobazillen nachgewiesen werden konnten, so kommt die Frage auf, wieso eine Behandlung mit einem probiotisch wirksamen Präparat nicht häufiger durchgeführt wurde.

4.5.3 Behandlung mit Fluomizin®

Eine Behandlung mit Fluomizin®, einem Antiseptikum mit dem Wirkstoff Dequaliniumchlorid, fand vor insgesamt 62 (4,5 %) der Kinderwunschbehandlungen statt. 23 davon folgten auf ein auffälliges Abstrichergebnis, 14 auf ein intermediäres und die restlichen 25 folgten auf ein eigentlich als unauffällig zu wertendes Abstrichergebnis. Bei unauffälligem Abstrich wurde die Fluomizin®-Behandlung aufgrund des vereinzelten oder zahlreichen Nachweises von Escheria coli, Streptococcus agalactiae oder anderer gramnegativer Stäbchen eingeleitet. Die quantitative Nachweismenge und das Fehlen anderer eindeutig pathogener Mikroorganismen führten dennoch zur Wertung dieser Abstriche als unauffällig. Der Zusammenhang der Behandlung mit Fluomizin® und dem Eintritt einer Schwangerschaft unterteilt in die verschiedenen Gruppen des Abstrichergebnisses wird in den Tabellen 30 bis 32 dargestellt.

Keine der 23 Kinderwunschbehandlungen bei auffälligem Abstrich, welche im Vorhinein mit Fluomizin behandelt wurden, führte zum Eintreten einer Schwangerschaft.

		Schwangerschaft		Gesamt	
		ja	nein		
Fluomizin	ja	Anzahl	0	23	23
		% von Fluomizin	0,0%	100,0%	100,0%
	nein	Anzahl	16	146	162
		% von Fluomizin	9,9%	90,1%	100,0%
Gesamt	Anzahl	16	169	185	
	% von Fluomizin	8,6%	91,4%	100,0%	

a. Abstrich = auffällig

Tabelle 30 Kreuztabelle: Fluomizin® * Schwangerschaftseintritt bei auffälligem Abstrichergebnis

Lediglich eine einzige Kinderwunschbehandlung bei intermediärem Abstrich der 14 Kinderwunschbehandlungen, vor welchen eine Fluomizingabe stattfand, führte zum Eintreten einer Schwangerschaft. Das entspricht einer Schwangerschaftsrate von 7,1 % bei Fluomizinbehandlung. Im Gegensatz dazu steht eine Schwangerschaftsrate von 16,2 % ohne Gabe von Fluomizin®. Die Einordnung als intermediär erfolgte hier meist aufgrund gleichzeitigem Vorhandensein von zahlreich E.coli mit Candida albicans oder aufgrund eines massenhaften Candida-Nachweises. Wegen der gleichzeitig antibakteriellen und antimykotischen Wirkung wurde in solchen Fällen Fluomizin® als Behandlungsstrategie gewählt. Bei den 210 als intermediär gewerteten Abstrichen, welche nicht damit behandelt wurden, lag möglicherweise eine andere mikrobielle Zusammensetzung vor, wodurch eine Fluomizin®-Behandlung nicht induziert war. Eine andere vaginale Besiedlung resultiert in einem anderen vaginalen Milieu und kann sich unterschiedlich auf die Wahrscheinlichkeit eines Schwangerschaftseintritts auswirken.

		Schwangerschaft		Gesamt	
		ja	nein		
Fluomizin	ja	Anzahl	1	13	14
		% von Fluomizin	7,1%	92,9%	100,0%
	nein	Anzahl	34	176	210
		% von Fluomizin	16,2%	83,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	35	189	224	
	% von Fluomizin	15,6%	84,4%	100,0%	

a. Abstrich = intermediär

Tabelle 31 Kreuztabelle: Fluomizin® * Schwangerschaftseintritt bei intermediärem Abstrichergebnis

Nur bei unauffälligem Abstrich konnte eine leicht höhere Schwangerschaftsrate der Fluomizin®-Gruppe im Vergleich zu den Kinderwunschbehandlungen ohne Fluomizingabe beobachtet werden (16 % vs. 13,3 %). Dieses Ergebnis könnte die Verwendung von Fluomizin trotz eigentlich unauffälligem Abstrichergebnis rechtfertigen. Jedoch weisen all die Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs einer Fluomizin®-Behandlung und der Schwangerschaftsrate keine statistischen Signifikanzen auf. Somit ist es wahrscheinlicher, dass die Ergebnisse eher anderen Einflussfaktoren geschuldet sind.

		Schwangerschaft		Gesamt	
		ja	nein		
Fluomizin	ja	Anzahl	4	21	25
		% von Fluomizin	16,0%	84,0%	100,0%
	nein	Anzahl	127	829	956
		% von Fluomizin	13,3%	86,7%	100,0%
Gesamt	Anzahl	131	850	981	
	% von Fluomizin	13,4%	86,6%	100,0%	

a. Abstrich = unauffällig

Tabelle 32 Kreuztabelle: Fluomizin® * Schwangerschaftseintritt bei unauffälligem Abstrichergebnis

4.5.4 Antimykotische Behandlung

Eine antimykotische Behandlung aufgrund einer Pilzinfektion fand vor 38 der insgesamt 1390 Kinderwunschbehandlungen (2,7 %) statt. Die Kreuztabellen 33 bis 35 veranschaulichen den Effekt der antimykotischen Behandlung auf den Eintritt einer Schwangerschaft je nach Abstrichergebnis. Von den 185 auffälligen Abstrichen wurden 14 antimykotisch behandelt. Hierbei muss erwähnt werden, dass die antimykotische Behandlung hier nur zusätzlich zu einer anderen Behandlungsmethode stattgefunden hat, da der alleinige Nachweis von Hefen nicht zu einem auffälligen, sondern maximal zu einer intermediären Einordnung des Abstrichergebnisses geführt hat. Daher ergibt es auch wenig Sinn, die höhere Schwangerschaftsrate von 14,3 % der Kinderwunschbehandlungen mit antimykotischer Therapie, im Vergleich zu den 8,2 % eingetretener Schwangerschaften ohne Gabe eines Antimykotikums allein auf diese Behandlungsform zurückzuführen.

		Schwangerschaft		Gesamt	
		ja	nein		
Antimykotikum	ja	Anzahl	2	12	14
		% von Antimykotikum	14,3%	85,7%	100,0%
	nein	Anzahl	14	157	171
		% von Antimykotikum	8,2%	91,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	16	169	185	
	% von Antimykotikum	8,6%	91,4%	100,0%	

a. Abstrich = auffällig

Tabelle 33 Kreuztabelle: Antimykotikum * Schwangerschaftseintritt bei auffälligem Abstrichergebnis

Wurde der Abstrich als intermediär eingeordnet, so fand nur in 9 (4,0 %) von 224 Fällen überhaupt eine antimykotische Therapie statt. Hier konnte kein positiver Effekt des Antimykotikums auf die Schwangerschaftsrate festgestellt werden, da diese ohne Antimykotikum sogar erhöht war. Die relative Häufigkeit für das Eintreten einer Schwangerschaft mit Antimykotikum betrug 11,1 %, während sie ohne Antimykotikum bei 15,8 % lag. Bei Beurteilung der Relevanz dieser Ergebnisse muss auch wieder die geringe Größe der antimykotisch behandelten Gruppe bedacht werden.

			Schwangerschaft		Gesamt
			ja	nein	
Antimykotikum	ja	Anzahl	1	8	9
		% von Antimykotikum	11,1%	88,9%	100,0%
	nein	Anzahl	34	181	215
		% von Antimykotikum	15,8%	84,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl		35	189	224
	% von Antimykotikum		15,6%	84,4%	100,0%

a. Abstrich = intermediär

Tabelle 34 Kreuztabelle: Antimykotikum * Schwangerschaftseintritt bei intermediärem Abstrichergebnis

Bei unauffälligem Abstrich waren die Schwangerschaftsraten der mit und ohne Antimykotikum behandelten Gruppe nahezu identisch (13,3 % vs. 13,4 %). Insgesamt lässt sich also sagen, dass sich die antimykotische Behandlung nicht auf den Erfolg der Kinderwunschbehandlung ausgewirkt hat. Sie dient in erster Linie der symptomatischen Behandlung von Beschwerden der Patientinnen.

			Schwangerschaft		Gesamt
			ja	nein	
Antimykotikum	ja	Anzahl	2	13	15
		% von Antimykotikum	13,3%	86,7%	100,0%
	nein	Anzahl	129	837	966
		% von Antimykotikum	13,4%	86,6%	100,0%
Gesamt	Anzahl		131	850	981
	% von Antimykotikum		13,4%	86,6%	100,0%

a. Abstrich = unauffällig

Tabelle 35 Kreuztabelle: Antimykotikum * Schwangerschaftseintritt bei unauffälligem Abstrichergebnis

4.6 Einfluss verschiedener Störvariablen

Ein Störvariable, die sich auf die Wahrscheinlichkeit eines Schwangerschaftseintritts auswirken kann, ist das Vorliegen einer Endometriose. Bei 64 der 397 Patientinnen war eine Endometriose bekannt. Bei Betrachtung der einzelnen Kinderwunschbehandlungen war der Einfluss einer diagnostizierten Endometriose auf den Eintritt einer Schwangerschaft mit einem $p=0,006$ hoch signifikant. Wie Tabelle 36 zeigt, führten nur 8,1 % der Kinderwunschbehandlungen der Patientinnen mit Endometriose zu einer Schwangerschaft, während es bei 14,2 % der Behandlungen an Patientinnen ohne Endometriose zum Eintreten einer Schwangerschaft kam.

		Schwangerschaft		Gesamt	
		ja	nein		
Endometriose	ja	Anzahl	21	239	260
		% von Endometriose	8,1%	91,9%	100,0%
	nein	Anzahl	161	969	1130
		% von Endometriose	14,2%	85,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	182	1208	1390
		% von Endometriose	13,1%	86,9%	100,0%

Tabelle 36 Kreuztabelle: Endometriose * Schwangerschaftseintritt

Betrachtet man nun allerdings den Zusammenhang zwischen Endometriose und der Geburt als erfolgreichen Endpunkt einer eingetretenen Schwangerschaft, so kann mit dem Modell der verallgemeinerten linearen Schätzgleichungen kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=0,086$). Auch der Zusammenhang zwischen einem erfolglose Schwangerschaftsausgang, im Sinne eines Aborts, einer biochemischen Schwangerschaft oder einer Extrauterin gravidität, mit dem Vorhandensein einer Endometriose war mit einem p-Wert von 0,056 knapp nicht mehr signifikant.

Betrachtet man die insgesamt 448 entnommenen Vaginalabstriche der 397 Patientinnen, so kann das Vorhandensein einer Endometriose in Zusammenhang mit dem vaginalen Mikrobiom gebracht werden. Bei Vorliegen eines auffälligen Vaginalabstrichs war relativ gesehen häufiger eine Endometriose vorhanden als bei unauffälligem Vaginalabstrich (21,1 % vs. 17,7 %). Am niedrigsten war die Endometrioserate mit 10 % in der Gruppe der intermediären Abstriche. Wendet man das Modell der verallgemeinerten Schätzungsgleichungen an, kann kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Abstrichergebnis und Vorhandensein einer Endometriose festgestellt werden.

		Endometriose		Gesamt	
		ja	nein		
Abstrich	auffällig	Anzahl	12	45	57
		% von Abstrich	21,1%	78,9%	100,0%
	intermediär	Anzahl	8	72	80
		% von Abstrich	10,0%	90,0%	100,0%
	unauffällig	Anzahl	55	256	311
		% von Abstrich	17,7%	82,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	75	373	448
		% von Abstrich	16,7%	83,3%	100,0%

Tabelle 37 Kreuztabelle: Abstrichergebnis * Endometriose

Untersucht man die einzelnen Auffälligkeiten der Abstriche genauer, so stellt man fest, dass das Fehlen von Laktobazillen im Vaginalabstrich signifikant mit dem Vorhandensein einer Endometriose zusammenhängt ($p=0,021$). Bei 29,7 % der Vaginalabstriche ohne Laktobazillennachweis lag bei der Patientin eine Endometriose vor, während nur bei 15,6 %

der Vaginalabstriche mit vorhandenem Nachweis von Laktobazillen eine Endometriose vorlag, was durch die Kreisdiagramme in Abbildung 15 und 16 veranschaulicht wird.

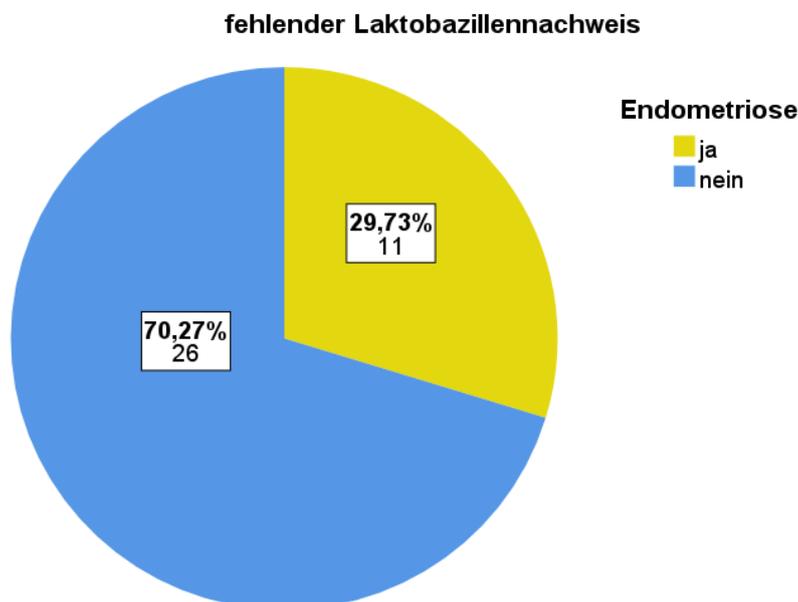


Abbildung 16 Kreisdiagramm: Endometriose bei fehlendem Laktobazillen-Nachweis im Vaginalabstrich

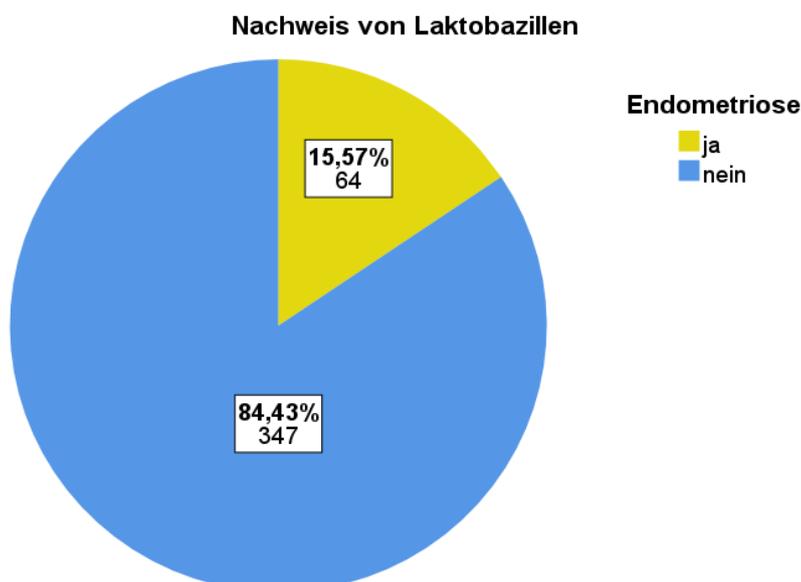


Abbildung 17 Kreisdiagramm: Endometriose bei positivem Laktobazillen-Nachweis im Vaginalabstrich

Bezüglich des Einflusses des Raucherstatus auf den Erfolg einer Kinderwunschbehandlung konnten aufgrund 14 fehlender Fälle insgesamt 1376 Kinderwunschbehandlungen ausgewertet werden. Von den 397 Patientinnen gaben 323 an Nichtraucherinnen zu sein, während 63 aktive Raucherinnen waren. Vier Patientinnen gaben an in der Vergangenheit geraucht zu haben, mittlerweile aber aufgehört zu haben.

Mithilfe des Modells der verallgemeinerten Schätzgleichungen konnte kein signifikanter Einfluss des Raucherstatus auf den Eintritt einer Schwangerschaft beziehungsweise den erfolglosen Ausgang einer Schwangerschaft im Sinne einer biochemischen Schwangerschaft, eines Aborts oder einer extrauterinen Gravidität festgestellt werden. Tabelle 38 zeigt, dass relativ gesehen sogar bei einem größeren Anteil der Raucherinnen, nämlich 15,3 %, eine Schwangerschaft festgestellt wurde, verglichen mit den 12,9 % Kinderwunschbehandlungen an Nichtraucherinnen, die zu einer Schwangerschaft führten.

Rauchen	Ex-Abusus	Anzahl	Schwangerschaft		Gesamt
			ja	nein	
		Anzahl	2	20	22
		% von Rauchen	9,1%	90,9%	100,0%
	ja	Anzahl	26	144	170
		% von Rauchen	15,3%	84,7%	100,0%
	nein	Anzahl	153	1031	1184
		% von Rauchen	12,9%	87,1%	100,0%
Gesamt	Anzahl	181	1195	1376	
	% von Rauchen	13,2%	86,8%	100,0%	

Tabelle 38 Kreuztabelle: Raucherstatus * Schwangerschaftseintritt

Erklärbar wird diese höhere Schwangerschaftsrate der Raucherinnen durch die bedeutend niedrigere Endometrioserate in dieser Gruppe, da sich, wie eben gezeigt wurde, eine Endometriose ungünstig auf die Wahrscheinlichkeit eines Schwangerschaftseintritts auswirkt. Während in der Gruppe der Raucherinnen nur 7,6 % an einer Endometriose litten war die Endometrioserate es in der Gruppe der Nichtraucherinnen mit 20,8 % fast dreimal so hoch. Weitere Werte bezüglich der Prävalenz einer Endometriose je nach Raucherstatus können Tabelle 39 entnommen werden.

Rauchen	Ex-Abusus	Anzahl	Endometriose		Gesamt
			ja	nein	
		Anzahl	1	21	22
		% von Rauchen	4,5%	95,5%	100,0%
	ja	Anzahl	13	157	170
		% von Rauchen	7,6%	92,4%	100,0%
	nein	Anzahl	246	938	1184
		% von Rauchen	20,8%	79,2%	100,0%
Gesamt	Anzahl	260	1116	1376	
	% von Rauchen	18,9%	81,1%	100,0%	

Tabelle 39 Kreuztabelle: Raucherstatus * Endometriose

Das Alter der Patientinnen der verschiedenen Gruppen je nach Raucherstatus hatte vermutlich keinen Einfluss auf die unterschiedlichen Schwangerschaftsraten, da das mittlere Alter aller drei Gruppen ähnlich war. Die Raucherinnen waren zwar die jüngsten mit einem mittleren Alter von 32,54 Jahren, jedoch waren die Nichtraucherinnen mit 32,95 Jahren nur ein knappes halbes Jahr älter. Mit einem Mittelwert von 32,75 Jahren lagen die, die angaben in der Vergangenheit geraucht zu haben, genau dazwischen.

5 Diskussion

5.1 Erfolgsraten der Kinderwunschbehandlungen

Die Schwangerschaftsrate von 13,1 % liegt deutlich unter der vom Deutschen IVF-Register veröffentlichten Schwangerschaftsrate pro Zyklus IVF/ICSI von 31,9 % (34). Allerdings bezieht sich die Schwangerschaftsrate von 13,1 % auf die Gesamtheit der Kinderwunschbehandlungen, die durchgeführt wurden, sie enthält also auch die IUI, VZO und Kryozyklen. Betrachtet man nur das Verfahren der ICSI, so konnte eine Schwangerschaftsrate von 17,1 % festgestellt werden. Bei der IVF konnte eine Schwangerschaftsrate von 14,8 % erzielt werden. Teilweise lässt sich diese niedrigere Erfolgsrate durch ein verzerrtes Patientinnenkollektiv in der Kinderwunschambulanz der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtsmedizin und Reproduktionsmedizin des Universitätsklinikum des Saarlandes erklären. Hier stellen sich vor allem Patientinnen vor, die bereits von anderen Kinderwunschzentren beispielsweise aufgrund eines zu hohen BMIs abgelehnt wurden, was die Erfolgsaussichten einer Kinderwunschbehandlung reduziert. Zudem bedingt der Status als Universitätsklinik, dass im Studienkollektiv einige Patientinnen abgebildet sind, welche vorher bereits an anderen Kinderwunschkliniken erfolglos waren, was darauf hinweist, dass diese Patientinnen von vorneherein schlechtere Erfolgsaussichten haben. Des Weiteren war der Anteil von Patientinnen mit Endometriose hoch (16,1 %).

5.2 Abhängigkeit des Behandlungserfolgs vom Abstrichergebnis

Grundlegend muss der Zustand der Eubiose von dem der Dysbiose abgegrenzt werden. Eubiose meint allgemein ein gesundes ausgeglichenes Mikrobiom, während bei einer Dysbiose dieser Zustand der Homöostase aus dem Gleichgewicht geraten ist.

Eine große Metaanalyse, die sich auf die Rolle des Mikrobioms des weiblichen Genitaltrakts in Zusammenhang mit assistierten Reproduktionstechniken und gynäkologischen Erkrankungen konzentrierte, bestätigt den aktuellen wissenschaftlichen Stand, dass bestimmte mikrobielle Konstellationen sowohl in Zusammenhang mit gynäkologischen Erkrankungen wie der Endometriose stehen, als auch das Ergebnis von

Kinderwunschbehandlungen beeinflussen können (35). Eines der Ergebnisse dieser Studie war, dass der Reichtum an Laktobazillen zusammen mit einer geringeren Artenvielfalt anderer Mikroorganismen mit besseren Reproduktionsergebnissen vergesellschaftet war. Auch bei den Patientinnen der zugrundeliegenden Arbeit konnte eine höhere Schwangerschaftsrate bei den Patientinnen mit nachgewiesenen Laktobazillen im Vaginalabstrich, verglichen mit denen, bei denen keine Laktobazillen im Vaginalabstrich nachgewiesen werden konnten, festgestellt werden (13,7 % vs. 7,9 %).

Bei auffälligem Abstrichergebnis, was mit dem Begriff der Dysbiose gleichzusetzen ist, trat nur bei 8,6 % der Kinderwunschbehandlungen, was einer absoluten Anzahl von 16 Kinderwunschbehandlungen entspricht, eine Schwangerschaft ein. Davon endeten 6 mit einem Abort. Bei unauffälligem Abstrichergebnis, welches einem eubiotischen Zustand entspricht, konnte eine Schwangerschaftsrate vom 13,4 %, einer absoluten Anzahl von 131 entsprechend, erreicht werden. Allerdings endeten 41 dieser Schwangerschaften mit einem Abort, was eine 1 % höhere Abortrate als bei auffälligem Abstrich darstellt. Jedoch muss hier auf die geringe absolute Anzahl an auffälligen Abstrichergebnissen, die zu einer Schwangerschaft führten, geachtet werden, um keine falschen Schlüsse bezüglich des vermeintlich höheren Abortrisikos bei unauffälligem Abstrich zu ziehen. Diese verschieden großen Gruppen machen einen Vergleich hinsichtlich des Abortrisikos schwierig.

In der eben genannten Metaanalyse wurde ein signifikanter Zusammenhang von Vorhandensein einer vaginalen Dysbiose und einem frühen Schwangerschaftsverlust bei Patientinnen nachgewiesen, welche sich einer Kinderwunschbehandlung im Sinne der assistierten Reproduktion unterzogen. Die bereits anfänglich erwähnte Metaanalyse von Singer et al. fand eine 1,4 mal geringere Schwangerschaftsrate nach IVF-Behandlungen bei Frauen mit Dysbiose (20). Dieses Ergebnis deckt sich auch mit der niedrigeren Schwangerschaftsrate bei auffälligem Abstrichergebnis in der zugrundeliegenden Arbeit.

Der Einfluss des vaginalen Mikrobioms auf die Schwangerschaftsrate bei Frauen, die sich einer Behandlung der assistierten Reproduktion unterzogen, wurde auch von Bernabéu et al in ihrer prospektiven Pilot-Fall-Kontroll-Studie untersucht (3). Die Patientinnen erhielten alle eine ICSI, der eine kontrollierte ovarielle Stimulation vorausging. Jeder Patientin wurden jeweils zwei Vaginalproben unmittelbar vor dem Embryotransfer entnommen und anschließend die hypervariable Region V3, V4 von 16S-rRNA analysiert. Patientinnen, die durch die ICSI-Behandlung keine Schwangerschaft erreichen konnten, wiesen einen, allerdings nicht signifikant ($p=0,088$), größeren Index der alpha-Diversität, womit die effektive Anzahl an Spezies beschrieben wird, auf. Auch diese Studie fand eine höhere Laktobazillus-Rate im Vaginalabstrich der Frauen, welche nach ICSI schwanger wurden.

Genitale Mykoplasmen stellen potenziell pathogene Mikroorganismen dar. Zu ihnen zählen *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* und *Ureaplasma parvum*. Die Bezeichnung „genitale Mykoplasmen“ schließt sowohl Mykoplasmen als auch Ureaplasmen ein, die zwar zwei verschiedenen Gattungen angehören, aber Teil der gleichen Familie, nämlich der Mycoplasmataceae der Klasse der Mollicutes sind. Da die kulturelle Anzucht sehr anspruchsvoll ist, erfolgt der Nachweis meist direkt mittels Nukleinsäure-Amplifikations-Technologie (NAT), mit der die jeweils spezifischen Nukleinsäuren in den klinischen Proben identifiziert werden. Auch die Abstriche der Patientinnen dieser Arbeit wurden mithilfe der NAT, genauer gesagt mit dem Verfahren der Polymerase-Kettenreaktion (PCR), auf das Vorhandensein genitaler Mykoplasmen untersucht. Diese molekulare Methode ist empfindlicher als die Kultur und bezüglich der Lagerung und des Transports der Probe weniger empfindlich. Dass nicht alle der mehr als 100 verschiedenen Mykoplasmen- und Ureaplasmen-Spezies nur kommensale Organismen darstellen, die bei gesunden Frauen aus den Schleimhautoberflächen der Vagina und des Gebärmutterhalses isoliert werden können, ist schon seit längerer Zeit bekannt. *M. genitalium*, ein sexuell übertragbarer Krankheitserreger, ist beispielsweise mit Urethritis, Zervizitis und letztendlich nach Aufstieg über den Gebärmutterhals in den oberen Genitaltrakt auch mit entzündlichen Erkrankungen des Beckens (Pelvic Inflammatory Disease PID) assoziiert (36). Einer der Endpunkte eines solchen inflammatorischen Geschehens kann unter anderem die Entwicklung einer tubaren Infertilität sein, die in 17 % der Fälle bei an PID erkrankten Frauen, beobachtet wurde (37). Neuere Studien und Metaanalysen zeigen nun genau diesen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von *U. parvum*, *U. urealyticum*, *M. hominis* und *M. genitalium* mit weiblicher Infertilität auf (38). Beispielsweise konnte eine aktuelle Metaanalyse von Tantengco et al. einen signifikanten Zusammenhang von *M. genitalium*-, *M. hominis*- und *U. urealyticum*-Infektionen und weiblicher Unfruchtbarkeit finden(39). Auch die Metaanalyse von Ma et al. beschäftigte sich mit der Assoziation von genitalen Mykoplasmen mit weiblicher Unfruchtbarkeit und unerwünschten Ausgängen einer Schwangerschaft(40). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass *M. genitalium* einen signifikanten Risikofaktor sowohl für weibliche Unfruchtbarkeit als auch für Frühgeburt darstellt. Der Zusammenhang zwischen einer *M. genitalium*-Infektion und Infertilität wurde auch in einer prospektiven Beobachtungsstudie festgestellt, bei der 16 % der Frauen mit Unfruchtbarkeit *M. genitalium* nachgewiesen werden konnte, während dieser Nachweis bei keiner der Frauen der fruchtbaren Kontrollgruppe gelang (41). Ma et al. untersuchten aber neben dem Einfluss von *M. genitalium* auch noch den weiterer genitaler Mycoplasmataceae: *M. hominis* war ebenfalls mit weiblicher Unfruchtbarkeit und darüber hinaus noch mit einer erhöhten Spontanabortalrate assoziiert. Im Gegensatz dazu hatte der alleinige Nachweis von *U. urealyticum* keinen signifikanten Effekt auf die weibliche Fertilität, was sich auch durch andere Studien

bestätigen lässt (42). Allerdings war eine Koinfektionen von *M. hominis* und Ureaplasmen wieder signifikant mit weiblicher Infertilität, Spontanabort und Totgeburt assoziiert. Auch beim zugrundeliegenden Patientinnenkollektiv war die Schwangerschaftsrate bei Nachweis von genitalen Mykoplasmen deutlich erniedrigt. Eine Ausnahme stellte hierbei der Nachweis von *U. parvum* dar. Bei Nachweis dieses Mikroorganismus kam es bei 19,2 % der Kinderwunschbehandlungen zum Eintritt einer Schwangerschaft, während 80,8 % erfolglos blieben. Beim Nachweis von *U. urealyticum*, *M. hominis* und *M. genitalium* kam es bei keiner einzigen der durchgeführten Kinderwunschbehandlungen zum Eintritt einer Schwangerschaft. Allerdings muss hier die sehr geringe Anzahl an Kinderwunschbehandlungen beachtet werden, die auf eine solche Auffälligkeit im Abstrichergebnis erfolgt sind. Dennoch sind diese Ergebnisse richtungsweisend und könnten einen Hinweis auf eine mit einer Mykoplasmen-Infektion in Zusammenhang stehenden Infertilität sein. Jedoch muss dieser Zusammenhang in weiteren Studien mit einer größeren Zahl an Patientinnen überprüft werden. Auch Piscopo et al. konnten in ihrer retrospektiven Querschnittsstudie signifikant höhere Raten von tubarer Unfruchtbarkeit bei Frauen nachweisen, die endozervikal mit *M. hominis*, *U. urealyticum* oder *Chlamydia trachomatis* besiedelten waren (43). Die Studie schloss 245 Frauen ein, welche sich einer Hysterosalpingographie im Rahmen einer Infertilitätsdiagnostik unterzogen. Außerdem konnte bereits ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von Mykoplasmen in Vaginalproben, insbesondere von *M. hominis*, und dem Auftreten einer bakteriellen Vaginose nachgewiesen werden(44). Auch bei den Abstrichen der Patientinnen dieser Arbeit fiel auf, dass *M. hominis* und *U. urealyticum* nur in solchen Proben nachgewiesen werden konnten, die gleichzeitig auch als mindestens intermediär bezüglich des Nugent-Scores eingestuft wurden. Bei dem Abstrich mit positivem Nugent-Score, konnten *U. urealyticum* und *M. hominis* nachgewiesen werden. Insgesamt wiesen beim Nachweis von genitalen Mykoplasmen 13,3 % der Abstriche gleichzeitig einen intermediären Nugent-Score auf, während bei fehlendem Nachweis von genitalen Mykoplasmen 17,5 % der Abstriche als intermediär bezüglich des Nugent-Scores eingeordnet wurden. Hierbei stehen sich die verschiedenen Gruppengrößen gegenüber: nur in 15 der insgesamt 416 nach Nugent bewerteten Abstriche konnten überhaupt genitale Mykoplasmen nachgewiesen werden. Dementsprechend bestand die Gruppe mit fehlendem Mykoplasmenachweis aus 401 Abstrichen. Um hier genauere Aussagen bezüglich des Zusammenhangs zwischen genitalen Mykoplasmen und dem Vorkommen einer bakteriellen Vaginose treffen zu können, müssen weitere Studien mit einer größeren Anzahl an Abstrichen mit positivem Nachweis von genitalen Mykoplasmen durchgeführt werden.

Ein Problem der zunehmenden Raten an Infektionen mit genitalen Mykoplasmen ist die ebenso ansteigende Zahl an Antibiotika-resistenten Stämmen. Da die Familie der

Mycoplasmataceae keine Zellwand besitzt, sind sie von Natur aus resistent gegen alle β -Laktam-Antibiotika. Die Prävalenz der Makrolidresistenz von *M. genitalium* stieg in den Jahren 2010 bis 2017 von 10,0 % auf 51,4 %. Darüber hinaus sind auch Resistenzen gegen Fluorchinolone bekannt, welche allerdings in den letzten Jahren keine signifikante Zunahme erfahren haben (45). Aufgrund dieser Ergebnisse muss, die in den aktuellen europäischen Leitlinien empfohlene Erstlinientherapie bei *M. genitalium*-Infektion mit Azithromycin in Zukunft eventuell überdacht werden (46).

Die Prävalenz einer akuten Infektion mit *Chlamydia trachomatis* lag im zugrundeliegenden Patientenkollektiv mit 1,26 % unter der vergleichbaren Altersgruppe. Eine 2022 veröffentlichte Studie berichtet von einer Prävalenz von 3,1 % der sexuell aktiven 18 bis 24-jährigen Frauen, 0,9 % bei den 25 bis 29-Jährigen und 1,7 % bei den 30- bis 34-jährigen Frauen (47). Zum Teil lässt sich die leicht erniedrigte Prävalenz des zugrundeliegenden Patientenkollektivs durch die Tatsache erklären, dass die Kinderwunschpatientinnen in festen Partnerschaften leben und somit die Anzahl an verschiedenen Geschlechtspartnern vermutlich geringer ist als in den Vergleichsgruppen der oben genannten Studie.

Eine retrospektive Kohortenstudie, in der über 850 000 Frauen im Alter von 12 bis 25 Jahren untersucht wurden, kam zu dem Ergebnis, dass positiv auf *Chlamydia trachomatis* getestete Frauen ein erhöhtes Risiko für eine entzündliche Beckenerkrankung (PID), Eileiterschwangerschaft und Unfruchtbarkeit aufwiesen (48). Darüber hinaus kam diese Studie zu dem Ergebnis, dass das PID-Risiko bei Frauen mit zwei oder mehr positiven Tests auf *Chlamydia trachomatis* höher war, als bei nur einem positiven Test. Dieser Trend gilt auch für das Risiko einer Eileiterschwangerschaft, wobei sich hier keine statistische Signifikanz zeigte. Das Auftreten von Infertilität war nicht mit der Anzahl an positiven Chlamydien-Nachweisen verbunden.

Die Bedeutung einer Infektion mit *Chlamydia trachomatis* arbeiteten auch Zhang et al. in ihrer retrospektiven Studie auf, die 431 infertile Frauen zwischen 20 und 38 Jahren untersuchten, welche sich einer IVF- oder ICSI-Behandlung unterzogen (49). Frauen, bei denen vor der IVF/ICSI-Therapie eine Infektion mit *Chlamydia trachomatis* diagnostiziert werden konnte, wiesen eine signifikant niedrigere Implantationsrate auf, obwohl die Infektion zum Zeitpunkt des Embryotransfers durch eine antibiotische Behandlung erfolgreich therapiert wurde. Ebenso signifikant höher war die Rate für einen vorzeitigen Blasensprung dieser Gruppe gegenüber der Gruppe, bei denen keine *Chlamydia trachomatis*-Infektion nachgewiesen werden konnte. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand hinsichtlich Abortrate, klinischer Schwangerschaftsrate sowie der Rate für Eileiterschwangerschaften.

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie, die 2208 Patientinnen einschloss, welche sich einer IVF-/ICSI-Therapie unterzogen, wurde der Zusammenhang zwischen zervikaler Ureaplasma urealyticum und/oder Chlamydia-trachomatis-Infektion und dem Outcome der Kinderwunschbehandlung überprüft (50). Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass solche Infektionen zwar Risikofaktoren für eine ektopische Schwangerschaft und tubare Infertilität darstellen, es aber keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Schwangerschafts-, Abort-, Eileiterschwangerschafts- und Frühgeburtsrate und dem Vorliegen einer Infektion mit Ureaplasma urealyticum und/oder Chlamydia trachomatis gab. Zu einem sehr ähnlichen Ergebnis kommt man, wenn man sich die Ergebnisse der Kinderwunschbehandlungen der zugrundeliegenden Arbeit anschaut. Vor 17 der 1390 Kinderwunschbehandlungen dieser Arbeit wurde eine akute Chlamydien-Infektion diagnostiziert. Nur eine dieser 17 Kinderwunschbehandlungen führte schließlich zum Eintreten einer Schwangerschaft, was einer Schwangerschaftsrate von 5,9 % entspricht. Im Gegensatz dazu führten 13,2 % der Kinderwunschbehandlungen, vor denen keine akute Infektion mit Chlamydien diagnostiziert werden konnte, zu einer Schwangerschaft. Diese Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant und deren Aussagekraft muss aufgrund der geringen Anzahl an Kinderwunschbehandlungen bei positivem Chlamydien-Nachweis kritisch hinterfragt werden. Ein Zusammenhang zwischen Eileiterschwangerschaft und dem positiven Chlamydien-Nachweis konnte bei dem Patientinnenkollektiv nicht festgestellt werden. Um eine Aussage über den Zusammenhang zwischen Chlamydien-Nachweis und Outcome der Kinderwunschbehandlung treffen zu können, müssen Studien mit einer größeren Fallzahl an positiv auf Chlamydien getestete Patientinnen durchgeführt werden.

5.3 Störvariablen

5.3.1 BMI

Die Übergewichtsepidemie ist nicht nur ein Problem der Zukunft, sie bestimmt auch heute schon unseren Alltag und somit auch die Medizin. Ein BMI von $>25 \text{ kg/m}^2$ definiert Übergewicht, auch Präadipositas genannt. Darauf folgen ab einem BMI von $>30 \text{ kg/m}^2$ die verschiedenen Adipositas-Grade. Laut dem statistischen Bundesamt waren 2019 47 % aller Frauen in Deutschland übergewichtig (51). In ihrer Metaanalyse verdeutlichten Rittenberg et al. das extreme Ausmaß, welches Übergewicht auf den Erfolg einer IVF-Behandlung haben kann. Bei Frauen mit einem BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ zeigte sich, jeweils auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,0001$, sowohl eine niedrigere klinische Schwangerschaftsrate wie auch eine höhere Fehlgeburtenrate verglichen mit Frauen, die einen BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ aufwiesen. Ebenso war die Lebendgeburtenrate signifikant erniedrigt (52). Eine negative Korrelation zwischen steigendem BMI und abnehmender Fertilität wird bereits in mehreren Studien

beschrieben (53,54). In ihrer retrospektiven, multizentrischen Kohortenstudie fanden Cozzolino et al. eine signifikant höhere Fehlgeburtenrate bei adipösen Frauen im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen, die eine IVF-Behandlung erhielten (55). Allerdings waren in dieser Studie die Implantations- und klinische Schwangerschaftsraten der verschiedenen BMI-Gruppen ähnlich. Trotzdem bestand bei adipösen Frauen eine Tendenz zu schlechteren Ergebnissen. Die positiven Effekte einer Gewichtsabnahme stellten Legro et al. in ihrem Vergleich zweier multizentrischer klinischer Studien dar, in welchem die Schwangerschaftsrate infertiler, übergewichtiger und adipöser Frauen mit PCOS nach verschiedenen Behandlungsansätzen untersucht wurde (56). Es zeigte sich, dass die Ovulationsraten der Frauen, die eine Lebensstilmodifikation mit dem Ergebnis einer Gewichtsreduktion vor Clomifenbehandlung erhielten, signifikant höher war als die derer, die ohne Änderung im Lebensstil sofort mit Clomifen behandelt wurden. Auch die Lebendgeburtenrate war bei den Frauen mit vorheriger Gewichtsabnahme signifikant erhöht. Bereits ein Gewichtsverlust von fünf bis zehn Prozent des Ursprungsgewichts, was bei einer 100 kg schweren Frau 5-10 kg entsprechen würde, verringert die Insulinresistenz, wodurch sich die Androgenspiegel normalisieren, die Ovarfunktion wiederhergestellt wird und sich dadurch die Schwangerschaftsrate steigern lässt (57).

Von den 397 Patientinnen, die zugrundeliegende Arbeit eingeschlossen wurden, hatten 49,6 % einen BMI von mindestens 25 kg/m² und waren damit mindestens übergewichtig. Dieser Prozentsatz liegt somit über dem deutschen Bevölkerungsdurchschnitt von 47 %.

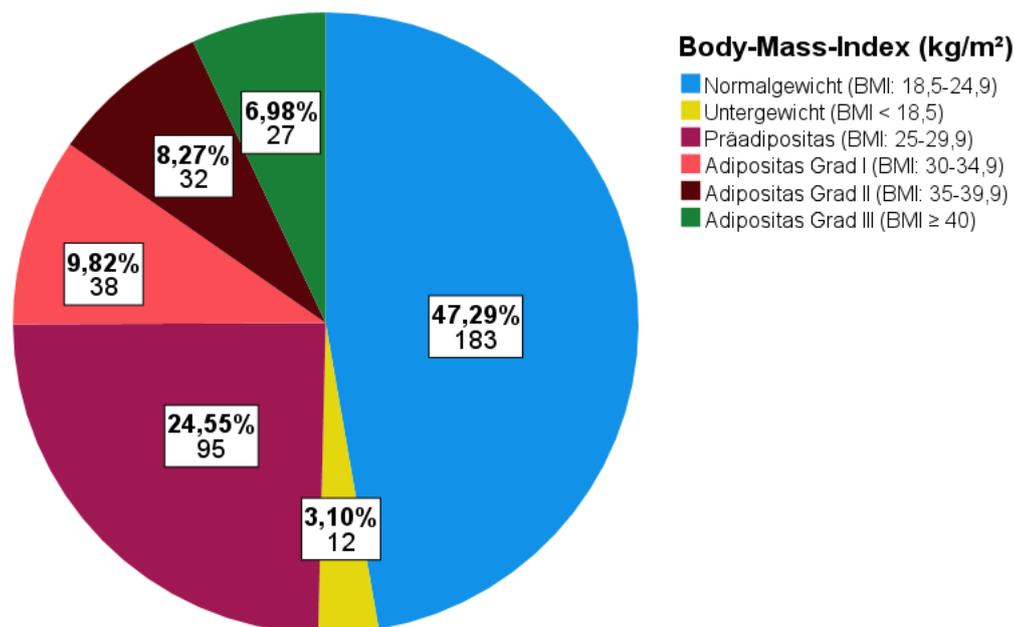


Abbildung 18 Kreisdiagramm: BMI

Überraschend ist jedoch die höhere Schwangerschaftsrate der Patientinnen, die eine Adipositas I. und III. Grades aufwiesen im Vergleich zu den normalgewichtigen Patientinnen.

Wie Tabelle 40 zeigt, waren die Kinderwunschbehandlungen bei Patientinnen mit Adipositas Grad III mit einer Schwangerschaftsrate von 18,5 % am erfolgreichsten. Danach folgten die Kinderwunschbehandlungen an Patientinnen mit Adipositas Grad I, welche eine Schwangerschaftsrate von 15,4 % aufwiesen. Normalgewichtige Patientinnen wurden nach 12,6 % der Kinderwunschbehandlungen schwanger. Die niedrigste Schwangerschaftsrate mit 11,4 % konnte bei untergewichtigen Patientinnen festgestellt werden.

		Schwangerschaft		Gesamt		
		ja	nein			
Adipositas	Grad I	Anzahl	20	110	130	
		% von Adipositas	15,4%	84,6%	100,0%	
	Grad II	Anzahl	17	123	140	
		% von Adipositas	12,1%	87,9%	100,0%	
	Grad III	Anzahl	17	75	92	
		% von Adipositas	18,5%	81,5%	100,0%	
	Normalgewicht	Anzahl	82	569	651	
		% von Adipositas	12,6%	87,4%	100,0%	
	Präadipositas	Anzahl	33	249	282	
		% von Adipositas	11,7%	88,3%	100,0%	
	Untergewicht	Anzahl	5	39	44	
		% von Adipositas	11,4%	88,6%	100,0%	
	Gesamt		Anzahl	174	1165	1339
			% von Adipositas	13,0%	87,0%	100,0%

Tabelle 40 Kreuztabelle: BMI*Schwangerschaftseintritt

Obwohl die untergewichtigen Patientinnen die niedrigste Schwangerschaftsrate aufwiesen, hatten sie, wie in Tabelle 41 dargestellt, mit 9,1 % die dritthöchste Geburtenrate. Darüber lagen, wie auch schon bezüglich der Schwangerschaftsraten, die Patientinnen mit Adipositas Grad I und Grad III mit einer Geburtenrate von 9,6 % und 11 %.

		Geburt		Gesamt	
		ja	nein		
Adipositas	Grad I	Anzahl	12	113	125
		% von Adipositas	9,6%	90,4%	100,0%
	Grad II	Anzahl	8	129	137
		% von Adipositas	5,8%	94,2%	100,0%
	Grad III	Anzahl	10	81	91
		% von Adipositas	11,0%	89,0%	100,0%
	Normalgewicht	Anzahl	36	601	637
		% von Adipositas	5,7%	94,3%	100,0%
	Präadipositas	Anzahl	15	259	274
		% von Adipositas	5,5%	94,5%	100,0%
Untergewicht	Anzahl	4	40	44	
	% von Adipositas	9,1%	90,9%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	85	1223	1308	
	% von Adipositas	6,5%	93,5%	100,0%	

Tabelle 41 Kreuztabelle: BMI * Geburt

Diese Ergebnisse stehen im starken Gegensatz zu den Ergebnissen von Rittenberg et al., der einen niedrigeren Erfolg der IVF-Behandlung bei übergewichtigen Patientinnen feststellen konnte. Erklärbar werden diese Ergebnisse durch die um ein Vielfaches höhere Rate an Endometriose sowohl bei den untergewichtigen Patientinnen als auch bei den Normalgewichtigen, von 27,3 % beziehungsweise 25,5 %. Im Gegensatz dazu stehen Endometriose-Raten von 2,3 % bei Patientinnen mit Adipositas Grad I und 6,5 % bei denen mit Adipositas Grad III. Hier könnte das Vorliegen einer Endometriose also zu den niedrigeren Schwangerschaftsraten der normal- und untergewichtigen Patientinnen geführt haben. Wie genau eine Endometriose zu Schwierigkeiten bei der Implantation des transferierten Embryos und allgemein zu niedrigeren Schwangerschaftsraten führen kann, wird später genauer diskutiert.

5.3.2 Nikotinkonsum

Zigarettenrauchen schadet nicht nur der allgemeinen Gesundheit, sondern führt über verschiedene Mechanismen auch zu einer verminderten Funktion der Fortpflanzungsorgane. Zum einen besitzen die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe, welche im Zigarettenrauch enthalten sind, eine direkt toxische Wirkung, die auch die Ovarien betrifft (58), zum anderen wird die Östrogensekretion verringert. Diese antiöstrogene Wirkung konnte bereits in Tierversuchen durch verschiedene mögliche Mechanismen erklärt werden. Zusammengefasst führt Zigarettenrauchen zu einer verminderten Aromataseaktivität der Granulosazellen und des peripheren Gewebes, wodurch weniger Östradiol zur Verfügung steht. Des Weiteren kommt es über eine Enzyminduktion von CYP1A1 und CYP1A2 zur

Produktion von einer Form der Östrogene, welche eine niedrigere Potenz aufweisen, schneller aus dem Blutkreislauf entfernt werden und zusätzlich den konkurrierenden Stoffwechselweg der 16 α -Hydroxylierung beeinträchtigen (59,60).

Eine mögliche Erklärung für das bereits durch mehrere Studien belegte erhöhte Infertilitätsrisiko von Raucherinnen im Vergleich zu Nichtraucherinnen beziehungsweise deren schlechteres Schwangerschaftsoutcome bei Kinderwunschbehandlung (61–63) könnte eine reduzierte ovarielle Eizellreserve sein, welche vermehrt bei Raucherinnen gefunden wurde. Da bei Raucherinnen, die keine verminderte ovarielle Reserve aufwiesen, die Schwangerschaftsrate gleich hoch wie die der Nichtraucherinnen war, liegt die Vermutung nahe, dass eine reduzierte ovarielle Reserve der Hauptmechanismus der verringerten Fertilität von Raucherinnen sein könnte (64).

Sogar der Erfolg einer IVF-Behandlung wird durch Rauchen negativ beeinflusst. Augood et al. fanden eine OR von 0,66 (95 % KI 0,49-0,88) für die Anzahl an Schwangerschaften pro IVF-Behandlungszyklus bei Raucherinnen im Vergleich zu Nichtraucherinnen(61).

Im Kontrast dazu stehen die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse der norwegischen Mutter-, Vater-, Kind-Kohortenstudie, die prospektiv den Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und Unfruchtbarkeit untersuchte. Hier konnte entgegen den meisten Publikationen kein robuster Zusammenhang zwischen Rauchen und Unfruchtbarkeit gefunden werden (65). Diese Kohortenstudie, welche 28 606 Frauen und 27 096 Männer untersuchte, zeigte beispielsweise auch einen linearen Zusammenhang zwischen Rauchintensität und höherer Wahrscheinlichkeit für Unfruchtbarkeit bei der multivariablen Regression, welcher aber durch Anpassungen an Lebensstil und beruflicher Merkmale abgeschwächt wurde. Dies verdeutlicht den Fehler, allein vom Merkmal des Raucherstatus auf die Wahrscheinlichkeit einer Unfruchtbarkeit zu schließen, ohne mögliche Störvariablen in die Betrachtung mit einzubeziehen. Darüber hinaus war in dieser norwegischen Kohortenstudie in allen analytischen Ansätzen der Rauchstartzeitpunkt nicht mit Unfruchtbarkeit bei Frauen verbunden. Trotzdem konnte ein linearer Zusammenhang zwischen späterem Rauchbeginn und einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit für Unfruchtbarkeit gefunden werden, dieser Zusammenhang war jedoch nahe an der Null-Assoziation. Abschließend fand diese Studie also keinen robusten Beweis für die Wirkung des Rauchens auf die Unfruchtbarkeit. Jedoch darf nicht vergessen werden, dass auch diese Studie aufgrund der Unmöglichkeit, alle Parameter, die den Eintritt einer Schwangerschaft beeinflussen können, zu messen, Schwächen aufweist, welche die Ergebnisse verzerren können.

In einer dänischen Kohortenstudie wurde der Einfluss des Zigarettenrauchens auf das Ergebnis der assistierten Reproduktionsbehandlungen IUI, IVF und ICSI untersucht (66). Diese Studie, die 1708 Frauen einschloss, konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen

den Raucherinnen und den Nichtraucherinnen bezüglich klinischer Schwangerschaftsrate und Lebendgeburtenrate feststellen.

Zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich des Einflusses des Raucherstatus auf den Outcome der Kinderwunschbehandlung kommt man auch bei der Analyse der Studienpopulation dieser Arbeit. Die Schwangerschaftsrate von 15,3 % in der Gruppe der Raucherinnen, ist nicht signifikant höher als die 12,9 % in der Gruppe der Nichtraucherinnen, dennoch sind diese Ergebnisse aufgrund der allgemeinen Annahme der schädlichen Auswirkungen des Rauchens auf den gesamten Organismus, einschließlich der Ovarien, überraschend. Genau wie alle die vorher aufgeführten Studien hat auch die Untersuchung des zugrundeliegenden Patientinnenkollektivs seine Schwächen, bezogen auf den Zusammenhang zwischen Raucherstatus und Schwangerschaftseintritt. Untersucht man das Alter der Patientinnen, so liegt der Mittelwert der Raucherinnen mit 32,52 Jahren leicht unter dem Mittelwert von 33,04 Jahren der Nichtraucherinnen, was mithilfe der Boxplots in Abbildung 19 veranschaulicht wird. Dieses etwas geringere Alter der Raucherinnen stellt beispielsweise einen kleinen Vorteil dieser Gruppe gegenüber den Nichtraucherinnen dar.

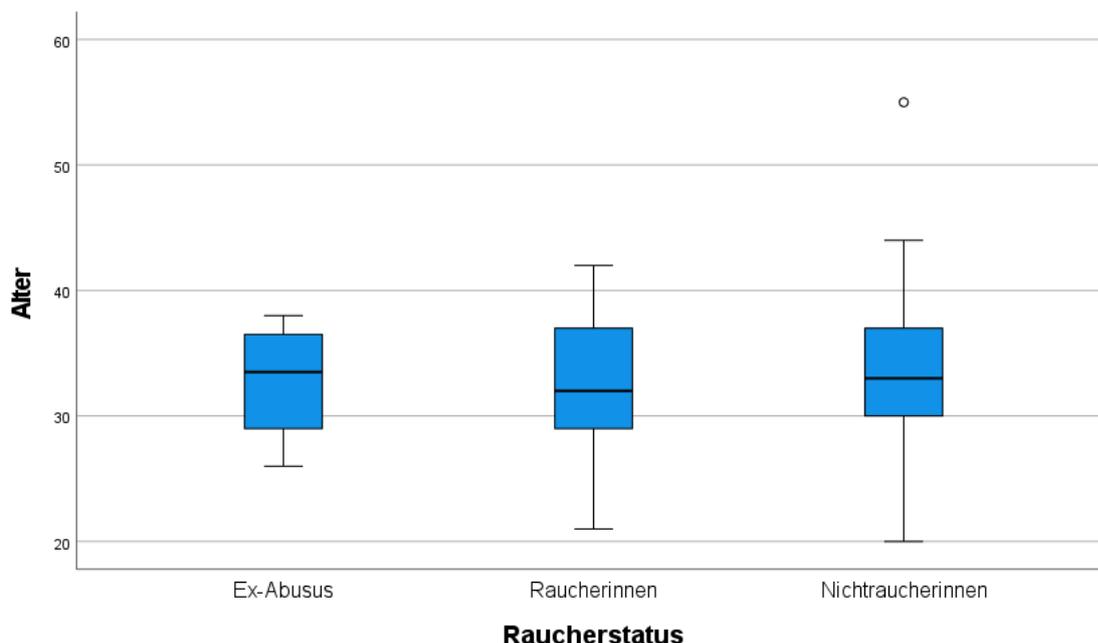


Abbildung 19 Boxplots: Altersverteilung nach Raucherstatus

Der mittlere BMI war mit 28,2 kg/m² bei den Raucherinnen höher als bei den Nichtraucherinnen, welche einen Wert von 26,7 kg/m² aufwiesen. Somit kann der BMI nicht als Erklärung herangezogen werden, wieso Raucherinnen eine höhere Wahrscheinlichkeit für den Eintritt einer Schwangerschaft aufwiesen.

Ein bedeutender Grund für den höheren Schwangerschaftseintritt der Raucherinnen könnte die Tatsache sein, dass in dieser Gruppe das relative Vorhandensein einer Endometriose mit

7,6 % deutlich niedriger ist als in der Gruppe der Nichtraucherinnen, in welcher 20,8 % an einer Endometriose leiden. Da das Vorhandensein einer Endometriose einen hoch signifikanten Einfluss auf den Schwangerschaftseintritt hatte, wie im Ergebnisteil bereits dargestellt, stellt diese Variable die wohl bedeutendste Störvariable beim Zusammenhang von Rauchstatus und Schwangerschaftseintritt dar.

		Endometriose		Gesamt	
		ja	nein		
Rauchen	Ex-Abusus	Anzahl	1	21	22
		% von Rauchen	4,5%	95,5%	100,0%
	ja	Anzahl	13	157	170
		% von Rauchen	7,6%	92,4%	100,0%
	nein	Anzahl	246	938	1184
		% von Rauchen	20,8%	79,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	260	1116	1376
		% von Rauchen	18,9%	81,1%	100,0%

Tabelle 42 Kreuztabelle: Raucherstatus * Endometriose

5.3.3 Endometriose

Mit einer Gesamtprävalenz von 18 % (67) ist die Endometriose eine häufige Erkrankung der Frau. Eine andere Metaanalyse berichtet von einer Endometriose-Prävalenz von nur 10 % bei Frauen im gebärfähigen Alter, jedoch gleichzeitig von einer Prävalenz von 21-47 % bei Frauen mit Subfertilität (68), welcher auch das zugrundeliegende Kollektiv dieser Arbeit angehören würde. Die Endometriose-Prävalenz der Patientinnen dieser Arbeit liegt mit 16,1 % darunter. Allerdings kann man annehmen, dass die tatsächliche Prävalenz höher ist, da eine asymptomatische Endometriose als solche meistens nicht erkannt wird.

Zur Entstehung von Endometriose gibt es viele kursierende Theorien. Die Sampson-Hypothese beschreibt eine retrograde Menstruation, durch welche Endometriumzellen in die Bauchhöhle verschleppt werden und dort durch ihren nach wie vor stattfindenden hormonabhängigen Auf- und Abbau zyklische Beschwerden induzieren. Neben der „Tissue-Injury-and-Repair-Theorie“, nach welcher es zu einer Verschleppung von Zellen des basalen Endometriums kommt, welche durch Mikrotraumen gelöst wurden, existiert noch die Metaplasietheorie. Diese geht von einer Umwandlung von differenziertem Gewebe zunächst in embryonales Gewebe, dem Zölomepithel aus, welches sich daraufhin zu Endometriosezellen differenziert. Treibende Kraft für diesen Prozess ist eine wiederholte Reizung beispielsweise durch Infektionen oder immunologische Störungen.

Unabhängig von der Entstehungstheorie ist bei Endometriose der physiologische Ablauf der Menstruation gestört, wodurch die Bedeutung für die Kinderwunschtherapie verdeutlicht wird.

Unter anderem äußert sich die Krankheit durch veränderte anatomische Bedingungen, wie durch den Befall der Ovarien und Tuben, was beispielsweise über eine verringerte Tubendurchgängigkeit zu einer verringerten Schwangerschaftsrate bei gleichzeitigem höherem Risiko für Eileiterschwangerschaften führen kann. Endometriome, sogenannte „Schokoladenzysten“, zeigen den Befall des Ovars an. Hierbei handelt es sich um mit Blut gefüllte Ovarialzysten, die durch die Endometriose entstanden sind und die Ovulation behindern können, da sie zur Atrophie von ovarialem Gewebe führen können und dieses dadurch in seiner Funktion, der Eizellreifung, stören (69).

Alencar Coelho Neto et al. kamen in ihrer retrospektiven Kohortenstudie, welche die Geburtenrate von Frauen auswertete, die sich einer IVF oder ICSI-Behandlung unterzogen, zu dem Schluss, dass die reduzierte Fertilität bei Endometriose-Patientinnen nicht auf das Vorhandensein einer Endometriose an sich zurückzuführen ist, sondern vielmehr auf das Vorliegen einer reduzierten ovariellen Reserve (70). Diese wurde definiert als ein AFC (antral follicle count) ≤ 6 und war mit 39,8 % deutlich häufiger bei den Frauen mit Endometriose zu finden, verglichen mit 22,7 % der Patientinnen ohne Endometriose. Vergleicht man nun Frauen mit reduzierter ovarieller Reserve mit und ohne Endometriose, so unterscheidet sich die Lebendgeburtenrate nicht signifikant (19,1 % versus 22,5 %).

Ein anderer Marker, um die ovarielle Reserve zu beschreiben, ist das Anti-Müller-Hormon (AMH). In ihrer Metaanalyse verglichen Muzii et al. die AMH-Spiegel von Patientinnen mit nicht operierten Endometriomen mit der Kontrollgruppe ohne Endometriome (71). Sekundär wurde die AMH-Spiegel der Endometriom-Patientinnen mit den Spiegeln von Patientinnen verglichen, welche an gutartigen Ovarialzysten ohne Endometriose litten. Das Ergebnis der Metaanalyse war, dass die ovarielle Reserve, gemessen am AMH-Spiegel, bei Patientinnen, bei denen ovarielle Endometriome diagnostiziert werden konnten, sowohl im Vergleich zu Patientinnen mit gutartigen Ovarialzysten als auch verglichen mit Patientinnen mit physiologischem Ovarialbefund, reduziert war. Gesichert ist, dass sich das Vorhandensein eines ovariellen Endometrioms, wenn auch indirekt über eine erniedrigte ovarielle Reserve, keinesfalls positiv auf die Fertilität auswirkt.

Noch negativer als das Vorliegen eines Endometrioms wirken sich allerdings die Folgen einer operativen Endometriom-Entfernung auf die ovarielle Reserve aus. In ihrer prospektiven Kohortenstudie untersuchten Kovacevic et al. die AMH-Spiegel im Serum bei Patientinnen mit uni- und bilateralen Endometriomen vor der operativen Endometriom-Entfernung sowie 6 und 12 Monate nach Operation (72). Sowohl in der Gruppe der unilateralen als auch in der der bilateralen Endometriome sanken die medianen AMH-Werte nach stattgehabter Operation (3,31 auf 1,43 ng/ml und 2,55 auf 0,98 ng/ml). In der Gruppe der unilateralen Endometriome erholte sich der AMH-Wert nach 12 Monaten wieder minimal

auf 1,72 ng/ml, während in der bilateralen Gruppe der mediane AMH-Spiegel weiter auf 0,89 ng/ml sank.

Neue Studien bringen eine Endometriose mit proinflammatorischen Prozessen in Verbindung. Beispielsweise fanden Kolanska et al. einen erhöhten Spiegel proinflammatorischer Zytokine im Serum und in der Peritonealflüssigkeit bei Frauen mit Endometriose-assoziiierter Unfruchtbarkeit (73). Darüber hinaus fanden sie bei infertilen Endometriose-Patientinnen erhöhte Spiegel an Autoantikörpern, auch wenn keine klinisch diagnostizierte Autoimmunerkrankung vorlag. Diese Ergebnisse unterstreichen die Rolle des deregulierten Immunsystems verbunden mit vermehrten Entzündungsprozessen bei Endometriose-assoziiierter Infertilität. Diese Resultate lassen therapeutisch an die Möglichkeit einer immunmodulatorischen Behandlung denken. Jedoch konnten Kolanska et al. mit ihrer Übersichtsarbeit nur in wenigen unkontrollierten Studien eine erhöhte Schwangerschaftsrate bei Patientinnen mit Endometriose-assoziiierter Infertilität finden, welche mit Steroiden und TNF- α -Antagonisten behandelt wurden. Um auf einen Effekt der Immunmodulation auf die Fertilitätsrate bei Endometriose-Patientinnen schließen zu können, sind weitere Studien erforderlich.

Die Relevanz einer Endometriose-Erkrankung in Hinblick auf diese Arbeit wird durch die mit Endometriose in Verbindung gebrachte niedrigere Schwangerschaftsrate bei IVF-Behandlung verdeutlicht (74). Barnhart et al. zeigten in ihrer Metastudie, dass Endometriose-Patientinnen eine signifikant geringere Schwangerschaftsrate aufwiesen, verglichen mit Patientinnen mit Tubenfaktor (75). Die Schwangerschaftsrate der Endometriose-Patientinnen war nur fast halb so hoch wie die der Frauen mit anderen IVF-Indikationen. Es konnte nicht nur eine niedrigere Befruchtungs- wie auch Implantationsrate bei Endometriose, sondern darüber hinaus auch eine signifikant niedrigere Anzahl an entnommenen Oozyten festgestellt werden. Diese erniedrigte Oozytenanzahl wird auch durch eine aktuelle Kohortenstudie von Metzemaekers et al. bestätigt werden, welche jedoch von einer ähnlichen mittleren Befruchtungsrate bei IVF-Zyklen von Patientinnen mit und ohne Endometriose berichten (76).

Die Ergebnisse dieser Arbeit ähneln den von Barnhart et al., denn im zugrundeliegenden Patientinnenkollektiv war das Nichtvorhandensein einer Endometriose signifikant mit dem Eintritt einer Schwangerschaft assoziiert, wie bereits im Ergebnisteil berichtet wurde.

Mehrere Studien belegen mittlerweile die Assoziation von Endometriose mit Fehlgeburt, Frühgeburt, SGA (small for gestational age) oder anderen geburtshilflichen Komplikationen wie einer Placenta praevia (68,77). Auch diese Arbeit untersuchte den Zusammenhang zwischen Endometriose und dem erfolglosen Schwangerschaftsausgang im Sinne einer Fehlgeburt, einer biochemischen Schwangerschaft oder einer Extrauterin gravidität. Hier

konnte sehr knapp ($p=0,056$) kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Aufgrund dieser nur sehr knapp nicht ausreichenden Assoziation von Endometriose mit erfolglosem Schwangerschaftsausgang in Verbindung mit der aktuellen Literatur, ist dennoch ein in Wirklichkeit existierender Zusammenhang denkbar.

Zhong et al. berichten in ihrer ambispektiven Kohortenstudie nicht nur von einem schlechteren IVF/ICSI-Ergebnis bei Endometriose, sondern darüber hinaus von einer höheren klinischen Schwangerschaftsrate bei Kontrolle der Endometriose-Aktivität beispielsweise durch eine entsprechende Behandlung im Sinne einer operativen Laparoskopie und/oder einer Behandlung mit einem GnRH-Agonisten (78).

Besonders interessant für diese Arbeit ist der Zusammenhang zwischen veränderter vaginaler Mikrobiota und Endometriose, mit welchem sich aktuell immer mehr Arbeiten beschäftigen (79). Dieser Zusammenhang lässt sich mit der durch eine Dysbiose ausgelösten Störung der normalen Immunfunktion erklären. Schreitet diese Immundysregulation zu einem chronischen Entzündungszustand fort, kann dies zur Pathogenese der Endometriose beitragen. Allerdings kann Endometriose wiederum auch zu Veränderungen der Mikrobiota führen, wodurch ein Teufelskreis entsteht. In einer prospektiven Kohortenstudie, welche Vaginal-, Zervix- und Darmmikrobiota von an histologisch gesicherter Endometriose leidenden Frauen, mit denen von gesunden Kontrollpersonen verglichen, konnten Unterschiede auf Gattungsebene der vorhandenen Mikroben festgestellt werden (80). Überraschenderweise wurde in der Gruppe mit Endometriose im Stadium III und IV ein vollständiges Fehlen von *Atopobium* sowohl in den vaginalen als auch in den zervikalen Proben festgestellt. Darüber hinaus war in diesen Endometriosestadien das Vorkommen von unter anderem *Gardnerella*, *Streptococcus*, *Escherichia* und *Ureaplasma* in den zervikalen Proben erhöht. All diese Bakterien enthalten potenziell pathogene Spezies.

Eine dysbiotisch veränderte Vaginalflora kann auch teilweise bei den Endometriosepatientinnen dieser Arbeit festgestellt werden. Relativ gesehen hatten mehr Patientinnen, welche einen auffälligen Abstrich aufwiesen, eine Endometriose verglichen mit den Patientinnen mit einem unauffälligen Abstrichergebnis (21,1 % vs. 17,7 %). Allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant.

Eine ältere Studie untersuchte die Darmflora weiblicher Rhesusaffen mit und ohne Endometriose (81). Hierbei konnten sowohl niedrigere Konzentrationen an Laktobazillen als auch höhere Konzentrationen an gramnegativen Bakterien bei den Affen mit Endometriose nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurde bei den Endometriose-Affen vermehrt Darmentzündungen nachgewiesen. Damit lässt sich vermuten, dass diese Inflammation den Treiber für die Veränderungen im Mikrobiom der Endometriose-Affen darstellte. Allerdings

weist diese Studie weder einen kausalen Zusammenhang nach, noch kann man mit Sicherheit sagen, dass die Endometriose zur Dysbiose geführt hat, oder ob umgekehrt die Dysbiose eine Endometriose induziert hat. Eine Abnahme der Laktobazillen-Konzentration der Vaginalflora bestätigt auch die Studie von Klein et al., welche primär die Verteilung der Mikrobiota von oberem und unterem Reproduktionstrakt bei Endometriosepatientinnen mit einer gesunden Kontrollgruppe verglich (82). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen die Möglichkeit auf, den Nachweis verschiedener Mikrobiota aus Zervixproben als Indikator für das Endometriose-Risiko heranzuziehen.

Ein gehäuftes Fehlen von Laktobazillen in Zusammenhang mit Endometriose kann auch mit der zugrundeliegenden Arbeit bestätigt werden. Bei Patientinnen mit Endometriose konnte statistisch signifikant ($p = 0,021$) häufiger ein Fehlen von Laktobazillen im Vaginalabstrich beobachtet werden.

In einem prospektiven randomisierten Experiment wurden Mäusen intraperitoneal endometriales Gewebe injiziert. Nach 42 Tagen entwickelten diese Mäuse ein verändertes Darmmikrobiom (83). Hier beeinflusste die Endometriose also das Mikrobiom. Eine etwas ältere Studie fand im Menstruationsblut von an Endometriose erkrankten Frauen höhere Konzentrationen von *Escherichia coli* (84). Begründet werden könnte dies durch die unter anderem in der Peritonealflüssigkeit erhöhten Endotoxinkonzentrationen, welche am Entstehungsprozess der Endometriose beteiligt sein könnten. Dadurch würde die Theorie der bakteriellen Kontamination unterstützt, welche besagt, dass die bei Endometriose beobachtete Entzündungsreaktion durch das Vorhandensein von pathogenen Bakterien in der Umgebung des Uterus ausgelöst wird.

Eine weitere mögliche Erklärung dafür, wie die Dysbiose an der Entstehung einer Endometriose beteiligt sein könnte, ist der veränderte Östrogenstoffwechsel. Physiologisch ist Östrogen an der Proliferation der endometrialen Schleimhaut während des Menstruationszyklus beteiligt. Bei Vorhandensein einer Endometriose wird auch das ektopische Endometriumgewebe zur Proliferation stimuliert. Darüber hinaus konnte man eine gesteigerte Expression an Östrogenrezeptor- β in endometriotischen Läsionen feststellen (85). Über diesen Rezeptor wird ein Signalweg in Gang gesetzt, der über eine Hemmung der Apoptose und eine Inflammationsinduktion das Läsionswachstum des Endometrioseherds weiter fördert. Des Weiteren nimmt auch das Darmmikrobiom Einfluss auf den Östrogenhaushalt. Einige dem Darmmikrobiom angehörige Bakterien sind am Östrogenstoffwechsel beteiligt. Beispielsweise besitzen sie die Fähigkeit Östron und Östradiol aus den Östrogenglucuroniden zu reaktivieren (86) und regulieren die Ausscheidung von überschüssigem Östrogen. Somit kann eine Dysbiose des Darmmikrobioms, durch das Hervorrufen eines hyperöstrogenen Zustands, zum Fortschreiten einer Endometriose beitragen.

Geht man nun davon aus, dass eine Dysbiose zur Entstehung und dem Fortschreiten einer Endometriose führen kann, so liegt die Vermutung nahe, dass dies durch die Gabe von Antibiotika bzw. Probiotika behandelt werden kann. Hiermit befassten sich auch Chadchan et al., die in ihrem Tierversuch Mäusen chirurgisch Endometriose induzierten und diese daraufhin mit Breitbandantibiotika oder nur mit Metronidazol behandelten (87). Bei den mit Breitbandantibiotika behandelten Mäusen wurden die endometrischen Läsionen signifikant kleiner als bei der Kontrollgruppe. Hinzukommend konnte eine signifikante Reduktion der Entzündungsreaktion bei diesen Mäusen gemessen werden. Die nur mit Metronidazol behandelten Mäuse wiesen ebenfalls signifikant kleiner gewordene ektopische Läsionen auf. Dies galt jedoch nicht für die Mäuse, die nur mit Neomycin behandelt wurden. Interessant war, dass nach oraler Gabe von Fäkalien von Mäusen mit Endometriose sowohl die endometrischen Läsionen als auch die Entzündung wieder zunahmen. Natürlich sind diese Ergebnisse nur eingeschränkt auf die Endometriose-Behandlung von Frauen zu übertragen, da es sich hier um einen Tierversuch handelte und die Endometriose der Mäuse chirurgisch induziert war. Dennoch wirft der antibiotische Behandlungserfolg dieser Studie die Frage auf, ob auch eine antibiotische Behandlung bei Patientinnen mit Endometriose zu einer Verbesserung der Krankheit und der Symptome führen könnte. Angelehnt an die oben beschriebene verringerte Laktobazillen-Konzentration bei Endometriose-Patientinnen, könnte man auch an eine Probiotika-Therapie zur Endometriose-Behandlung denken. Eine randomisierte Placebo-kontrollierte Pilotstudie, in welcher den Patientinnen acht Wochen lang einmal täglich oral eine Lactobacillus-Kapsel verabreicht wurde, fand eine Reduktion der mittleren Dysmenorrhoe-Intensität nach acht Wochen im Vergleich zur Kontrollgruppe (88). Allerdings war die Wirksamkeit des Laktobazillen-Präparats hinsichtlich Schmerzreduktion nur auf die Zeit der Einnahme beschränkt, da bei Messung der Schmerzintensität nach 12 Wochen kein signifikanter Unterschied der mittleren Schmerzwerte zwischen Probiotika- und Kontrollgruppe mehr bestand. Allerdings untersuchte diese Studie ausschließlich die von den Patientinnen empfundene Symptomatik der Endometriose. Ob endometriotische Läsionen durch diese probiotische Therapie wirklich verringert werden konnten, bleibt unklar. Trotzdem ist diese Studie ein erster Schritt in die Richtung der probiotischen Therapie bei Endometriosepatientinnen und weitere Studien sollten durchgeführt werden, um die Effekte einer solchen Therapie genauer zu untersuchen.

5.4 Behandlung bei Dysbiose

Die Notwendigkeit der Behandlung einer dysbiotisch veränderten endometrialen und vaginalen Flora ergibt sich aus den immer wieder berichteten schlechteren Ergebnissen bezüglich des Schwangerschaftsoutcomes bei Frauen mit Dysbiose. Beispielsweise wurde in einer multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie bei der Auswertung von

Endometriumsflüssigkeiten und -biopsien, welche vor Kinderwunschbehandlungen entnommen wurden, festgestellt, dass bei denjenigen Frauen, bei denen das Ergebnis der Kinderwunschtherapie eine Lebendgeburt war, das Vorhandensein von Laktobazillen negativ mit dysbiotischen Bakterien korreliert war, während eine positive Korrelation zu kommensalen Bakterien bestand (89). Diese Wechselwirkungen in der bakteriellen Gemeinschaft konnten bei Frauen, welche eine biochemische Schwangerschaft oder eine Fehlgeburt erlitten, nicht nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass es bestimmte günstige, aber auch ungünstige Milieus gibt, welche eine erfolgreiche Embryoimplantation fördern oder auch erschweren können. Somit stellt die Wiederherstellung einer Eubiose eine wichtige Säule der Kinderwunschtherapie dar.

Einerseits können Medikamente, wie beispielsweise Antibiotika, einen unerwünschten Nebeneffekt auf das vaginale Mikrobiom haben, gleichzeitig stellt die medikamentöse Behandlung aber auch eine Möglichkeit dar, ein dysbiotisch verändertes Mikrobiom wieder in einen homöostatischen Zustand zu bringen. Nachfolgend wird auf die medikamentösen Behandlungsansätze eingegangen, die beim Patientenkollektiv dieser Arbeit Anwendung gefunden haben.

5.4.1 Antibiotika

Abhängig von den nachgewiesenen Erregern im Vaginalabstrich der Patientinnen kamen Antibiotika mit verschiedenen Wirkspektren zum Einsatz. Beim Nachweis von Mykoplasmen wurde leitliniengerecht meistens Azithromycin, seltener Doxycyclin, eingesetzt (46). Da diese Arbeit sekundär den Einfluss einer adäquaten Behandlung eines pathologischen Abstrichergebnisses auf den Erfolg der Kinderwunschbehandlung untersuchen soll, muss auch der Einfluss der antibiotischen Behandlung betrachtet werden. 23,2 %, was einer absoluten Zahl von 43 Patientinnen entspricht, mit auffälligem Abstrichergebnis, erhielten eine Antibiotikatherapie. Die Schwangerschaftsrate nach durchgeführter antibiotischer Behandlung war mit 14 % doppelt so hoch wie die Schwangerschaftsrate der Patientinnen mit auffälligem Abstrich, welche nicht antibiotisch behandelt wurden, die bei 7 % lag. Darüber hinaus lag diese Schwangerschaftsrate nach antibiotischer Therapie auch über der allgemeinen Schwangerschaftsrate bei auffälligem Abstrichergebnis von 8,6 % und auch über der allgemeinen Schwangerschaftsrate der einzelnen Kinderwunschbehandlungen des gesamten Patientinnenkollektivs, welche 13,1 % betrug. Trotz fehlender statistischer Signifikanz dieser Ergebnisse, lässt sich ein Trend erkennen. Diese Zahlen deuten auf einen positiven Effekt einer antibiotischen Therapie beim Nachweis dysbiotischer Mikrobiota auf die Schwangerschaftsrate hin. Daher muss sich gefragt werden, wieso nur bei circa einem Viertel der Kinderwunschbehandlungen mit auffälligem Abstrich eine antibiotische Behandlung begonnen wurde. Eine Erklärung hierfür ist die Tatsache, dass ein Abstrich auch

als auffällig klassifiziert wurde, wenn die einzige Pathologie in dem Fehlen von Laktobazillen bestand. Die adäquate Therapieform hierfür wäre nicht die antibiotische Behandlung, sondern vielmehr die Verabreichung von Probiotika. Dennoch ist davon auszugehen, dass nicht alle Abstriche, welche hätten antibiotisch behandelt werden können, auch tatsächlich eine solche Behandlung erfahren haben, was unter anderem an fehlenden Leitlinien zur Behandlung vaginaler Dysbiosen liegt. Diese Tatsache verdeutlicht die Wichtigkeit der Durchführung von Studien, welche den Effekt antibiotischer Therapien auf die Zusammensetzung der vaginalen Mikroorganismen und deren Auswirkungen, wie beispielsweise auf den Erfolg von Kinderwunschbehandlungen, untersuchen.

Noch deutlicher unterschieden sich die Schwangerschaftsraten mit und ohne antibiotische Behandlung in der Gruppe der intermediären Abstriche. Hier lag die Schwangerschaftsrate nach antibiotischer Therapie bei 60 %, was allerdings einer absoluten Zahl von nur drei Patientinnen entspricht. Mit 14,6 %, einer absoluten Zahl von 32 Patientinnen, lag die Schwangerschaftsrate in der intermediären Abstrichgruppe ohne Antibiotika-Gabe deutlich darunter. Jedoch muss hierbei unbedingt die geringe Anzahl an Patientinnen in den jeweiligen Gruppen beachtet werden. Durch diese geringe Gruppengröße können keine allgemeingültigen Aussagen gemacht werden und es sind an dieser Stelle weitere Studien notwendig, um eindeutigere Ergebnisse zu generieren.

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass trotz der Einstufung des Abstrichergebnisses als „unauffällig“ vor 3,4 % der Kinderwunschbehandlungen mit diesem Abstrichergebnis eine Antibiotika-Gabe erfolgte. Dass diese Antibiotika-Gabe keinen Nutzen für den Erfolg der Kinderwunschbehandlung haben kann, wird durch die geringere Schwangerschaftsrate der Kinderwunschbehandlungen, die auf ein unauffälliges Abstrichergebnis folgten und antibiotisch behandelt wurden, von 9,1 % im Vergleich zu 13,5 % der Kinderwunschbehandlungen ohne antibiotische Behandlung unterstrichen. Beispiele für die antibiotische Behandlung eines als „unauffällig“ eingestuftes Abstrichergebnis waren die Metronidazol-Behandlung nach einmaligem zahlreichem Nachweis von *E.coli*, nach vereinzelt Nachweis von gramnegativen Stäbchen oder nach zahlreichem Nachweis von *Streptokokkus agalactiae*. Die Verordnung einer Clindamycin-haltigen Creme konnte in einigen Fällen beim Nachweis von *Streptokokkus agalactiae* (vereinzelt, zahlreich, massenhaft) festgestellt werden (90). Auch Ampicillin, Flucloxacillin und Ciprofloxacin kamen in der Gruppe der unauffälligen Abstrichergebnisse zum Einsatz. Aus diesen Antibiotika-Gaben lässt sich die Notwendigkeit einer Leitlinie ableiten, die eine vaginale Dysbiose genau definiert und deren Behandlung festlegt.

Während der Nachweis einer einzigen, nicht zur physiologischen Vaginalflora gehörenden Spezies, eine Antibiotikatherapie meist nicht rechtfertigt, ist eine solche Therapie bei einigen Krankheitsbildern in jeden Fall indiziert. Eine weit verbreitete Pathologie bei Frauen mit

ungeklärter Unfruchtbarkeit ist die chronische Endometritis (CE). Cicinelli et al. fanden dieses Krankheitsbild, welches sie durch die histologische und kulturelle Untersuchung von Endometriumproben sicherten, in ihrer retrospektiven Studie bei 56,8 % der Patientinnen mit ungeklärter Unfruchtbarkeit (91). Die Diagnose einer chronischen Endometritis wurde hier nach der Quantität der Plasmazellen nach CD 138-Färbung gestellt. Die Patientinnen erhielten im Anschluss an die Diagnose eine antibiotische Therapie, die an das jeweils nachgewiesene Erregerspektrum angepasst war. Die Antibiotika-Gabe führte zu einer höheren Schwangerschaftsrate und Lebendgeburtenrate, verglichen mit Frauen mit bestehender chronischer Endometritis und auch mit den Frauen ohne eine solche Diagnose. Diese Studie wirft die Frage auf, wie hoch die Prävalenz einer nicht-diagnostizierten chronischen Endometritis, welche einen völlig asymptomatischen Verlauf aufweisen kann, im Patientenkollektiv dieser Arbeit ist. Es wäre eine Möglichkeit, dass die höhere Schwangerschaftsrate bei intermediären Abstrichergebnissen mit anschließender antibiotischer Behandlung aus der zufälligen adäquaten Behandlung einer chronischen Endometritis resultiert.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die 2023 veröffentlichte Studie von Kitaya et al., welche die Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen Endometriose und chronischer Endometritis untersuchte und eine antibiotische Behandlungsstrategie der Krankheitsbilder diskutiert (92). Diese Studie nennt beispielsweise die gemeinsamen immunologischen, entzündlichen und infektiösen Aspekte von CE und Endometriose. Zur Behandlung der CE ist die Antibiotikatherapie längst etabliert und auch Kitaya et al. weisen in ihrer Studie auf die Zusammenhänge zwischen Antibiotikabehandlung und einer verbesserten Lebendgeburtenrate nach Embryotransfer bei infertilen Frauen hin. Somit liefert diese Studie, in Anbetracht der erörterten Gemeinsamkeiten zwischen Endometriose und CE, auch Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit einer antibiotischen Therapie bei Endometriose.

Untersucht man nun die mögliche Genese einer Endometritis genauer, so liefert die Kohortenstudie von Cela et al. entscheidende neue Erkenntnisse, die dem Zusammenhang endometrialer Mikrobiota, Entzündungsreaktion und IVF-Ergebnisse aufzeigt (5). Je nach Anzahl der vorhandenen Laktobazillen erfolgte eine Einteilung in eine Eubiose- (>90 % Laktobazillenanteil) und eine Dysbiose-Gruppe (<90 % Laktobazillenanteil). Die Dysbiose-Gruppe enthielt drei Frauen mit vollständigem Fehlen von Laktobazillen. Die am häufigsten nachgewiesenen Pathogene gehörten den Streptococcus- und Gardnerella-Spezies an. In der Dysbiosegruppe wurde ein signifikant höherer Anteil an Entzündungsmarkern, bei signifikant niedrigerem Spiegel an entzündungshemmenden Faktoren im Vergleich zu Frauen mit Eubiose nachgewiesen. Darüber hinaus wurde in der Eubiose-Gruppe eine umgekehrte Proportionalität zwischen der Anzahl an qualitativ hochwertigen Embryonen und der Konzentration des proinflammatorischen Zytokins IL-6 festgestellt, wodurch der negative

Einfluss einer entzündlichen endometrialen Umgebung auf das Outcome einer IVF-Behandlung bestätigt wird. Neben der niedrigeren Konzentration entzündungsfördernder Interleukine, korrelierte eine hohe Laktobazillen-Anzahl auch mit einer höheren Konzentration entzündungshemmenden IL-10. Schließlich untersuchten Cela et al. in ihrer Studie auch noch den Einfluss einer Behandlung mit Antibiotika und probiotischer Supplementierung bei erregerbedingter Dysbiose. Fünf Patientinnen wurden nach dieser Dysbiosebehandlung durch IVF-Behandlung schwanger. Somit wurde die Dysbiose in diesen Fällen als Ursache der Infertilität identifiziert. Natürlich reicht dieses Ergebnis allein aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen nicht aus, um von einem gesicherten Effekt der Antibiotikatherapie auf den IVF-Erfolg zu sprechen. In Zusammenschau mit weiteren Studienergebnissen muss aber das Potenzial einer antibiotischen Behandlung bei Dysbiose zur Verbesserung der IVF-Ergebnisse anerkannt werden.

Diese Studie konnte also eine endometriale Dysbiose als Ursache für eine anhaltende entzündliche Veränderungen des Endometriums hervorheben und zeigen, dass Laktobazillen-dominante Mikrobiota entscheidend für die Aufrechterhaltung einer physiologischen intrauterinen Umgebung sind. Diese entzündlichen Prozesse, ähnlich den Prozessen bei Endometriose (92) und beeinflussen durch die Herstellung eines ungünstigen Milieus die Embryoimplantation. Dies äußert sich im Rahmen der Kinderwunschtherapie in statistisch signifikanten niedrigeren Schwangerschafts- sowie Lebendgeburtenraten, was Vitagliano et al. in ihrer Metaanalyse bestätigen konnten(93). Darüber hinaus kam diese Metaanalyse zu dem Ergebnis, dass eine Heilung der chronischen Endometritis durch eine Antibiotikatherapie das Outcome der Kinderwunschbehandlung wieder verbessern konnte. Das IVF-Ergebnis zwischen Frauen ohne CE und denen mit geheilter CE war vergleichbar.

Durch eine prophylaktische Antibiotikagabe bei subfertilen Patientinnen, die sich in einer IVF-Behandlung unterzogen, konnte kein besseres Ergebnis der Kinderwunschbehandlung erzielt werden (94). Eine Gruppe, bestehend aus 12 Probandinnen, erhielt Azithromycin oral in einer Einmaldosis von einem Gramm am Tag des Beginns ihrer Gonadotropinbehandlung zur ovariellen Stimulation im Rahmen der IVF. Die Kontrollgruppe, bestehend aus 14 Probandinnen, erhielt diese prophylaktische Antibiotikagabe nicht. Im Verlauf der Behandlung wurden insgesamt drei Proben, nämlich zu Behandlungsbeginn, bei Eizellgewinnung und bei Embryotransfer abgenommen, wobei zu keinem der drei Zeitpunkte spezifische mikrobielle Zusammensetzungen mit der Azithromycin-Behandlung oder einer eingetretenen Schwangerschaft in Verbindung gebracht werden konnten. Azithromycin hatte also weder einen Einfluss auf die alpha-Diversität, womit die effektive Anzahl an Spezies gemeint ist, noch auf die Stabilität der mikrobiellen Zusammensetzung. Dennoch lag zum Zeitpunkt des Embryotransfers in der Azithromycin-Gruppe ein höherer Anteil an Laktobazillen, bei geringerer Bakterienlast vor, auch wenn diese Ergebnisse keine

Signifikanz aufwiesen. Auffällig war auch, dass bei nicht schwanger gewordenen Frauen der Laktobazillen-Anteil niedriger war und die Variabilität der mikrobiellen Zusammensetzung größer war. Letztendlich kam diese Studie also, wie einige der bereits genannten Studien, zu dem Ergebnis, dass eine bestimmte vaginale bakterielle Zusammensetzung zwar mit dem Eintreten einer Schwangerschaft verbunden ist, eine prophylaktische Azithromycin-Gabe auf diese bakterielle Gemeinschaft aber keine signifikante Auswirkung hatte. Vergleichen könnte man diese Studie mit der Gruppe der unauffälligen Abstrichergebnisse der zugrundeliegenden Arbeit, welche antibiotisch behandelt wurden, da man angesichts der Unauffälligkeit des Vaginalabstrichs die antibiotische Behandlung als prophylaktisch ansehen könnte. Wie oben erwähnt, konnte durch die Antibiotikagabe bei unauffälligem Abstrichergebnis keine verbesserte Schwangerschaftsrate erzielt werden. Dies unterstützt das Ergebnis der Studie, bei welcher durch prophylaktische Azithromycin-Gabe ebenfalls kein besseres Ergebnis der Kinderwunschbehandlung erzielt werden konnte.

Insgesamt zeigt die aktuelle Studienlage einen signifikant positiven Effekt einer antibiotischen Therapie bei Vorliegen einer Dysbiose. Auch die zugrundeliegende Arbeit kommt zu dem Ergebnis, dass die antibiotische Behandlung intermediärer und auffälliger Abstrichergebnisse mit höheren Schwangerschaftsraten einherging, auch wenn die Effekte in dieser Arbeit statistisch nicht signifikant waren. Wichtig für die Zukunft ist die genauere Definition einer Dysbiose, da die Antibiotikabehandlungen bei unauffälligem Abstrichergebnis zeigen, dass hier bei Nachweis von bestimmten Mikroorganismen, welche bei alleinigem Vorliegen keine Pathogenität besitzen, Unklarheit bezüglich einer adäquaten Therapie herrscht. Dadurch kommt es zur Antibiotikagaben, die nicht indiziert sind. Dies könnte durch einheitliche Leitlinien vermieden werden und die Patientinnen dadurch vor möglichen negativen Auswirkungen dieser Therapie geschützt werden.

5.4.2 Fluomizin

Dequaliniumchlorid (DQC), der Wirkstoff des unter dem Medikamentennamen bekannten Fluomizin®, gilt als Antiseptikum und besitzt dadurch auch eine antimykotische Wirkung. Seine antibakterielle Wirkung entfaltet es über die Zerstörung der Zellmembran und die Inaktivierung verschiedener Enzyme von grampositiven Bakterien. Aufgrund seines breiten Spektrums kann es gegen mehrere Vaginalpathogene eingesetzt werden. Wegen seiner Wirksamkeit gegen *Gardnerella vaginalis* und *Atopobium vaginae* wird es auch zur Behandlung der bakteriellen Vaginose eingesetzt (95) und wird auch in einer internationalen Leitlinie als alternative Behandlung für BV aufgeführt (96). 2021 untersuchten Gaspar et al. in vitro die Auswirkung der tertiären Ammoniumverbindung Dequaliniumchlorid auf *Gardnerella* spp.. Genauer gesagt, ging es um die Wirkung auf die Stoffwechselaktivität des von diesem Bakterium gebildeten Biofilms und dessen Biomasse (97). Diese Studie bestätigt

die Rolle des Dequaliniumchlorids als Antibiofilmmittel in der Behandlung der mit bakterieller Vaginose assoziierten Biofilme.

Eine multizentrische, einfach verblindete, randomisierte Studie verglich die Wirksamkeit einer Behandlung mit Clindamycin-Vaginalcreme mit der einer Fluomizin®-Behandlung (98). Primärer Endpunkt war die klinische Heilung nach den Amsel-Kriterien. Die Behandlung mit DQC hatte die gleiche Wirksamkeit wie die mit Clindamycin-Creme. Darüber hinaus wurde bei den mit DQC behandelten Frauen weniger häufig eine vulvovaginale Candidose beobachtet. Dieser Effekt ist auf die gleichzeitige antimykotische Wirkung von DQC zurückzuführen, was ein unbestreitbarer Vorteil dieser Behandlungsmethode ist. Ein weiterer Vorteil des Dequaliniumchlorids gegenüber Antibiotika ist die fehlende Resistenzentwicklung, die ein zunehmendes Problem im klinischen Alltag darstellt. Die multiple Wirkungsweise von Dequaliniumchlorid macht eine Resistenzentwicklung unwahrscheinlich. Aufgrund der geringen Absorption bei vaginaler Anwendung ist die systemische Exposition gering und das Auftreten systemischer Nebenwirkungen extrem selten.

Bislang fehlen Studien, die das Ergebnis des Einsatzes eines DQC-Präparats auf die Kinderwunschbehandlung prüfen. Betreffend den Kinderwunschbehandlungen dieser Arbeit, wurde vor insgesamt 62, was einer relativen Häufigkeit von 4,5 % entspricht, eine Behandlung mit Fluomizin dokumentiert. Vor 23 dieser Kinderwunschbehandlungen, denen eine Fluomizin-Gabe vorausging, war der Vaginalabstrich auffällig. Dazu gehörten folgende mikrobiologische Abstrichergebnisse:

- Nachweis von *Trichomonas vaginalis* (PCR), bei fehlendem Laktobazillen-Nachweis mit massenhaftem Nachweis von *Streptokokkus agalactiae*
- Nachweis von *E.coli* und *Klebsiella pneumoniae* bei fehlendem Laktobazillen-Nachweis
- Nachweis von massenhaft gramnegativen Stäbchen bei fehlendem Laktobazillen-Nachweis
- Nachweis von *Ureaplasma parvum* mit vereinzelt Nachweis von *Staphylokokkus aureus*

Wie sich hieraus erkennen lässt, bestand die Pathogenität des Abstrichergebnisses meistens im Fehlen der physiologisch vorkommenden Laktobazillen. Diese Abstriche wurden nicht allein mit Fluomizin®, sondern zusätzlich mit einer probiotisch wirksamen Substanz behandelt. Durch diese duale Therapie lässt sich bei auffälligem Abstrichergebnis der alleinige Einfluss der Fluomizin®-Therapie auf das Ergebnis der Kinderwunschbehandlung nicht prüfen, da nicht eindeutig gesagt werden kann, ob ein Effekt der Fluomizin®-Therapie oder der gleichzeitig durchgeführten probiotischen Therapie zuzuschreiben ist.

Bei 14 Kinderwunschbehandlungen wurde der vorher durchgeführte Abstrich als intermediär eingestuft. Beispiele hierfür waren:

- massenhafter Nachweis von *E. coli* bei zahlreichem Nachweis von *Candida albicans* mit /bzw. ohne *Streptokokkus agalactiae*
- massenhafter Nachweis gramnegativer Mischflora mit massenhaftem Nachweis von *Streptokokkus agalactiae*
- zahlreicher Nachweis gramnegativer Stäbchen mit massenhaftem Nachweis von Hefen
- massenhafter Nachweis von gramnegativen Stäbchen mit vereinzeltem Nachweis von *Streptokokkus agalactiae*
- zahlreicher Nachweis von *E. coli* mit vereinzeltem Nachweis koagulasenegativer Staphylokokken mit massenhaftem Nachweis von Hefen
- massenhafter Nachweis von *E. coli* mit Nachweis von Hefen

Vermutlich kam Fluomizin® in einigen dieser Fälle aufgrund seiner gleichzeitig antimykotischen Wirksamkeit zum Einsatz. Lediglich eine einzige (7,1 %) der 14 Kinderwunschbehandlungen bei intermediärem Abstrich, vor welchen eine Fluomizingabe stattfand, führte zum Eintreten einer Schwangerschaft. Im Gegensatz dazu kam es bei 34 (16,2 %) der Kinderwunschbehandlungen mit intermediärem Ergebnis, welche nicht mit Fluomizin behandelt wurden zu einem Schwangerschaftseintritt. Somit konnte in der Gruppe der intermediären Abstrichergebnisse kein positiver Effekt der Fluomizin®-Behandlung auf den Erfolg der Kinderwunschtherapie festgestellt werden.

Vor 25 Kinderwunschbehandlungen fand eine Fluomizingabe statt, obwohl der Abstrich eigentlich als unauffällig eingestuft wurde. Beispiele für unauffällige Abstriche waren bei den Patientinnen dieser Arbeit:

- einzelner bzw. zahlreicher Nachweis von *Streptokokkus agalactiae*
- einzelner bzw. zahlreicher Nachweis gramnegativer Stäbchen
- einzelner bzw. zahlreicher Nachweis von *E. coli*
- einzelner Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*
- einzelner Nachweis von *Klebsiella pneumoniae*
- einzelner Nachweis von *Staphylokokkus haemolyticus*
- einzelner Nachweis von *Staphylokokkus lugdunensis*
- einzelner Nachweis von *Staphylokokkus aureus*

Nur bei unauffälligem Abstrich konnte eine leicht höhere Schwangerschaftsrate der Fluomizin-Gruppe im Vergleich zu den Kinderwunschbehandlungen ohne Fluomizingabe beobachtet werden (16 % vs. 13,3 %). Jedoch weisen all die Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs einer Fluomizin-Behandlung und der Schwangerschaftsrate keine statistischen Signifikanzen auf.

Zusammenfassend konnte kein positiver Effekt durch die Therapie mit Fluomizin® auf das Ergebnis der Kinderwunschbehandlung bei den Patientinnen dieser Arbeit festgestellt werden. Allerdings bedeutet dies nicht, dass eine derartige Therapie nicht indiziert gewesen wäre, da die Studienlage die Wirksamkeit von DQC bei Formen von vaginaler Dysbiose, wie beispielsweise der BV, eindeutig belegt.

5.4.3 Probiotika

Eine weitere Möglichkeit zur Behandlung einer Dysbiose der Vaginalflora besteht in der Verabreichung von Probiotika. Diese Laktobazillen-haltigen Präparate wirken antioxidativ, immunmodulativ und hemmen darüber hinaus die Biofilmbildung pathogener Mikroorganismen(99). Hierbei gibt es die Möglichkeit der oralen oder auch der vaginalen Verabreichung. Die probiotische Behandlung der Patientinnen der Kinderwunschambulanz am UKS wurde mittels eines Vaginalzäpfchens, welches *Lactobacillus acidophilus* enthält (Vagiflor®), durchgeführt.

Die Möglichkeit, mithilfe einer probiotischen Behandlung Einfluss auf die vaginalen Mikrobiota zu nehmen, gerät, unter anderem aufgrund der immer bedeutsamer werdenden Problematik der Antibiotika-Resistenzen, immer mehr in den Fokus der Wissenschaft.

In ihrer Metaanalyse untersuchten López-Moreno et al. die Wirksamkeit vaginaler Probiotika bei Dysbiose (100). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass mithilfe vaginaler Probiotika die relative Häufigkeit unphysiologischer Mikrobiota abnahm, während ein Zuwachs der verschiedenen *Lactobacillus*-Arten nachgewiesen werden konnte. Die Tatsache, dass unerwünschte Schwangerschaftsausgänge mit einem verminderten Vorkommen von Laktobazillen einhergehen (3,5,6,23,24,35), verdeutlicht die Relevanz einer Probiotika-Therapie bei Dysbiose im Rahmen einer Kinderwunschtherapie. Entscheidend für eine Probiotika-Therapie ist die Frage, ob eine kurzzeitige Verabreichung solcher Präparate auch längerfristig zu einer Kolonisierung und Persistenz von Laktobazillen in der Vagina führt. Damit beschäftigten sich Tomusiak et al. in ihrer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie(101). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass ein vaginales Probiotikum sowohl zu einer signifikanten Abnahme des Nugent-Scores und des vaginalen pH-Werts führte als auch zu einer signifikanten Zunahme der Häufigkeit von Laktobazillen. Diesen positiven Effekt auf das dysbiotisch veränderte vaginale Milieu bei

bakterieller Vaginose bestätigten auch Chee et al. in ihrer Übersichtsarbeit, in welcher sie die Sinnhaftigkeit eines präventiven Einsatzes von Laktobazillen-Derivaten herausarbeiteten (102). Sie berichteten sowohl von einer verringerten Rezidivrate von Genitalinfektionen wie beispielsweise der BV als auch von der Vorbeugung vaginal erworbener Infektionen durch den Einsatz von Probiotika, was über die Wiederherstellung physiologischer Mikrobiota und deren Anti-Biofilm-Fähigkeit vermittelt wird. Dieser Erfolg durch probiotische Behandlung lässt an der aktuellen Metronidazol-Therapie als Frontlinientherapie der bakteriellen Vaginose zweifeln.

Diese neueren Studienergebnisse zur Wirksamkeit von Probiotika bei BV verdeutlichen die Notwendigkeit einer Überarbeitung der aktuellen europäischen Leitlinien zur Therapie sexuell übertragbarer Infektionen, in denen von keiner ausreichenden Beweislage einer probiotischen Therapie bei BV gesprochen wird (96). Auch in den AWMF-Leitlinien zur Therapie sexuell übertragbarer Infektionen findet die probiotische Behandlung bei BV noch keine Erwähnung (103).

In ihrer prospektiven Kohortenstudie untersuchten Kadogami et al. die endometrialen Mikrobiota bei Patientinnen mit wiederholtem Implantationsversagen und die Behandlungsstrategien für die Patientinnen, bei denen die Mikrobiota nicht Laktobazillen-dominant (NLD) war (104). Die NLD-Patientinnen wurden mit oralen oder vaginalen Probiotika, oralen Präbiotika und Antibiotika in verschiedensten Kombinationen behandelt. Vor Behandlung war bei 44,9 % der Patientinnen ein nicht Laktobazillen-dominantes Mikrobiom nachgewiesen worden. Eine signifikante Verbesserung dieses Zustands konnte durch die Behandlung mit probiotischem Vaginalzäpfchen in Kombination mit einem Antibiotikum festgestellt werden. Die Heilungsrate durch diese Therapie betrug 78,6 %. Jedoch untersuchte diese Studie nicht den Effekt der Herstellung einer Eubiose auf die Schwangerschaftsrate.

Neben der Verwendung zur Bekämpfung anderer Bakterienstämme können Laktobazillen sogar bei Candida-Besiedlung eingesetzt werden. Laktobazillen besitzen die Fähigkeit die Hyphenmorphogenese zu hemmen, welche die Virulenz von *Candida albicans* bestimmt (105). Jedoch unterschieden sich die verschiedenen Laktobazillus-Arten in ihrer Aktivität die Bildung von Candida-Hyphen zu hemmen. Am wirksamsten waren *L. rhamnosus*, *L. casei* und *L. paracasei*.

Im Gegensatz zu dem gerade diskutierten Potential der probiotischen Behandlung konnten Jepsen et al. in ihrer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie keine Wirksamkeit eines probiotischen Präparats bezüglich der Verbesserung eines ungünstigen Mikrobiota-Profiles nachweisen (106). Die Studie untersuchte ungünstige vaginale Mikrobiota von Patientinnen vor einer Kinderwunschbehandlung, die mit einem Probiotikum, bestehend

aus *L. gasseri* und *L. rhamnosus*, behandelt wurden. Die Vaginalabstriche der 74 Probandinnen wurden anhand der von Koedoder et al. definierten Mikrobiomprofile (21) in Gruppen mit „niedrigem“ Profil und „mittlerem“ Profil eingeteilt. Diese beiden Profile hatten laut Koedoder et al. schlechte oder suboptimale Chancen auf eine Schwangerschaft nach einer IVF-Behandlung. Entscheidend für die Zuordnung zu einem „niedrigen“ Profil war der Nachweis von <20 % Laktobazillen, eine relative Belastung mit >35 % *L. jensenii* und das Vorhandensein von *Gardnerella vaginalis* oder Proteobakterien > 28 % der Gesamtbakterien. War keines dieser Kriterien erfüllt, wurde die Probe anhand des Vorliegens von *L. crispatus* bewertet. Bei einer relativen Häufigkeit von *L. crispatus* ≥ 60 %, war die Einteilung in das „mittlere“ Profil gegeben. Als primärer Endpunkt wurde in dieser Studie die Verbesserung des Mikrobiota-Profiles definiert. Die erste Probeentnahme fand zum Zeitpunkt der Erstvorstellung statt, daraufhin folgte die Randomisierung und die Probandinnen nahmen 10 Tage lang jeden Abend eine Vaginalkapsel ein, beginnend am Tag nach Ende der Menstruationsblutung. Der zweite Vaginalabstrich wurde im gleichen Zyklus entnommen. Die dritte Probe dann im darauffolgenden Zyklus. Während des Studienzeitraums wurden die Probandinnen gebeten, sich keiner Kinderwunschbehandlung zu unterziehen, um den Einfluss einer hormonellen Wirkung auf die vaginalen Mikrobiota zu vermeiden. Zwischen der Probiotika-Gruppe und der Placebo-Gruppe konnte kein Unterschied bezüglich einer Verbesserung des Mikrobiota-Profiles gefunden werden. Im Gegenteil konnte sogar in der Placebo-Gruppe relativ gesehen eine höhere Verbesserungsrate festgestellt werden (40 % bzw. 33,3 % Verbesserung in der Placebo Gruppe vs. 28,9 % bzw. 30,6 % in der Probiotika-Gruppe, zum Zeitpunkt zweiten bzw. dritten Probeentnahme). Darüber hinaus kam es zu fünf Spontanschwangerschaften während des Studienzeitraums. Davon waren vier der Probandinnen in der Placebo-Gruppe, während eine das Probiotikum erhielt. Insgesamt zeigte diese Studie, wie hochdynamisch sich vaginale Mikrobiota verändern können, auch unabhängig von der Gabe von Probiotika. Dadurch wird die Notwendigkeit der Behandlung ungünstiger Profile in Frage gestellt. Allerdings dürfen die Einschränkungen dieser Studie nicht vergessen werden: Es wurde nur ein einziges Probiotikum mit einer speziellen Zusammensetzung untersucht. Daher kann nicht von einer Unwirksamkeit von Probiotika allgemein gesprochen werden. Darüber hinaus bedingt die Anzahl von 74 Probandinnen, welche überwiegend kaukasischen Ursprungs waren, eine Limitierung bezüglich der Übertragung dieser Studienergebnisse auf die Grundgesamtheit. Zusätzlich war in der Probiotika-Gruppe der Anteil an idiopathischer Infertilität geringer und der Anteil an männlicher Infertilität, welche nicht durch Probiotika verbessert werden kann, höher als in der Placebo-Gruppe.

Für die Optimierung der Kinderwunschbehandlung ist es nicht nur wichtig zu wissen, ob durch die probiotische Behandlung eine Eubiose wiederhergestellt werden kann. Vielmehr ist

es entscheidend, ob dadurch auch höhere Schwangerschaftsraten erzielt werden können. Die aktuelle Studienlage der Bedeutung der Laktobazillen für einen Schwangerschaftseintritt bei Kinderwunschbehandlung ist eindeutig, was bereits hinreichend diskutiert wurde. Daher liegt der Gedanke nahe, dass sich die Verabreichung Laktobazillen-haltiger Präparate in Form von Probiotika, ebenfalls positiv auf die Schwangerschaftsrate auswirken könnte. Jedoch liefern die wenigen zu dieser Thematik existierenden Studien widersprüchliche Ergebnisse. Corbett et al. führten eine systematische Überprüfung der probiotischen Therapie bei infertilen Paaren durch und fanden kontroverse Ergebnisse in den von ihnen untersuchten Studien (107). Es besteht die Notwendigkeit weiterer randomisierter, kontrollierter Studien, die dies aufklären könnten.

Bezüglich der Beantwortung der Fragestellung, ob eine probiotische Therapie das Ergebnis einer Kinderwunschbehandlung positiv beeinflusst, kann die vorliegende Arbeit aufgrund der geringen Anzahl probiotischer Behandlungen nur wenig beitragen. Das Probiotikum Vagiflor®, welches *L. acidophilus* enthält, wurde nur vor 16 der 1390 Kinderwunschbehandlungen angewendet. Eine dieser 16 Kinderwunschbehandlungen führte zu einer Schwangerschaft, was einer Schwangerschaftsrate von 6,25 % entspricht. Diese Schwangerschaft endete in einem Abort. Somit kann diese Arbeit keinen positiven Einfluss einer probiotischen Behandlung auf das Ergebnis von Kinderwunschbehandlungen nachweisen. Allerdings war die Zahl der probiotischen Behandlungen so gering, dass es weitere Studien mit einer größeren Fallzahl bedarf, die den Einfluss von Laktobazillen-Präparaten auf die Kinderwunschtherapie untersuchen. Die Diskrepanz zwischen der Anzahl an Kinderwunschbehandlungen, vor denen eine probiotische Behandlung stattfand und der Anzahl an Kinderwunschbehandlungen, vor denen keine Laktobazillen im Vaginalabstrich nachgewiesen werden konnten (16 vs. 140), zeigt, dass hier die Möglichkeiten einer Probiotika-Therapie nicht ausgeschöpft wurden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Probiotika, durch ihre nachgewiesene Wirksamkeit eine Alternative zur antibiotischen Behandlung der bakteriellen Vaginose darstellen. Sie waren der bisherigen Standardtherapie mit Metronidazol keinesfalls unterlegen. Dennoch muss die Indikationsstellung für ein Laktobazillen-Präparat bei Immungeschwächten mit einer gewissen Vorsicht erfolgen, da hier in seltenen Fällen eine Laktobazillus-Bakteriämie beobachtet werden konnte (99). Bezüglich des Nutzens in der Kinderwunschtherapie herrscht bislang aufgrund der widersprüchlichen Studienlage noch Unklarheit. Hier sind weitere Studien notwendig, die den Effekt von Probiotika auf das Ergebnis von Kinderwunschbehandlungen untersuchen.

5.5 Verwendung des Vaginalabstrichs als Prädiktor für Implantationserfolg

Da die Implantation im Endometrium stattfindet, liegt die Frage nahe, ob ein Vaginalabstrich überhaupt geeignet ist, um Rückschlüsse auf das endometriale Milieu und somit den Implantationserfolg zu ziehen.

Ichiyama et al. verglichen die endometriale und vaginale Mikrobiota von Frauen mit wiederholtem Implantationsversagen (repeated implantation failure = RIF) mit einer kleinen Kontrollgruppe (23). Als RIF-Patientinnen wurden die Frauen diagnostiziert, die nach mindestens drei Embryotransfers keine klinische Schwangerschaft erreichen konnten. Bei den Patientinnen mit wiederholtem Implantationsversagen konnten im Vaginalabstrich die folgenden vier Gattungen mit höheren Raten nachgewiesen werden: *Atopobium*, *Megasphaera*, *Gardnerella* und *Prevotella*. In der Endometriumprobe hingegen wurden 14 Gattungen identifiziert, welche bei Patientinnen mit wiederholtem Implantationsversagen deutlich häufiger nachzuweisen waren. Dazu gehörten unter anderem die vier, die auch im Vaginalabstrich häufiger gefunden wurden. Bei Patientinnen, bei welchen eine vaginale Dysbiose nachgewiesen werden konnte, lag also eine Uterusdysbiose vor. Darüber hinaus weist das Endometrium eine höhere alpha-Diversität auf. Bezüglich der Laktobazillen konnte die Studie eine signifikant niedrigere Rate bei den RIF-Patientinnen im Vaginalabstrich nachweisen, verglichen mit der Kontrollgruppe. Jedoch unterschieden sich die endometrialen Laktobazillus-Raten der beiden Gruppen nicht, was sogar die Überlegenheit des vaginalen Abstrichs gegenüber der endometrialen Probeentnahme als Biomarker für RIF aufzeigt. Diese Studie unterstützt also die Stellung des Vaginalabstrichs als Prädiktor für Implantationserfolg, da dieser, wie bereits mehrfach belegt, zu einem bedeutenden Teil von der Laktobazillen-Häufigkeit abhängt (3,5,6,23,24,35). Die Aussagekraft der Studie wird allerdings durch eine kleine Stichprobengröße der Kontrollgruppe (21 Patientinnen) limitiert. Zudem waren die Frauen der Kontrollgruppe signifikant jünger.

Die Ergebnisse von Ichiyama et al. lassen sich durch die Pilotstudie von Kyono et al. bestätigen, welche die Schwangerschaftsraten von IVF-Patientinnen mit Laktobazillen-dominierte Mikrobiota (LDM) mit denen von nicht-Laktobazillen-dominierte Mikrobiota (NLDM) verglich (108). In dieser Studie ging es ausschließlich um die Besiedlung des Endometriums. Die Endometriumflüssigkeit von 92 IVF-Patientinnen wurde sequenziert. Eine Limitation dieser Studie bestand in einigen Unterschieden der beiden Gruppen. Beispielsweise unterschieden sie sich signifikant in dem Alter der Patientinnen. Die LDM-Gruppe war mit 36,23 Jahren signifikant jünger als die Gruppe der NLDM-Patientinnen, bei denen das mittlere Alter 38,11 Jahre betrug. Ebenfalls statistisch signifikant war der Unterschied in der Dauer der Unfruchtbarkeit, die in der LDM-Gruppe 21,19 Monate und in der NLDM-Gruppe nur 11,53 Monate betrug. Die Schwangerschaftsrate der LDM-Gruppe pro

Transfer (36,3 %) war zwar etwas höher als die der NLDM-Gruppe (34,7 %), wobei diese geringen Unterschiede keine statistische Signifikanz aufwiesen. Auch bezüglich der Fehlgeburtenrate konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Somit zeigt diese Studie, dass die Laktobazillen-Besiedlung des Endometriums keinen geeigneten Prädiktor für das Ergebnis einer IVF-Therapie darstellt.

5.6 Limitationen

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich hauptsächlich mit dem mikrobiologischen Vaginal- bzw. Zervixabstrich und dessen Auswirkungen auf den Erfolg einer Kinderwunschbehandlung. Je nach Erreger wurde dieser mithilfe kultureller Anzucht oder molekulargenetisch mittels PCR-Verfahren nachgewiesen.

Eine Schwäche dieser Arbeit, stellt der nicht standardisierte Zeitpunkt der Probeentnahme vor Beginn des ersten Zyklus der Kinderwunschbehandlung dar. Die Abstriche wurden nicht immer standardisiert im Zyklus direkt vor dem Start der KWB abgenommen, sondern in manchen Fällen sieben Monate vor Beginn der tatsächlichen KWB und in anderen Fällen zwei Monate vor Beginn. Aufgrund des retrospektiven Designs der vorliegenden Arbeit konnte kein Einfluss auf den Zeitpunkt der Probeentnahme genommen werden. Allerdings war der Zeitpunkt der Probeentnahme insofern standardisiert, dass diese immer am 12. Zyklustag abgenommen wurde. Die hohe Dynamik der vaginalen Besiedlung (106) in Verbindung mit dem uneinheitlichen Zeitpunkt der Probeentnahme in Bezug auf den Beginn der KWB verringert die Vergleichbarkeit der direkten Auswirkung eines Abstrichergebnisses auf das Ergebnis der KWB. Um hier eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Patientinnen zu schaffen, könnte für zukünftige Studien mit prospektivem Design der Zeitpunkt der Probeentnahme vor Beginn der Kinderwunschtherapie standardisiert festgelegt werden.

Zudem ist der unerfüllte Kinderwunsch komplex und es gibt viele interagierende Faktoren (u.a Endometriose, Begleitmedikation, Lebensstil, BMI). Der Erfolg einer Kinderwunschbehandlung kann somit keinesfalls nur auf das vaginale oder endometriale Mikrobiom reduziert werden.

Auf den ersten Blick könnte man den kulturellen Nachweis der Bakterien als methodische Schwäche anführen, der im Vergleich zu neueren molekulargenetischen Nachweisverfahren weniger sensitiv und spezifisch ist (109). Allerdings darf hier nicht vergessen werden, dass durch kulturelle Methoden im gleichen Zuge eine Resistenztestung auf antimikrobielle Substanzen durchgeführt werden kann und das daraus abgeleitete Antibiogramm von großer Bedeutung im klinischen Alltag ist. Der Nachweis fakultativ pathogener Mikroorganismen ist nur der erste Schritt zur Behandlung. Genauso entscheidend ist die Wahl eines adäquaten

Antibiotikums. Die diagnostischen Methoden waren in dieser Arbeit auf den nachzuweisenden Erreger angepasst und wurden stets leitlinienkonform ausgeführt. Für die Diagnose der BV wird in den Leitlinien für sexuell übertragbare Infektionen das Nativpräparat, also die klinisch-mikroskopische Untersuchung als Standardverfahren genannt (103). Dieses Nachweisverfahren wurde auch in der vorliegenden Arbeit unter der Anwendung des Gramfärbungsscores nach Nugent angewendet, um die Hinweise auf das Vorliegen einer bakteriellen Vaginose zu prüfen.

Einige Erreger sind aufgrund ihrer Empfindlichkeit nur sehr schwer kulturell nachweisbar. Hierzu zählen *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, Mykoplasmen und Ureaplasmen. Aufgrund der geringen Sensitivität kultureller Verfahren wird für den Nachweis dieser Mikroorganismen die Nukleinsäure-Amplifikations-Technologie (NAT), zu der unter anderem die PCR zählt, gewählt. *M. genitalium* lässt sich aufgrund seiner sehr langen Wachstumszeit kulturell praktisch nie nachweisen, während der kulturelle Nachweis der restlichen Mycoplasmataceae, im Gegensatz zum PCR-Nachweis keine Differenzierung der einzelnen Spezies erlaubt (106). Auch in der vorliegenden Arbeit wurden diese Mikroorganismen mittels PCR-Verfahren nachgewiesen.

6 Literaturverzeichnis

1. Prof. Dr. Wippermann C. ungewollte Kinderlosigkeit 2020 [Internet]. Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend. 2021 [cited 2022 Apr 4]. p. 37. Available from: <https://www.bmfsfj.de/resource/blob/161018/b36a36635c77e98bcf7b4089cd1e562e/ungewollte-kinderlosigkeit-2020-data.pdf>
2. Daten zum durchschnittlichen Alter der Mutter bei Geburt insgesamt und 1. Kind nach Bundesländern - Statistisches Bundesamt. 2021.
3. Bernabeu A, Lledo B, Díaz MC, Lozano FM, Ruiz V, Fuentes A, et al. Effect of the vaginal microbiome on the pregnancy rate in women receiving assisted reproductive treatment. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Dec 31];36(10):2111–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10815-019-01564-0>
4. Haitzinger S. The Role of the Microbiome in Reproductive Medicine. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie*. 2020 Dec 1;30(4):128–37.
5. Cela V, Daniele S, Obino MER, Ruggiero M, Zappelli E, Ceccarelli L, et al. Endometrial Dysbiosis Is Related to Inflammatory Factors in Women with Repeated Implantation Failure: A Pilot Study. *Journal of Clinical Medicine* 2022, Vol 11, Page 2481 [Internet]. 2022 Apr 28 [cited 2022 Nov 22];11(9):2481. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/9/2481/htm>
6. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Dec 1;215(6):684–703.
7. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2011 Mar 15 [cited 2022 Apr 24];108(SUPPL. 1):4680–7. Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1002611107
8. Witkin SS, Linhares IM. Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota? *BJOG* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Nov 10];124(4):606–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.14390>
9. Franasiak JM, Werner MD, Juneau CR, Tao & X, Landis & J, Zhan Y, et al. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit.
10. Kwon MS, Lee HK. Host and Microbiome Interplay Shapes the Vaginal Microenvironment. *Front Immunol*. 2022 Jun 28;13:3226.
11. Friese MK, Kellerer S. Untersuchung zur lokalen Interleukinkonzentration bei Patientinnen mit Bakterieller Dysbiose [Internet]. Ludwig-Maximilians-Universität München; 2012 [cited 2023 Mar 2]. Available from: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bvb:19-150830>
12. Srinivasan S, Liu C, Mitchell CM, Fiedler TL, Thomas KK, Agnew KJ, et al. Temporal Variability of Human Vaginal Bacteria and Relationship with Bacterial Vaginosis. *PLoS One* [Internet]. 2010 [cited 2022 Dec 19];5(4):e10197. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0010197>
13. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2016 Feb 10 [cited 2022 Dec 20];29(2):223–38. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00075-15>

14. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis—A brief synopsis of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020 Feb 1;245:143–8.
15. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KCS, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* [Internet]. 1983 [cited 2023 Mar 2];74(1):14–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6600371/>
16. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1991 [cited 2022 Jun 5];29(2):297–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1706728/>
17. Mala R, Sood S, Kapil A, Gupta S, Singh N. Comparison of Amsel’s criteria with low and high Nugent’s scores for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Dec 20];43(1):56. Available from: </pmc/articles/PMC9282691/>
18. Haahr T, Zacho J, Br M, Shathmigha K, Skov Jensen J, Humaidan P, et al. Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. [cited 2022 Dec 20]; Available from: <https://doi.org/10.1111/>
19. DGGG, OEGGG, SGGG. Leitlinienprogramm: Diagnostik und Therapie von einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung [Internet]. 2019 [cited 2023 Feb 6]. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-085I_S2k_Diagnostik-Therapie-vor-ART_2019-04.pdf
20. Singer M, Borg M, Ouburg S, Morré SA. The relation of the vaginal microbiota to early pregnancy development during in vitro fertilization treatment—A meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019 Apr 1;48(4):223–9.
21. Koedooder R, Singer M, Schoenmakers S, Savelkoul PHM, Morré SA, de Jonge JD, et al. The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a prospective study. *Human Reproduction* [Internet]. 2019 Jun 4 [cited 2022 Nov 10];34(6):1042–54. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/34/6/1042/5497453>
22. Peuranpää P, Holster T, Saqib S, Kalliala I, Tiitinen A, Salonen A, et al. Female reproductive tract microbiota and recurrent pregnancy loss: a nested case-control study. *Reprod Biomed Online*. 2022 Nov 1;45(5):1021–31.
23. Ichiyama T, Kuroda K, Nagai Y, Urushiyama D, Ohno M, Yamaguchi T, et al. Analysis of vaginal and endometrial microbiota communities in infertile women with a history of repeated implantation failure. *Reprod Med Biol*. 2021 Jul 1;20(3):334–44.
24. Kong Y, Liu Z, Shang Q, Gao Y, Zheng C, Chen T, et al. The Disordered Vaginal Microbiota Is a Potential Indicator for a Higher Failure of in vitro Fertilization. *Frontiers in Medicine* | www.frontiersin.org [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 19];1:217. Available from: <https://www.>
25. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jul 1;189(1):139–47.
26. Knörr K, Lauritzen Ch, Beller FK. Sterilität — Infertilität. In: *Lehrbuch der Gynäkologie* [Internet]. Springer, Berlin, Heidelberg; 1972 [cited 2022 May 30]. p. 220–6. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-00942-0_19

27. Breitkopf DM, Hill M. Infertility Workup for the Women's Health Specialist. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 May 29];133(6):1294–5. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2019/06000/Infertility_Workup_for_the_Women_s_Health.47.aspx
28. Passet-Wittig J, Schneider N, Letzel S, Schuhrke B, Seufert R, Zier U, et al. Prävalenz von Infertilität und Nutzung der Reproduktionsmedizin in Deutschland. *J Reproduktionsmed Endokrinol* [Internet]. 2016 [cited 2022 May 29];13(3):80–90. Available from: www.kup.at/repromedizin
29. Colombo B, Masarotto G. Daily Fecundability: First Results from a New Data Base. *Demogr Res* [Internet]. 2000 [cited 2022 May 29];3(5). Available from: www.demographic-research.org[http://www.demographic-research.org/Volumes/Vol3/5/](http://www.demographic-research.org/Volumes/Vol3/5/http://www.demographic-research.org/Volumes/Vol3/5/)
30. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2022 May 29];18(9):1959–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12923157/>
31. Hajder M, Hajder E, Husic A. The Effects of Total Motile Sperm Count on Spontaneous Pregnancy Rate and Pregnancy After IUI Treatment in Couples with Male Factor and Unexplained Infertility. *Medical Archives* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Jun 13];70(1):39. Available from: [/pmc/articles/PMC4779344/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27044444/)
32. Ludwig M. Intrauterine insemination unter gonadotropin-stimulation im GnRH-antagonisten - Protokoll in einem evidenzbasiert selektierten patientenkollektiv. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. 2004 Nov [cited 2022 Jun 13];64(11):1177–83. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-2004-821298>
33. Yavas Y, Selub MR. Intrauterine insemination (IUI) pregnancy outcome is enhanced by shorter intervals from semen collection to sperm wash, from sperm wash to IUI time, and from semen collection to IUI time. *Fertil Steril* [Internet]. 2004 Dec [cited 2022 Jun 13];82(6):1638–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15589871/>
34. Czeromin U, Krüssel J, Tandler-Schneider A. Deutsches IVF-Register: Jahrbuch 2020 . *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 18]; Available from: <https://www.deutsches-ivf-register.de/perch/resources/dirjb2020de.pdf>
35. Punzón-Jiménez P, Labarta E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: a review. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Nov 10];38(10):2519. Available from: [/pmc/articles/PMC8581090/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3581090/)
36. McGowin CL, Anderson-Smiths C. *Mycoplasma genitalium*: An Emerging Cause of Sexually Transmitted Disease in Women. *PLoS Pathog* [Internet]. 2011 May [cited 2023 Feb 8];7(5):e1001324. Available from: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1001324>
37. Weström L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Am J Obstet Gynecol*. 1975 Mar 1;121(5):707–13.
38. Moridi K, Moridi K, Moridi K, Moridi K, Hemmaty M, Hemmaty M, et al. Epidemiology of genital infections caused by *Mycoplasma hominis*, *M. genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in Iran; a systematic review and meta-analysis study (2000-2019). *BMC Public Health*

- [Internet]. 2020 Jun 29 [cited 2023 Feb 9];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32600306/>
39. Tantengco OAG, de Castro Silva M, Velayo CL. The role of genital mycoplasma infection in female infertility: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Reproductive Immunology* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Feb 8];85(6):e13390. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aji.13390>
 40. Ma C, Du J, Dou Y, Chen R, Li Y, Zhao L, et al. The Associations of Genital Mycoplasmas with Female Infertility and Adverse Pregnancy Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Feb 9];28(11):3013–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33398853/>
 41. Rajkumari N, Kaur H, Roy A, Gupta N, Dhaliwal L, Sethi S. Association of *Mycoplasma genitalium* with infertility in North Indian women. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2023 Feb 10];36(2):144. Available from: </pmc/articles/PMC4660553/>
 42. Kletzel HH, Rotem R, Barg M, Michaeli J, Reichman O. *Ureaplasma urealyticum*: the Role as a Pathogen in Women's Health, a Systematic Review. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Feb 9];20(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29959546/>
 43. Piscopo RCCP, Guimarães R v., Ueno J, Ikeda F, Bella ZIKJ di, Girão MJBC, et al. Increased prevalence of endocervical *Mycoplasma* and *Ureaplasma* colonization in infertile women with tubal factor. *JBRA Assist Reprod* [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 8];24(2):152. Available from: </pmc/articles/PMC7169909/>
 44. Rumyantseva T, Khayrullina G, Guschin A, Donders G. Prevalence of *Ureaplasma* spp. and *Mycoplasma hominis* in healthy women and patients with flora alterations. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019 Mar 1;93(3):227–31.
 45. Machalek DA, Tao Y, Shilling H, Jensen JS, Unemo M, Murray G, et al. Prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in *Mycoplasma genitalium*: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020 Nov 1;20(11):1302–14.
 46. Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Feb 9];30(10):1650–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.13849>
 47. Gassowski M, Poethko-Müller C, Schlaud M, Sailer A, Dehmel K, Bremer V, et al. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* in the general population in Germany - a triangulation of data from two population-based health surveys and a laboratory sentinel system. *BMC Public Health* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Feb 11];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35659641/>
 48. den Heijer CDJ, Hoebe CJP, Driessen JHM, Wolffs P, van den Broek IVF, Hoenderboom BM, et al. *Chlamydia trachomatis* and the Risk of Pelvic Inflammatory Disease, Ectopic Pregnancy, and Female Infertility: A Retrospective Cohort Study Among Primary Care Patients. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019 Oct 15 [cited 2023 Feb 22];69(9):1517–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504315/>
 49. Zhang D, Wang Z, Hu X, Ma C, Ma Y, Xu Y. Effect of previous *Chlamydia Trachomatis* infection on the outcomes of ivf/icsi treatment: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*

- [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Feb 24];22(1):1–9. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-022-04624-z>
50. Xie Q zhen, Xu W ming, Qi Q rong, Luo Z li, Dong L. Patients with cervical Ureaplasma Urealyticum and Chlamydia Trachomatis infection undergoing IVF/ICSI-ET: The need for new paradigm. *Journal of Huazhong University of Science and Technology - Medical Science* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Feb 24];36(5):716–22. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11596-016-1650-3>
 51. Übergewicht nach EU-Land 2021 - Statistisches Bundesamt [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 14]. Available from: <https://www.destatis.de/Europa/DE/Thema/Bevoelkerung-Arbeit-Soziales/Gesundheit/Uebergewicht.html>
 52. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2011 Oct [cited 2022 Jun 14];23(4):421–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21885344/>
 53. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sørensen HT, Riis A, Hatch EE. An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Hum Reprod* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jun 15];25(1):253. Available from: [/pmc/articles/PMC2794667/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20111111/)
 54. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sørensen TIA, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod* [Internet]. 2007 [cited 2022 Jun 15];22(6):1634–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17344224/>
 55. Cozzolino M, García-Velasco JA, Meseguer M, Pellicer A, Bellver J. Female obesity increases the risk of miscarriage of euploid embryos. *Fertil Steril* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Feb 23];115(6):1495–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33267960/>
 56. Legro RS, Dodson WC, Kunselman AR, Stetter CM, Kris-Etherton PM, Williams NI, et al. Benefit of delayed fertility therapy with preconception weight loss over immediate therapy in obese women with PCOS. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016 Jul 1;101(7):2658–66.
 57. Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2022 Jun 14];10(3):267–80. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article/10/3/267/682118>
 58. Mattison DR, Thorgeirsson SS. SMOKING AND INDUSTRIAL POLLUTION, AND THEIR EFFECTS ON MENOPAUSE AND OVARIAN CANCER. *The Lancet*. 1978 Jan 28;311(8057):187–8.
 59. Marom-Haham L, Shulman A. Cigarette smoking and hormones. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2022 Jun 23];28(4):230–5. Available from: https://journals.lww.com/co-obgyn/Fulltext/2016/08000/Cigarette_smoking_and_hormones.3.aspx
 60. Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, Bradlow HL, Fishman J. Increased 2-Hydroxylation of Estradiol as a Possible Mechanism for the Anti-Estrogenic Effect of Cigarette Smoking. *Journal of the American Medical Association* [Internet]. 2009 Nov 16 [cited 2022 Jun 23];315(21):1305–9. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM198611203152101>

61. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* [Internet]. 1998 [cited 2022 Jun 23];13(6):1532–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9688387/>
62. Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2009 [cited 2023 Feb 24];15(1):31–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18927070/>
63. Lintsen AME, Pasker-de Jong PCM, de Boer EJ, Burger CW, Jansen CAM, Braat DDM, et al. Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Hum Reprod* [Internet]. 2005 [cited 2023 Feb 24];20(7):1867–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15817580/>
64. Sharara FJ, Beatse SN, Leonardi MR, Navot D, Scott RT. Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by the clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril*. 1994 Aug 1;62(2):257–62.
65. Hernáez Á, Wootton RE, Page CM, Skåra KH, Fraser A, Rogne T, et al. Smoking and infertility: multivariable regression and Mendelian randomization analyses in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. *Fertil Steril* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2022 Nov 7];118(1):190. Available from: </pmc/articles/PMC7612999/>
66. Lyngsø J, Kesmodel US, Bay B, Ingerslev HJ, Pisinger CH, Ramlau-Hansen CH. Female cigarette smoking and successful fertility treatment: A Danish cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Feb 24];100(1):58–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32865819/>
67. Moradi Y, Shams-Beyranvand M, Khateri S, Gharahjeh S, Tehrani S, Varse F, et al. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. *Indian J Med Res* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Nov 11];154(3):446. Available from: </pmc/articles/PMC9131783/>
68. Sorrentino F, Depadova M, Falagario M, D'Alterio MN, Dispiezio Sardo A, Pacheco LA, et al. Endometriosis and adverse pregnancy outcome. *Minerva obstetrics and gynecology* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Nov 14];74(1):31–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34096691/>
69. Murtinger M, Wirleitner B, Damko A, Schuff M, Kentros F, Okhowat J, et al. Endometriose und Infertilität–Ätiologie, Pathomechanismen und Paradigmenwechsel in der Kinderwunschtherapie. *Gyne*. 2020;2:24–32.
70. Alcenar Coelho Neto; Marcela, de Paula Martins W, Mantovani Da Luz C, Gazeto Melo Jianini BT, Alberto Ferriani R, Navarro PA. Endometriosis, Ovarian Reserve and Live Birth Rate Following In Vitro Fertilization/ Intracytoplasmic Sperm Injection Endometriose, reserva ovariana e taxa de nascidos vivos após FIV/ICSI. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia* [Internet]. 2016 [cited 2022 Nov 8];38:218–24. Available from: <http://dx.doi.org/>
71. Muzii L, di Tucci C, di Felicianantonio M, Galati G, di Donato V, Musella A, et al. Antimüllerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018 Oct 1;110(5):932-940.e1.
72. Kovačević VM, Anđelić LM, Mitrović Jovanović A. Changes in serum antimüllerian hormone levels in patients 6 and 12 months after endometrioma stripping surgery. *Fertil Steril*. 2018 Nov 1;110(6):1173–80.

73. Kolanska K, Alijotas-Reig J, Cohen J, Cheloufi M, Selleret | Lise, Emmanuelle D'argent |, et al. Endometriosis with infertility: A comprehensive review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2021 Mar [cited 2022 Nov 8];85. Available from: <https://doi.org/10.1111/aji.13384wileyonlinelibrary.com/journal/aji>
74. Corachán A, Pellicer N, Pellicer A, Ferrero H. Novel therapeutic targets to improve IVF outcomes in endometriosis patients: a review and future prospects. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2021 Aug 20 [cited 2022 Nov 14];27(5):923–72. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article/27/5/923/6261150>
75. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* [Internet]. 2002 [cited 2022 Nov 14];77(6):1148–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12057720/>
76. Metzemaekers J, Lust EER, Rhemrev JPT, van Geloven N, Twijnstra ARH, van der Westerlaken L, et al. Prognosis in fertilisation rate and outcome in IVF cycles in patients with and without endometriosis: a population-based comparative cohort study with controls. *Facts Views Vis Obgyn* [Internet]. 2021 Mar 31 [cited 2022 Nov 14];13(1):27. Available from: </pmc/articles/PMC8051192/>
77. Borisova A v., Konnon SRD, Tosto V, Gerli S, Radzinsky VE. Obstetrical complications and outcome in patients with endometriosis. <https://doi.org/10.1080/1476705820201793326> [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 14];1–15. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2020.1793326>
78. Zhong C, Gao L, Shu L, Hou Z, Cai L, Huang J, et al. Analysis of IVF/ICSI Outcomes in Endometriosis Patients With Recurrent Implantation Failure: Influence on Cumulative Live Birth Rate. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 Jul 30 [cited 2022 Nov 14];12:640288. Available from: </pmc/articles/PMC8362597/>
79. Jiang I, Yong PJ, Allaire C, Bedaiwy MA. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Nov 9];22(11). Available from: </pmc/articles/PMC8198999/>
80. Ata B, Yildiz S, Turkgeldi E, Brocal VP, Dinleyici EC, Moya A, et al. The Endobiota Study: Comparison of Vaginal, Cervical and Gut Microbiota Between Women with Stage 3/4 Endometriosis and Healthy Controls. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Nov 9];9(1). Available from: </pmc/articles/PMC6379373/>
81. Bailey MT, Coe CL. Endometriosis is associated with an altered profile of intestinal microflora in female rhesus monkeys. *Human Reproduction* [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2022 Nov 10];17(7):1704–8. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/17/7/1704/576914>
82. Wei W, Zhang X, Tang H, Zeng L, Wu R. Microbiota composition and distribution along the female reproductive tract of women with endometriosis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 10];19:15. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00356-0>
83. Yuan M, Li D, Zhang Z, Sun H, An M, Wang G. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice. *Human Reproduction* [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 10];33(4):607–16. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/33/4/607/4859691>

84. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Yamaguchi N, Katamine S, Matsuyama T, et al. Escherichia coli contamination of menstrual blood and effect of bacterial endotoxin on endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2010 [cited 2022 Nov 9];94(7):2860-2863.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20627244/>
85. Han SJ, Jung SY, Wu SP, Hawkins SM, Park MJ, Kyo S, et al. Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis. *Cell* [Internet]. 2015 Nov 11 [cited 2022 Nov 10];163(4):960. Available from: </pmc/articles/PMC4640214/>
86. Ervin SM, Li H, Lim L, Roberts LR, Liang X, Mani S, et al. Gut microbial β -glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome that reactivate estrogens. *J Biol Chem* [Internet]. 2019 Dec 6 [cited 2022 Nov 10];294(49):18586–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31636122/>
87. Chadchan SB, Cheng M, Parnell LA, Yin Y, Schriefer A, Mysorekar IU, et al. Antibiotic therapy with metronidazole reduces endometriosis disease progression in mice: a potential role for gut microbiota. *Human Reproduction* [Internet]. 2019 Jun 4 [cited 2022 Nov 10];34(6):1106–16. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/34/6/1106/5480206>
88. Khodaverdi S, Mohammadbeigi R, Khaledi M, Mesdaghinia L, Sharifzadeh F, Nasiripour S, et al. Beneficial Effects of Oral Lactobacillus on Pain Severity in Women Suffering from Endometriosis: A Pilot Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *Int J Fertil Steril* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Feb 25];13(3):178. Available from: </pmc/articles/PMC6642422/>
89. Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Gonzalez-Monfort M, Bahçeci M, Barrionuevo MJ, et al. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome* [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 23]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01184-w>
90. Abele-Horn M, Blenk H, Clad A, Elias J, Essig A, Groß U, et al. Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards (MiQ): Genitalinfektionen Teil II Infektionserreger: Bakterien. 2nd ed. 2011.
91. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *American Journal of Reproductive Immunology* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Nov 22];79(1):e12782. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aji.12782>
92. Kitaya K, Yasuo T. Commonalities and Disparities between Endometriosis and Chronic Endometritis: Therapeutic Potential of Novel Antibiotic Treatment Strategy against Ectopic Endometrium. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol 24, Page 2059 [Internet]. 2023 Jan 20 [cited 2023 Feb 26];24(3):2059. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/3/2059/htm>
93. Vitagliano A, Laganà AS, de Ziegler D, Cicinelli R, Santarsiero CM, Buzzaccarini G, et al. Chronic Endometritis in Infertile Women: Impact of Untreated Disease, Plasma Cell Count and Antibiotic Therapy on IVF Outcome—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Feb 27];12(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36140651/>

94. Eskew AM, Stout MJ, Bedrick BS, Riley JK, Herter BN, Gula H, et al. Association of vaginal bacterial communities and reproductive outcomes with prophylactic antibiotic exposure in a subfertile population undergoing in vitro fertilization: a prospective exploratory study. *F S Sci* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Nov 23];2(1):71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34632426/>
95. Mendling W, Palmeira-De-Oliveira A, Biber S, Prasauskas V. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 17];300:1–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05142-8>
96. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. <https://doi.org/10.1177/0956462418785451> [Internet]. 2018 Jul 27 [cited 2023 Feb 27];29(13):1258–72. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0956462418785451?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
97. Gaspar C, Rolo J, Cerca N, Palmeira-De-Oliveira R, Martinez-De-Oliveira J, Palmeira-De-Oliveira A. Dequalinium Chloride Effectively Disrupts Bacterial Vaginosis (BV) *Gardnerella* spp. Biofilms. 2021 [cited 2022 Nov 17]; Available from: <https://doi.org/10.3390/pathogens10030261>
98. Weissenbacher ER, Donders G, Unzeitig V, Martinez De Tejada B, Gerber S, Halaška M, et al. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin®) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Gynecol Obstet Invest* [Internet]. 2012 Jan [cited 2022 Dec 31];73(1):8–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22205034/>
99. Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Nov 19];19(1). Available from: <https://pmc/articles/PMC7648308/>
100. López-Moreno A, Aguilera M. Clinical Medicine Vaginal Probiotics for Reproductive Health and Related Dysbiosis: Systematic Review and Meta-Analysis. 2021 [cited 2022 Nov 18]; Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm10071461>
101. Tomusiak A, Strus M, Heczko PB, Adamski P, Stefański G, Mikołajczyk-Cichońska A, et al. Drug Design, Development and Therapy Dovepress Efficacy and safety of a vaginal medicinal product containing three strains of probiotic bacteria: a multicenter, randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2015 [cited 2022 Nov 18]; Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S89214>
102. Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Feb 28];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33160356/>
103. AWMF S2k Leitlinie Sexuell übertragbare Infektionen (STI) Beratung, Diagnostik und Therapie [Internet]. [cited 2023 Feb 27]. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/059-006>

104. Kadogami D, Nakaoka Y, Morimoto Y. Use of a vaginal probiotic suppository and antibiotics to influence the composition of the endometrial microbiota. *Reprod Biol*. 2020 Sep 1;20(3):307–14.
105. Allonsius CN, Vandenheuvel D, Oerlemans EFM, Petrova MI, Donders GGG, Cos P, et al. Inhibition of *Candida albicans* morphogenesis by chitinase from *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Scientific Reports* 2019 9:1 [Internet]. 2019 Feb 27 [cited 2022 Nov 19];9(1):1–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-39625-0>
106. Jepsen IE, Saxtorph MH, Englund ALM, Petersen KB, Wissing MLM, Hviid TVF, et al. Probiotic treatment with specific lactobacilli does not improve an unfavorable vaginal microbiota prior to fertility treatment—A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Feb 28];13. Available from: </pmc/articles/PMC9751370/>
107. Corbett GA, Crosby DA, McAuliffe FM. Probiotic therapy in couples with infertility: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Feb 28];256:95–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33188995/>
108. Kyono K, Hashimoto T, Kikuchi S, Nagai Y, Sakuraba Y. A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome: An analysis using 16S rRNA gene sequencing among IVF patients, and trial therapeutic intervention for dysbiotic endometrium. *Reprod Med Biol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Mar 1];18(1):72. Available from: </pmc/articles/PMC6332758/>
109. van den Munckhof EHA, van Sitter RL, Boers KE, Lamont RF, te Witt R, le Cessie S, et al. Comparison of Amsel criteria, Nugent score, culture and two CE-IVD marked quantitative real-time PCRs with microbiota analysis for the diagnosis of bacterial vaginosis. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* [Internet]. 2019 Mar 22 [cited 2023 Mar 1];38(5):959–66. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-019-03538-7>

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Für die Überlassung des interessanten Themas und die hervorragende Betreuung gilt mein herzlichster Dank Herrn Dr. Sebastian Findekle. Als unmittelbarer Ansprechpartner hatte er jederzeit auf alle meiner Fragen eine Antwort.

Weiterhin gilt mein Dank dem Direktor der Klinik für Frauenheilkunde, Geburtsmedizin und Reproduktionsmedizin, Herrn Professor Erich-Franz Solomayer, der diese Arbeit ermöglicht hat.

Außerdem danke ich Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil, die mich bei der statistischen Auswertung beraten hat. Ohne sie wäre dieser Teil der Dissertation eine größere Hürde gewesen.

Mein Dank gilt auch dem Direktor des Instituts für medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Sören Becker, für die Nutzung der Ergebnisse der mikrobiologischen Abstriche. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. rer. nat. Alexander Halfmann für die kleine Einführung in die mikrobiologischen Verfahren, welche zum Nachweis der vaginalen Mikroorganismen verwendet wurden.

Mein besonderer Dank gilt meiner gesamten Familie, besonders meinem Bruder Julian Urban, der mir stets bei allen meinen Fragen mit Rat und Tat zur Seite stand, sowie meinen Eltern, die mir durch ihre volle Unterstützung dieses Studium überhaupt erst ermöglicht haben.

8 Publikationen

Die Ergebnisse dieser Dissertation sollen in *Archives of Gynecology and Obstetrics* publiziert werden.

Titel: The impact of the microbiological vaginal swab on the outcome of fertility treatment in women with infertility

Autoren: S. Findekle, L. Urban, S. Baus, A. Halfmann, G. Wagenpfeil, E.-F. Solomayer, B. Haj Hamoud

9 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 14.12.2023

Dekan: Prof. M.D. Menger

Berichterstatter: PD S. Findekle

Prof. S. Becker