

Aus dem Department für  
Frauengesundheit Tübingen  
Universitäts Frauenklinik  
Sektion Translationale und systemische Gynäkoonkologie

**Einfluss der laparoskopischen Zystenentfernung am  
Ovar auf die ovarielle Reserve -  
Bestimmung der ovariellen Reserve mittels des  
Anti-Müller-Hormons**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Janz, Birthe

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1.Berichterstatter: Prof. Dr. A. Hartkopf

2.Berichterstatter: Privatdozent Dr. C. Gille

Tag der Disputation: 01.10.2019

Für meine Eltern

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1. Einleitung .....	4
1.1. Das Anti-Müller-Hormon .....	5
1.1.1. AMH und orale Kontrazeption.....	10
1.1.2. AMH und Rauchen.....	11
1.1.3. AMH und Body Mass Index (= BMI).....	12
1.2. Ovarielle Zysten.....	14
1.2.1. Diagnostik ovarieller Zysten .....	14
1.2.2. Benigne Ovarialzysten .....	15
1.2.3. Therapie ovarieller Zysten .....	18
1.2.4. OP-Indikationen bei ovariellen Zysten .....	19
1.2.5. Laparoskopisches Operationsverfahren.....	20
1.3. Veränderungen der AMH-Werte bei ovariellen Zysten .....	24
1.4. AMH unter laparoskopische Zystektomie .....	24
1.5. Fragestellung .....	26
2. Material und Methoden.....	30
2.1. Allgemeiner Ablauf.....	30
2.1.1. Einschluss-/Ausschlusskriterien.....	32
2.1.2. Ethikvotum/ Einverständniserklärung.....	32
2.2. Analyse und Datengewinnung.....	33
2.3. AMH-Auswertung.....	34
2.4. Methoden.....	34
3. Ergebnisse .....	38
3.1. Deskriptive Analyse .....	38
3.1.1. Ergebnisse aus den Fragebögen.....	38
3.1.2. Ergebnisse aus den Patientenakten .....	39

3.1.3.	Ergebnisse aus den OP-Berichten und Histologiebefunden .....	39
3.2.	Der AMH-Wert.....	42
3.3.	Mittelwertvergleich der prä- und postoperativen AMH-Werte .....	42
3.4.	Präoperative AMH-Werte in Bezug auf verschiedene Variablen .....	47
3.5.	Postoperative AMH-Werte in Bezug auf verschiedene Variablen .....	49
3.6.	Mittelwertvergleich der prä- und postoperativen AMH-Wert bei unterschiedlichen Variablen .....	51
3.7.	AMH-Differenzen bei unterschiedlichen Variablen.....	54
3.8.	Gemeinsam betrachteter Einfluss der Variablen auf die Differenz der AMH- Werte .....	56
3.9.	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	57
4.	Diskussion.....	59
4.1.	Forschungsd desiderata.....	69
4.2.	Fazit .....	72
5.	Zusammenfassung.....	73
6.	Verzeichnisse.....	75
6.1.	Literaturverzeichnis.....	75
6.2.	Abbildungsverzeichnis.....	84
6.3.	Tabellenverzeichnis .....	84
7.	Anhang .....	86
7.1.	Patienteninformationsblatt .....	86
7.2.	Einverständniserklärung .....	88
7.3.	Fragebogen.....	89
7.4.	Informationsblatt für niedergelassene/n Gynäkologen/in .....	90
8.	Erklärung zum Eigenanteil .....	91
9.	Veröffentlichungen .....	92
10.	Danksagung.....	93

## **Abkürzungsverzeichnis**

AMH = Anti-Müller-Hormon

AMHKO-Mäuse = Anti-Müller-Hormon Knock-Out-Mäuse

AMHR2 = Anti-Müller-Hormon-Rezeptor-Typ-II

AFC = Antraler Follikelcount

BMI = Body-Mass-Index

FSH = Follikelstimulierendes Hormon

IVF = In-vitro Fertilisation

LH = Luteinisierendes Hormon

OC = orale Kontrazeption

OP = Operation

OR = ovarielle Reserve

PMDS = Persistent Mullerian Duct Syndrome

PCOS = Polyzystisches Ovarialsyndrom

SD = Standard deviation (Standardabweichung)

TGF = transforming growth factor

## 1. Einleitung

Etwa 7% aller Frauen sind im Laufe ihres Lebens von einer Ovarialzyste betroffen [1, 2]. In vielen Fällen bilden sich diese nach einigen Wochen oder Monaten von selbst zurück [3, 4]. Bei unklaren Befunden, Größenprogredienz oder Symptomen wie Schmerzen, Blutungsunregelmäßigkeiten, Entzündungen oder Infertilität ist jedoch ein operativer Eingriff oft unvermeidbar [5-9]. Die laparoskopische Entfernung benigner ovarieller Zysten gehört zu den Routine-Operationen in Deutschland und gilt als Goldstandard [10-16]. In mehreren Studien ist eine Verminderung der ovariellen Reserve (= OR) – erhoben anhand der Follikelzahl, des Ovarialvolumens oder des Serum-Anti-Müller-Hormonspiegels - unter dieser Operationsart beschrieben worden [5, 17-33]. Die OR gibt Aufschluss über die noch im Ovar einer Frau verbliebenen Primordialfollikel und ist vor allem in der Kinderwunschbehandlung von Bedeutung [34-38].

Zur Beurteilung der OR der Frau hat sich das Anti-Müller-Hormon (AMH) als wesentlicher Marker für die Anzahl der im Ovar vorliegenden, potenziell reifungsfähigen Primär- und Sekundärfollikel etabliert und lässt Rückschlüsse auf eine mögliche Zerstörung von funktionellem Eierstockgewebe zu [34-40]. Es wurde in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen der laparoskopischen Zystenentfernung und dem AMH-Spiegel gefunden, jedoch konnte bisher nicht umfassend geklärt werden, mit welchen Faktoren die AMH-Veränderungen unter der OP zusammenhängen. Da insbesondere Frauen im reproduktiven Alter von benignen Zysten am Ovar betroffen sind, ist es wichtig, gesundes Ovarialgewebe und somit die ovarielle Funktion zu schützen [1, 41]. Ziel der vorliegenden Studie ist es, den Einfluss einer laparoskopischen Zystenentfernung auf die OR – bestimmt anhand des Anti-Müller-Hormons – unter Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren zu untersuchen.

## 1.1. Das Anti-Müller-Hormon

Das Anti-Müller-Hormon (= AMH) ist ein dimeres Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 140 kDa. Codiert wird es auf Chromosom 19 im Abschnitt p13.2---p13.3. [42, 43]. Erstmals isoliert wurde AMH 1984, das Gen sowie den zugehörigen Rezeptor sequenzierte man erstmals 1986 [42]. Das Hormon besteht aus 5 Exons und wirkt an spezifischen Typ II Rezeptoren (AMHR2). Der Rezeptor gehört zu den Serin/Threonin-Kinase-Rezeptoren und wird auf dem Gen 12q13 codiert. Das Gen für den Rezeptor wurde erstmals 1994 sequenziert [44]. An Serin/Threonin-Rezeptoren wirken Wachstumsfaktoren, die zur TGF $\beta$  transforming growth factor-Familie gehören, zu welcher auch AMH gezählt wird [43]. Wachstums- und Differenzierungsfaktoren haben im menschlichen Körper viele Funktionen, wie beispielsweise die Regulation des Zellwachstums, Steuerung der Mesenchym-Epithel-Interaktion und Produktion von Extrazellulärmatrix [45].

Bekannt wurde AMH zunächst in Bezug auf die embryonale Entwicklung [46]. Vor der geschlechtlichen Differenzierung liegen im Embryo sowohl weibliche als auch männliche Anlagen der Geschlechtsorgane vor. Diese werden als Müller'scher Gang bzw. Wolff'scher Gang bezeichnet. Beim männlichen Embryo wird AMH etwa ab der 7. Schwangerschaftswoche in den Sertolizellen im Hoden gebildet und sorgt für eine Rückbildung des Müller'schen Gangs sowie unter Einwirkung von Testosteron zur Ausbildung von Epididymidis und Samenbläschen aus dem Wolff'schen Gang [47, 48]. In Abwesenheit von AMH bilden sich aus dem Müller'schen Gang Uterus, Tuben und der obere Teil der Vagina [49]. Fehlt beim männlichen Fetus AMH durch einen Defekt im AMH-Gen oder kann AMH aufgrund eines fehlerhaften AMHR2-Rezeptors nicht wirken, führt dies zu einem Krankheitsbild, welches als Persistent Mullerian Duct Syndrome (= PMDS) bezeichnet wird [50]. Bei dieser autosomal-rezessiv erblichen Erkrankung, welche ausschließlich Männer betrifft, weisen die Patienten einen unauffälligen männlichen Genotyp (46XY) auf, jedoch entwickeln sich durch die fehlende Rückbildung der Müller'schen Gänge sowohl männliche als auch weibliche

innere Reproduktionsorgane [51]. Häufig äußert sich die Erkrankung durch Kryptorchismus, Inguinalhernien und/oder Infertilität [52].

Bei der Frau wird AMH in den Granulosazellen der Primär- und Sekundärfollikel im Ovar gebildet und hemmt die Rekrutierung von Primordialfollikeln in den Follikelpool [39, 53]. In Primordialfollikeln, antralen Follikeln mit einem Durchmesser von über 6 mm und atretischen Follikeln wird AMH nicht gebildet [54]. AMH wird als Marker für die OR genutzt, da es sehr gut die Anzahl und die Qualität der im Ovar befindlichen potenziell reifungsfähigen Follikel widerspiegelt [34-38]. Im Zuge von Ultraschalluntersuchungen des ovariellen Gewebes wurden ein positiver Zusammenhang zwischen der Anzahl der Follikel und dem AMH-Spiegel im Serum beschrieben [21, 55].

Die AMH-Sekretion bei Frauen beginnt fetal etwa in der 36. Schwangerschaftswoche und endet mit der Menopause [46, 56, 57]. Bei der Geburt ist die Konzentration von AMH bei gesunden männlichen Neugeborenen etwa 35 mal höher, als bei gesunden weiblichen Neugeborenen [48]. Postnatal kommt es bei Mädchen anfänglich zu einem Abfall der Werte, bis zum achten Lebensjahr steigen diese über das geburtliche Level an. Im Alter zwischen acht und zwölf Jahren kommt es erneut zu einem leichten Abfall des AMH. Mit dem Beginn der Pubertät mit etwa 12 Jahren steigt AMH weiter an und erreicht die höchsten Serumspiegel im Alter von etwa 25 Jahren. Zur Menopause hin sinken die Werte immer weiter ab [22, 34], weshalb AMH auch als Hormon des reproduktiven Alters bezeichnet wird [38]. In Abbildung 1 von Kelsey et al. wird der normale Verlauf der AMH-Serumspiegel in Abhängigkeit vom Alter der Frau dargestellt.

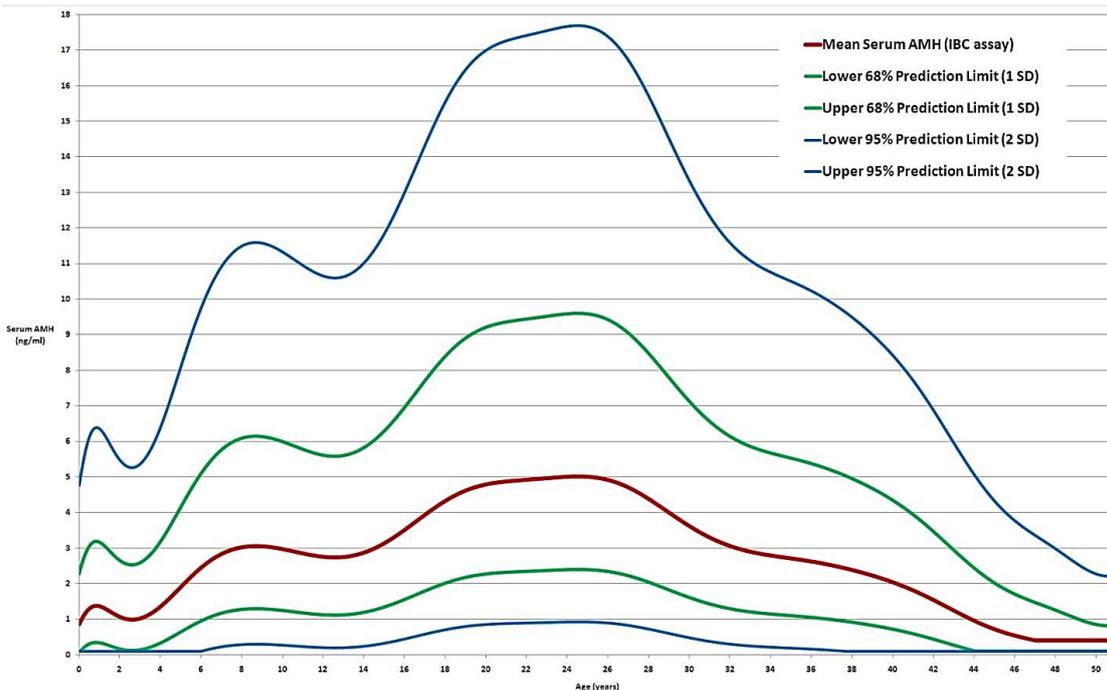


Abbildung 1: Serum-AMH-Werte (ng/ml) in Abhängigkeit vom Alter bei Mädchen und Frauen

Quelle: Kelsey, T.W., et al., *A Validated Model of Serum Anti-Müllerian Hormone from Conception to Menopause*. PLoS ONE, 2011. **6**(7): p. e22024 [58]

Die Granulosazellen sezernieren AMH sowohl ins Blut als auch ins Follikelinnere, so dass sich die AMH-Konzentration über eine venöse Blutentnahme bestimmen lässt [59]. AMH ist relativ zyklusunabhängig und die Serum-Spiegel im Blut variieren nur gering [55, 60, 61]. Der Normbereich für AMH im Serum liegt zwischen 1 und 8 ng/ml. Liegen Werte unterhalb von 1 ng/ml kann auf eine geringe OR geschlossen werden [62]. Höhere AMH-Werte werden bei Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom (= PCOS) [63] oder beim Vorliegen ovarieller, hormonproduzierender Tumore [64] gemessen. Niedrige AMH-Werte finden sich hingegen in der Menopause oder bei Patientinnen, die an einer Monosomie X (Ulrich-Turner-Syndrom) erkrankt sind, welches zu degenerierten Ovarien führt [48].

Die funktionelle Rolle des AMH im weiblichen Körper wurde mithilfe von Knock-out-Mäusen (AMHKO-mice) erforscht [65, 66]. Dabei wurde das Gen für AMH ausgeschaltet und untersucht, welche Veränderungen im Gegensatz zu Mäusen, die AMH produzierten, auftraten. Phänotypisch entwickelten sich die weiblichen

Mäuse unauffällig [66], jedoch wurde eine schnellere und häufigere Rekrutierung von Primordialfollikeln beobachtet, wodurch im Ovar der Knock-Out-Mäuse im Alter von vier Monaten dreimal mehr reifende und viermal mehr atretische Follikel zu finden waren, als bei der Wildtyp-Vergleichsgruppe [65]. Dadurch kam es in der Folge zur schnelleren Erschöpfung des Primordialfollikelpools. Bei 13 Monate alten Mäusen fanden sich bei den AMHKO-Mäusen durchschnittlich  $38 \pm 15$  Primordialfollikel, bei den Wild-Typ-Mäusen  $225 \pm 52$  [65]. Bei AMHKO-Mäusen wurde außerdem ein früheres Ende der Ovulationen beobachtet. Die reproduktive Phase endete bei 56% bereits im Alter von etwa 16 bis 17 Monaten, in der Wildtyp-Vergleichsgruppe hingegen nur bei 18% im gleichen Alter [67].

Daraus lässt sich schließen, dass AMH einen inhibierenden Effekt auf die frühe Follikelrekrutierung in den Pool der reifenden Follikel hat und somit das Follikelwachstum reguliert [65, 67].

In Abwesenheit von AMH erkannte man zusätzlich, dass die FSH-Sensitivität der Follikel erhöht war. FSH (= follikelstimulierendes Hormon) fördert die Reifung von Follikeln im Ovar. Bei Knock-Out-Mäusen fand man bei niedrigem FSH eine größere Zahl von wachsenden Follikeln als bei Wild-Typ-Mäusen. Die Autoren schlossen hieraus einen inhibierenden Effekt von AMH auf die FSH-Sensitivität und somit die Modifizierung des Wachstums der präantralen und antralen Follikel [65].

In der folgenden Grafik von Durlinger et al. [67] ist die Wirkungsweise von AMH dargestellt (Abbildung 2).

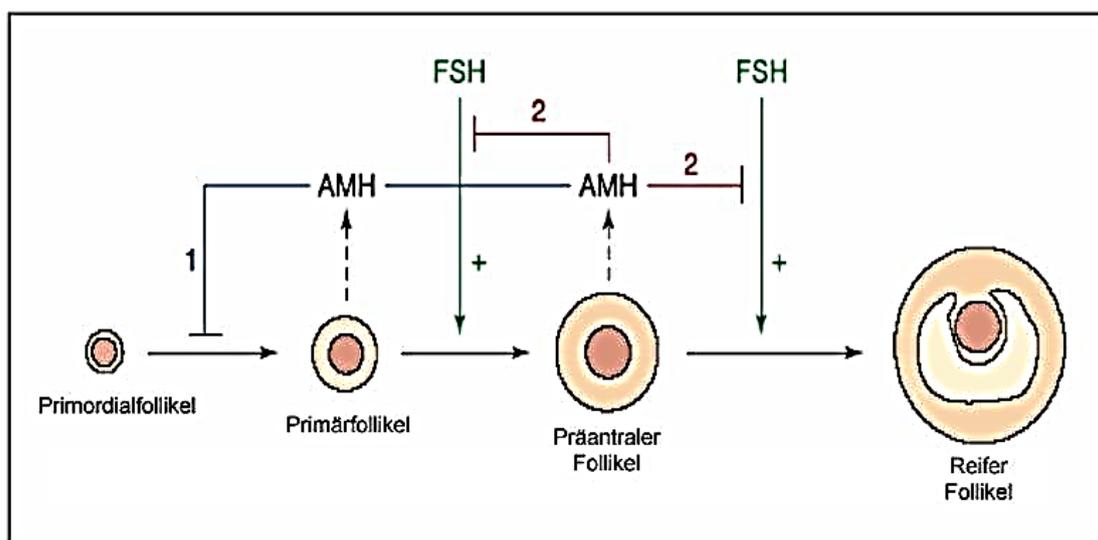


Abbildung 2: AMH: Bildung und Wirkweise

Darstellung der Entwicklungsstadien der Follikelreifung vom Primordialfollikel, welcher die OR beschreibt, bis hin zum reifen Follikel, aus welchem die befruchtbare Eizelle entspringt. AMH wird von den Granulosazellen der Primärfollikel und präantralen Follikel gebildet. Die blauen Linien (1) verdeutlichen den inhibierenden Einfluss von AMH auf die Rekrutierung von Primordialfollikeln im Ovar. Mit roten Linien (2) wird der hemmende Effekt auf die FSH-Sensitivität der Primärfollikel und präantralen Follikel dargestellt, wodurch indirekt die weitere Reifung dieser Follikel verringert wird. Es wird deutlich, dass AMH insgesamt als Regulationshormon für die Ausreifung der Follikel im Ovar gesehen werden kann.

Quelle: Durlinger, A.L., J.A. Visser, and A.P. Themmen, *Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone*. *Reproduction*, 2002. **124**(5): p. 601-9. [67]

Durch die Möglichkeit einer Vorhersagbarkeit der OR hat sich AMH in den letzten Jahren als wichtiger Parameter in der Kinderwunschbehandlung etabliert. Über die Messung von AMH im Serum vor einer IVF (= In-vitro Fertilisation) kann die Erfolgsrate der Therapie besser abgeschätzt werden. So beschrieben Gnoth et al. in ihrer Studie bei 98% der Fälle mit einem AMH-Wert  $>1,26$  ng/ml ein gutes Ansprechen auf Gonadotropin-Stimulation, was bedeutet, dass unter der Therapie mit Gonadotropin in einem Zyklus mehr als vier Oozyten heranreifen [68]. Ab einem Wert unter 0,5 ng/ml war die Reserve so hochgradig eingeschränkt, dass bei 88% der Patientinnen nur zwei oder weniger Oozyten

heranreifen und das Ansprechen auf die Therapie als sehr schlecht bezeichnet werden kann. Lehmann et al. empfehlen Patientinnen mit einem AMH-Serumspiegel von unter 0,47 ng/ml über die schlechte Prognose der IVF aufzuklären, unabhängig von Alter, FSH und Anzahl der entnommenen Eizellen [69].

Weitere diagnostische Marker für die Beurteilung der ovariellen Funktion der reproduktiven Frau sind unter anderem FSH, LH (= luteinisierendes Hormon), Estradiol und Inhibin B, ein ebenfalls von den Granulosazellen des Ovars gebildetes Proteohormon. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass AMH im Vergleich zu den anderen Markern am stärksten mit der Follikelzahl im Ovar korreliert und somit am besten den aktuellen Status der OR widerspiegelt [55, 70]. Da die anderen Marker in einem Feedback-System zusammenspielen, lassen sie außerdem weniger Rückschlüsse als einzelne Prädiktoren zu und unterliegen zyklischen Veränderungen [37, 70, 71].

#### **1.1.1. AMH und orale Kontrazeption**

Verschiedene Studien untersuchten den Einfluss der Einnahme von oralen Kontrazeptiva (OC) auf die AMH-Konzentration. So ergaben mehrere Studien, dass kein Einfluss exogen zugeführter, künstlich hergestellter Geschlechtshormone auf den AMH-Serum-Spiegel besteht [72-75]. Andere Untersuchungen ergaben im Gegensatz hierzu eine Abnahme des AMH im Serum unter OC-Einnahme [76-80]. Es wird angenommen, dass der Eingriff der OC in die Hypothalamus-Hypophysen-Achse eine Inhibition der Entwicklung der antralen Follikel, insbesondere derjenigen mit einem Durchmesser von 5-10 mm, und eine Abnahme des Ovarialvolumens zur Folge hat. Beide Faktoren sollen zu einer Abnahme der AMH-Werte führen [77, 79]. Die Korrelation zwischen AMH und der antralen Follikelzahl unter OC-Einnahme wurde von Kristensen et al. beschrieben, wobei hier kein Abfall der AMH-Werte gemessen werden konnte [76]. Eine genaue Erklärung, weshalb unterschiedliche Studien zu kontroversen Ergebnissen führten, konnte bisher nicht gefunden werden [81]. Die Frage, ob

oder inwieweit AMH unter der Einnahme von OC als prädiktiver Marker für die OR verwendet werden kann, ist demnach nicht abschließend geklärt [76, 82].

### **1.1.2. AMH und Rauchen**

Der Einfluss des Rauchens auf die reproduktive Phase der Frau wurde vielfach untersucht. Studien ergaben, dass Raucherinnen die Menopause früher erreichten und nach der letzten Periode die AMH-Werte im Serum schneller abfielen als bei Nicht-Raucherinnen [40, 83]. Plante et al. führten 2010 eine Studie mit 258 Frauen im Alter von 38-50 Jahren über die Auswirkungen von Rauchen, Passivrauchen und Rauchen in der Vorgeschichte durch [84]. Bei Raucherinnen fanden sich in der jeweiligen Altersreferenzgruppe (38-42, 43-45, 46-50 Jahre) um 44% niedrigere AMH-Werte im Vergleich zu Nichtraucherinnen. Passivrauchen und die Anzahl der Pack-Years hatten keine signifikanten Auswirkungen auf den AMH-Wert [84]. Auch bei Barriere et al. wurden im Zuge von Vorsorgeuntersuchungen zur Kinderwunschbehandlung niedrigere AMH-Werte bei Raucherinnen gemessen [85]. Froeur et al. fanden bei Raucherinnen signifikant niedrigere AMH-Werte [3,26 ±1,92 ng/l bei Nichtraucherinnen (n = 71) vs. 3,06 ±1,68 ng/l bei Raucherinnen (n = 40)], verringertes IVF-Outcome, gemessen an der Anzahl gereifter Oozyten nach einer Stimulationstherapie, sowie einer geringeren Schwangerschaftsrate nach Embryonentransfer (29,6% bei Nichtraucherinnen vs. 10% bei Raucherinnen) [86]. Auf der anderen Seite beschrieben mehrere Studien, dass keine signifikante Veränderung des Serum-AMH bei Raucherinnen gegenüber Nicht-Raucherinnen bestimmt werden konnten. Dafopoulos et al. untersuchten ein Kollektiv von 137 Patientinnen, davon 59 Raucherinnen, in Bezug auf ihre AMH-Serumspiegel. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede [87]. Auch Nardo et al. und Waylen et al. fanden keine signifikant niedrigeren AMH-Werte bei Raucherinnen, wobei letztere aber einen Trend zum Absinken der Werte erkannten [88, 89].

### 1.1.3. AMH und Body Mass Index (= BMI)

Übergewicht und Fettleibigkeit sind seit Jahren ein gesellschaftliches Problem. Laut DEGS (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland) waren 2013 53% der Frauen in Deutschland zwischen 18 und 79 Jahren übergewichtig (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) [90]. Da die Prävalenz für Übergewicht insbesondere im jungen Erwachsenenalter steigend ist [90] und Einflüsse auf Reproduktivität und Infertilität beschrieben wurden [91-94], wurde auch der Zusammenhang zwischen BMI, AMH und ovarieller Reserve immer wieder zum Thema verschiedener Studien.

Der BMI wird zur Bestimmung von Untergewicht, Normalgewicht und Übergewicht genutzt. Er ergibt sich aus dem Gewicht in Kilogramm geteilt durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat.

$$BMI = \frac{\text{Gewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

*BMI-Formel (eigene Abbildung)*

Tabelle 1 zeigt die Einteilung der BMI-Klassifikation.

<b>Klassifikation</b>	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Untergewicht	<18,5
Normalgewicht	18,5-24,9
Übergewicht	$\geq 25$
Adipositas	$\geq 30$
Adipositas °I	30-34,9
Adipositas °II	35-39,9
Adipositas °III	$\geq 40$

Tabelle 1: BMI-Klassifikation; Quelle: WHO 1995, 2002, 2004

Der BMI korreliert gut mit der Körperfettmasse und ist schnell, einfach und standardisiert messbar. Allerdings gibt er keine Auskunft über die Fettverteilung am Körper und geriet deshalb vor allem in den letzten Jahren in die Kritik, da

insbesondere das abdominelle Fett, welches um die inneren Organe liegt, in Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes mellitus gebracht wurde [90].

Zusammenhänge zwischen BMI und dem AMH-Serumspiegel werden immer wieder beobachtet [83, 95-98]. Insbesondere im späten reproduktiven Alter wurden bei höherem BMI signifikant niedrigere AMH-Werte gemessen [83]. Moy et al. untersuchten Zusammenhänge zwischen AMH, BMI und der ethnischen Herkunft [98]. Nur bei weißen Europäerinnen fanden sie heraus, dass sich ein höherer BMI negativ auf AMH auswirkt, allerdings zeigte sich bei allen anderen ethnischen Zugehörigkeiten kein signifikanter Effekt [98]. Bernardi et al. hingegen konnten auch bei adipösen afro-amerikanischen Frauen signifikant niedrigere AMH-Werte als bei normalgewichtigen afro-amerikanischen Frauen messen [97]. Andere Studien beschreiben keine signifikanten Einflüsse des BMIs auf die AMH-Konzentrationen [17, 22, 23, 40, 80, 99-101]. Nicht vollständig ist geklärt, ob niedrigere AMH-Werte bei höheren BMI-Werten auch tatsächlich eine geringere OR widerspiegeln. So konnten bei hohem BMI, trotz niedriger AMH-Serumspiegel normale AFC gemessen werden [83].

Die Zusammenhänge zwischen einem höheren BMI und dem Abfall der AMH-Werte im Zuge einer laparoskopischen Zystenentfernung wurden mehrfach untersucht [17, 22, 23, 31]. Aus den Studien gingen keine signifikanten Unterschiede des AMH-Abfalls bei Normal- und Übergewichtigen hervor.

## **1.2. Ovarielle Zysten**

Ovarielle Zysten sind sackartige, teils flüssigkeitsgefüllte, meist benigne Neubildungen am Ovar. Größtenteils werden sie zufällig in routinemäßigen Ultraschall-Untersuchungen entdeckt. Sie können bei Frauen jeden Alters auftreten, auch bereits bei Neugeborenen wurden ovarielle Zysten beschrieben [102]. Vor der Menopause liegt die Prävalenz für Ovarialzysten bei etwa 7% [1, 2] und postmenopausal bei etwa 3% [103]. In den meisten Fällen handelt es sich um benigne Befunde. Bei Buys et al. fanden sich nur bei 5% von 570 Patientinnen, bei welchen eine operative Entfernung ovarieller Zysten durchgeführt worden war ein malignes Geschehen [104] und bei Gilbert et al. lag bei nur 4% von 197 Patientinnen ein Ovarialkarzinom zugrunde [105]. Das Auftreten ovarieller Zysten ist bei jüngeren Frauen zwar häufiger, jedoch ist das Malignitätsrisiko bei postmenopausalen Frauen deutlich erhöht [6, 106].

### **1.2.1. Diagnostik ovarieller Zysten**

Zur Einschätzung der Dignität von ovariellen Zysten ist der transvaginale Ultraschall nach wie vor die Gold-Standard Methode. Zu den sonographischen Kriterien zur Einteilung von Zysten gehören Lokalisation und Ausmaß des Befundes, Wandbeschaffenheit, Echogenität. Ein- oder Mehrkammerigkeit, Vorhandensein von Binnenechos und die Messung der Durchblutungsgeschwindigkeit (Doppler-Sonographie). Einkammerige, glattwandige und echofreie Zysten sprechen am ehesten für Benignität [107, 108]. Malignitätskriterien sind unscharf berandete multilokuläre Zysten mit soliden Anteilen, papillären Strukturen, vermehrter Durchblutung und Aszites [3].

Auch die bimanuelle Untersuchung von Uterus und Ovar eignet sich nach wie vor zur Erkenntnisgewinnung über Größe, Mobilität, Schmerzhaftigkeit und Konsistenz einer Ovarialzyste [4, 109].

CA-125, ein Serum-Tumormarker für ovarielle Malignome und kann in der Diagnostik von ovariellen Zysten unterstützend verwendet werden [110]. Jedoch

steigt CA-125 auch bei Infektionen, Endometriose und anderen Krebserkrankungen an, so dass er sich nicht als Screening-Marker eignet. Bei Frauen vor der Menopause mit einer gesicherten Ovarialzyste und einem erhöhten CA-125 (>35 U/ml) wurden in 18 % Karzinome gefunden. In der gleichen Untersuchung bei Frauen nach der Menopause bestätigte sich in 80% der Malignitätsverdacht [111]. Somit kann insbesondere bei älteren Frauen CA-125 hinweisend für einen Malignitätsverdacht sein.

Einige Zystenarten stehen mit dem Zyklus der Frau in Zusammenhang und unterliegen endokrinen Steuerungsvorgängen. Die häufigste präovulatorische Zystenart ist die Follikelzyste und die häufigste postovulatorische Zystenart ist die Corpus-Luteum-Zyste [112]. Solche Zysten bilden sich in den meisten Fällen von selbst innerhalb weniger Wochen zurück. Deshalb müssen bei der Diagnose von ovariellen Zysten klinische Parameter wie Zyklusphase und das Alter der Patientin berücksichtigt werden [108].

### **1.2.2. Benigne Ovarialzysten**

Da sich in den histologischen Befunden der Zysten der Patientinnen in der vorliegenden Studie insbesondere Follikelzysten, Corpus-Luteum-Zysten, Dermoidzyste und Endometriosezysten fanden, werden diese im Folgenden in Bezug auf Pathogenese, Makroskopie und Histologie genauer beschrieben. Diese Zysten sind in ihrem Wachstum spezifisch und ihre Auswirkung auf AMH unter der laparoskopischen Zystenentfernung wurde schon mehrfach als unterschiedlich zu den anderen Zystenarten beschrieben [5, 21, 22].

Unter die Klassifizierung „andere Zysten“ fallen alle Zysten, die nicht Follikelzysten, Dermoiden oder Endometriome sind.

#### **1.2.2.1. Zystenarten mit Zyklusabhängigkeit: Follikel- und Corpus-Luteum-Zysten**

Follikelzysten sind die häufigsten ovariellen Zysten im reproduktiven Alter. Sie entstehen aus einem heranreifenden Follikel. Als Follikelzysten werden Follikel

bezeichnet, die eine Größe von mehr als 3-4 cm aufweisen. Der Übergang von einem Graaf'schen Follikel, der im physiologischen Zyklus der Follikelreifung auftritt, zu einer Follikelzyste ist fließend. Der Follikel atresiert dabei nach der Ovulation nicht, sondern persistiert und nimmt an Größe zu. So kann die Zyste einen Durchmesser von über 10 cm erreichen. Dies kann entweder durch erhöhte FSH-Sekretion ausgelöst werden oder als Folge einer Überreaktion bei normalen FSH-Werten auftreten [113]. Follikelzysten sind dünn-glattwandig begrenzt und weisen sonographisch eine echofreie Homogenität auf [4]. Sie sind mit einer klar-gelblichen Flüssigkeit gefüllt [114]. Bei Hormonbildung in den Granulosazellen der Follikelzyste kann es durch Östrogenwirkung zu Endometriumshyperplasie und in der Folge zu Schmierblutungen kommen [113].

Corpus-Luteum-Zysten sind die häufigsten postovulatorischen Ovarialzysten der Frau. Das Corpus Luteum entsteht nach der Ovulation aus dem Graaf'schen Follikel und wird auch Gelbkörper genannt. Durch übermäßiges Einbluten und Bildung eines Blutkoagels mit anschließender Verflüssigung kommt es zur Bildung eines Hohlraumes im Inneren des Corpus Luteum. Wenn dieser Hohlraum besonders groß wird, spricht man von einer Corpus-Luteum-Zyste. Makroskopisch zeigt sich aufgrund der Einblutung ein gelbliches Zysteninneres. Histologisch besteht die Wand aus luteinisierten Theka-Granulosa-Luteinzellen und einer Bedeckung aus Bindegewebe [114]. Am häufigsten zeigen sich Corpus-Luteum-Zysten in der Schwangerschaft oder nach ovulationsauslösender Therapie in der Kinderwunschbehandlung [113]. Meistens werden diese Zysten nicht größer als 8 cm im Durchmesser und bilden sich innerhalb von zwei bis vier Monaten von selbst zurück [4].

#### **1.2.2.2. Dermoidzysten**

Dermoidzysten, auch reife Teratome genannt, entstehen aus Keimzellen und sind die häufigsten bei Frauen im reproduktiven Alter vorkommenden gutartigen Tumore der Keimzellen. Der Altersgipfel liegt bei etwa 30 Jahren und in 10-25% kommen Dermoidzysten bilateral vor [115]. Sie können aus allen drei Keimblättern entstehen, am häufigsten jedoch aus Ektoderm [116]. Reife

zystische Teratome sind benigne, wohingegen unreife als obligat maligne angesehen werden und in 1-3% der Fälle entarten [117, 118]. In den meisten Fällen sind Dermoidzysten symptomlos, jedoch können sie Symptome wie Schmerzen, Blutungsstörungen oder Entzündungen hervorrufen [119]. Aufgrund der Herkunft des Gewebes können sich in Dermoidzysten Haare, Nervengewebe, Muskulatur, Talgdrüsen, Knorpel- oder Knochenteile und sogar ganze Zähne befinden [115].

### **1.2.2.3. Endometriosezysten**

Endometriose ist eine weit verbreitete und oft erst spät diagnostizierte Erkrankung. Etwa 2-15% der Frauen im reproduktiven Alter sind davon betroffen [120-122]. Als Endometriose bezeichnet man das Wachsen von Endometriumsgewebe außerhalb des Corpus uteri. Das Gewebe siedelt sich vor allem im kleinen Becken, im Douglas Raum, in den Ovarien oder den Ligg. Sacrouterina an und löst lokal eine Entzündungsreaktion aus. Als Folge kann es zu Adhäsionen, Fibrosierungen und Narbenbildung kommen. Das Gewebe unterliegt dem Menstruationszyklus der Frau und kann zu Symptomen wie Blutungsbeschwerden, Schmerzen, Müdigkeit und Erschöpfung sowie häufig zu Subfertilität führen [123]. Die Pathogenese der Endometriose ist bis heute nicht vollständig geklärt. Es wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen, die eine Kombination aus hormonellen, genetischen und immunologischen Ursachen berücksichtigt. Dabei wird eine 7-10fache familiäre Häufung bei Verwandten 1. Grades beschrieben, somit scheint eine genetische Grundlage gegeben [124]. Da das klinische Bild sehr variabel in Erscheinung tritt, dauert es vom Auftreten erster Symptome bis hin zur endgültigen Diagnosestellung im Schnitt etwa 9 Jahre [125]. Die psychische und soziale Belastung durch die Symptomatik und die Diagnoseverzögerung beeinflussen die Patientinnen erheblich. In etwa 20-30% der Fälle finden sich sogenannte Endometriosezysten oder Endometriome am Ovar [126]. Makroskopisch zeigen sich Endometriome multizystisch mit einer schwammartigen Konsistenz und werden aufgrund ihrer braunen Farbe auch als Schokoladenzysten bezeichnet. Wichtig für die Therapie ist, dass Endometriome am Ovar oft nicht die einzige Lokalisation darstellen, sondern dass häufig weitere

Herde vorliegen, welche mitbehandelt, d.h. auch chirurgisch entfernt werden sollten [127].

#### **1.2.2.4. Andere Zystenarten**

Zu den anderen Zystenarten werden Zysten unterschiedlichen Ursprungs gezählt. Beispielhaft werden seröse und muzinöse Zystadenome beschrieben.

Seröse Zystadenome treten als ein- oder mehrkammerige Zysten meist unilateral am Ovar auf. Sie weisen einen Durchmesser von mehreren Zentimetern auf und sind mit bernsteinfarbener Flüssigkeit gefüllt. Sonographisch wird eine glattwandige Zyste mit echofreiem Inneren beschrieben. Mikroskopisch zeigt sich ein einreihiges seröses Epithel aus ziliotragenden Epithelzellen mit tubarer Differenzierung. Nicht nachweisbar dürfen Atypien, Mitosen oder mehrreihiges Epithel sein, da dies für das Vorliegen eines sogenannten Borderlinetumors, d.h. einer Präkanzerose sprechen würde [128].

Muzinöse Zystadenome sind große, mehrkammerige, äußerlich glatt begrenzte, benigne Tumore. Sie treten in der Regel unilateral und multi- oder unilokulär mit einer Größe von 5 - 20 cm Durchmesser auf, können aber mit bis zu 50 cm Durchmesser auch noch deutlich größer werden. Makroskopisch zeigt sich eine gallertartige, muzinöse gelbliche Masse im Inneren der Zyste. Histologisch zeichnet sich das muzinöse Zystadenom durch einschichtiges, zylindrisches Epithel mit basal liegenden Zellkernen aus. Es finden sich kryptenähnliche Invaginationen, zahlreiche Mitosen und selten Psammomkörperchen [129, 130].

#### **1.2.3. Therapie ovarieller Zysten**

Als Therapie für ovarielle Zysten kommen mehrere Möglichkeiten in Frage: Watchful waiting, medikamentöse Therapie und operative Entfernung der Zyste. Die Wahl der Therapie ist abhängig von klinischen und sonographischen Befunden sowie von Symptomatik, Alter und körperlichem Zustand der Patientin [16].

Bei symptomlosen Zysten wird in aller Regel zunächst abgewartet und in regelmäßigen Abständen von etwa 6 Wochen eine Kontrolle der Zyste durchgeführt, was als 'watchful waiting' bezeichnet wird. Bei prämenopausalen Frauen kommt es in etwa 50% der Zysten nach 6 Monaten und bei 73% nach 30 Monaten zur spontanen Regression [3].

Eine medikamentöse Therapie erfolgt in der Regel mit Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten, Gestagenen, GnRH-Analoga oder Danazol (bei Endometriomen). Indikationen sind rezidivierende oder persistierende funktionelle Zysten und Zysten nach ovulationsstimulierender Therapie. Auch zur Prävention funktioneller Zysten eignet sich die Therapie mit höher dosierten Einphasenpräparaten (Pille), Gestagenen oder GnRH-Agonisten [16, 131].

Goldstandard bei benignen ovariellen Zysten ist die laparoskopische Zystektomie [12-16]. Das Ziel ist die Entfernung der Zyste samt Zystenbalg unter bestmöglichem Erhalt der Ovarien (Abbildung 3a-c).

#### **1.2.4. OP-Indikationen bei ovariellen Zysten**

Die operative Entfernung ovarieller Zysten dient insbesondere der Prävention von Folgeschäden durch die Zyste, wie zum Beispiel einer Ruptur oder Verknöcherung von Malignität [8].

Zu den Indikationen für eine laparoskopische Zystenentfernung zählen einfache, über mehrere Zyklen persistierende Zysten, symptomatische Zysten, sowie einfache Zysten mit einem Durchmesser größer als 6 cm und bei Größenzunahme sowie unklare Befunde [5, 7]. Als Beschwerden können Dysmenorrhoe, Dyspareunie, Fieber oder Schmerzen auftreten [3]. Komplikationen wie Torsion, Infarzierung, Ruptur, Blutungen oder Infektionen machen eine Operation oft zwingend notwendig [9]. Zu einer Ovariectomie und Adnexektomie kommt es, wenn bei der Zystenentfernung Ovar und Tuben nicht rekonstruiert werden können [132, 133]. Die Entscheidung zur radikalen Operation sollte jedoch mit größter Vorsicht getroffen werden, da sie die Fertilität der Patientin in weitem Maße beeinflusst. Weitere Indikation zur Zystektomie sind

der Verdacht auf Malignität, Dermoidzysten oder Endometriome, welche die Fertilität einschränken oder Symptome verursachen können [5-7].

### **1.2.5. Laparoskopisches Operationsverfahren**

Die laparoskopische Zystenentfernung hat sich in den letzten Jahren immer mehr etabliert, da sie im Vergleich zur offenen Laparotomie viele Vorteile aufweist. Intraoperativ kann durch die Laparoskopie der Blutverlust signifikant gesenkt werden. In einer retrospektiven Datenanalyse von Benezra et al. über 108 Patientinnen, von denen jeweils etwa die Hälfte laparoskopisch und die andere Hälfte mit Laparotomie operiert worden war, war bei der mittels Laparoskopie operierten Kohorte, der Blutverlust mit  $71,6 \pm 63,5$  ml signifikant geringer als bei der Laparotomie - Vergleichskohorte mit  $119,2 \pm 101,6$  ml [134]. Auch auf postoperative Schmerzen und die Genesungszeit wirkt sich die Laparoskopie deutlich positiv aus [13, 135]. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts konnte durch die Laparoskopie von  $2,2 \pm 1,0$  Tagen auf  $0,8 \pm 0,8$  Tage gesenkt werden und somit wurden auch die Kosten des Aufenthalts geringer.

Negative Einflüsse hatte die Laparoskopie nur auf die Rupturgefahr und die Dauer der Operation. In 31,4 % der laparoskopischen Zystenentfernungen rupturierte die Zyste unter der OP, bei der offenen Chirurgie geschah dies nur in 4,1% der Fälle. Außerdem war die OP-Dauer unter Laparoskopie mit  $118,4 \pm 51,5$  Minuten länger als bei der Laparotomie mit  $86,7 \pm 39,6$  Minuten [134].

#### **1.2.5.1. Ablauf der Laparoskopie**

Die laparoskopische Zystenentfernung erfolgt unter Vollnarkose. Zu Beginn der OP werden in der unteren Nabelgrube mithilfe einer Veress-Nadel 2-3 Liter CO<sub>2</sub> in die Bauchhöhle geleitet. Ist der Bauch ausreichend mit Gas gefüllt, wird die Veress-Nadel entfernt und an der gleichen Stelle ein Trokar eingesetzt. Über den Trokar wird nun das Laparoskop eingeführt. Nachdem in Rundumsicht alle sichtbaren Organe beurteilt wurden und Verletzungen ausgeschlossen werden

konnten, folgt die Begutachtung von Uterus, Tuben und Adnexen. Gegebenenfalls werden über weitere Einschnitte Arbeitstrokare eingeführt.

In der Regel erfolgt nun die Entnahme einer Douglas-Zytologie sowie die Darstellung der Ovarialzyste mit ggf. einer scharfen Punktion zur Entnahme einer Zystenzytologie. Eventuell ist eine Blutstillung mittels Elektrokoagulation nötig. Eine Punktion darf nur bei makroskopisch, sonographisch und klinisch benignem Befund erfolgen, um eine Verschleppung von malignen Zellen in den Bauchraum zu verhindern.

Der folgende OP-Verlauf ist von der Zystenart abhängig. Es gibt die Möglichkeit des Abpunktierens des Zysteninhalts, einer Fensterung der Zyste mit Biopsieentnahme und der kompletten Zystenexstirpation (siehe Abbildungen 3-5). Insbesondere bei Endometriosezysten ist der Erfolg der chirurgischen Intervention vor allem von der Radikalität der OP abhängig. Wenn eine klassische Zystenausschälung aufgrund eines Missverhältnisses zwischen Ovar- und Zystenvolumen nicht möglich ist, sollte zumindest eine Entlastung der Endometriosezyste und Resektion oder Koagulation von sichtbaren Endometrioseherde erfolgen, da es sonst zu Rezidiven mit einer Rezidivrate von bis zu 30 % kommen kann [136, 137]. Bei anderen Zystenarten wird versucht, die Integrität der Zyste möglichst zu erhalten. In manchen Fällen ist eine Ausweitung zur Adnexektomie unumgänglich, insbesondere bei Infiltration in das Ovarialgewebe mit Verdacht auf Malignität. Zum Erhalt des Ovars kann in Fällen eines Missverhältnisses von Ovar und Zyste mit drohendem Verlust des Ovars auch eine Fensterung zur Zystenentlastung erfolgen. Nach der Entfernung des pathologischen Gewebes erfolgt in der Regel die Blutstillung mit Hilfe von Elektrokoagulation. Selten ist ein Zusammenführen von Ovarialgewebe mittels Naht notwendig. Die resezierte Zyste wird über einen Trokar entfernt. Hilfreich hierbei kann ein sogenannter Bergebeutel oder Endobag sein, in welchen das resezierte Gewebe verpackt wird und so vollständig geborgen werden kann [138]. Bei der Bergung muss eine Kontamination von Bauchhöhle und Bauchdecke verhindert werden, da bei potentiellen Malignomen die Verschleppung von bösartigen Zellen möglich ist [11, 116, 132]. Droht die Gefahr

einer Zystenruptur, sollte beim Verdacht auf Malignität eher ein offener Operationsweg gewählt werden [4, 116].

Die laparoskopische Zystenentfernung am Ovar ist ein sehr schonendes Operationsverfahren, welches deutlich geringere Komplikationsraten als die offene Chirurgie hat. Die Rate der schweren Komplikationen unter einer Laparoskopie liegt zwischen 0,4 und 4,2 % und die Letalität bei 0,2% [112].

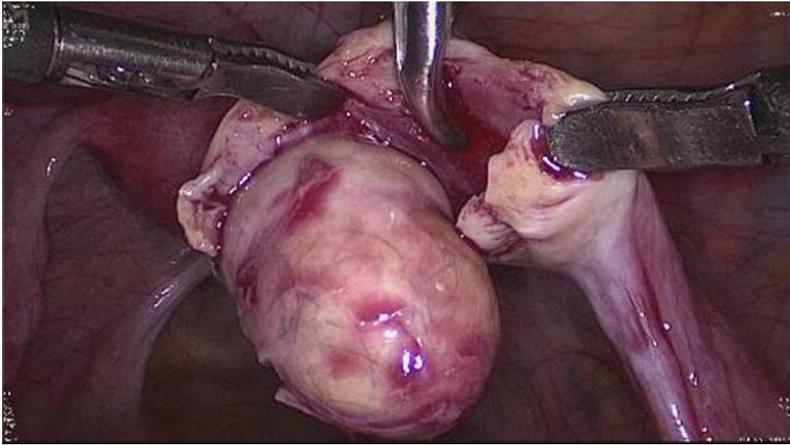


Abbildung 3: Lösen einer Dermoidzyste am Ovar mittels Zug-Gegenzug-Technik

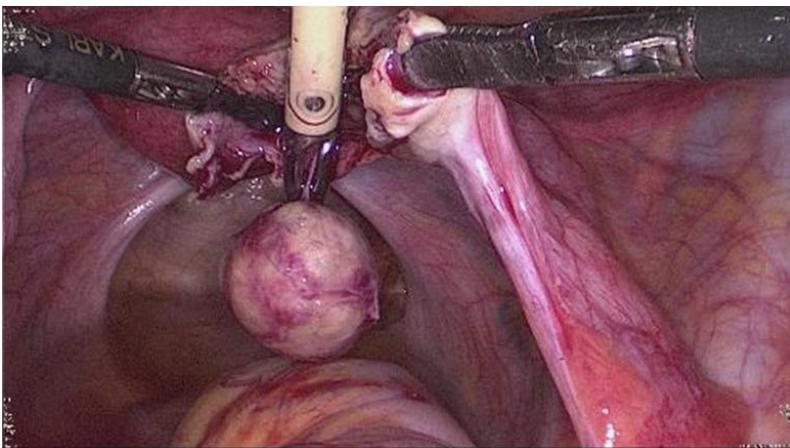


Abbildung 4: Dermoidzyste ist vollständig vom rechten Ovar gelöst

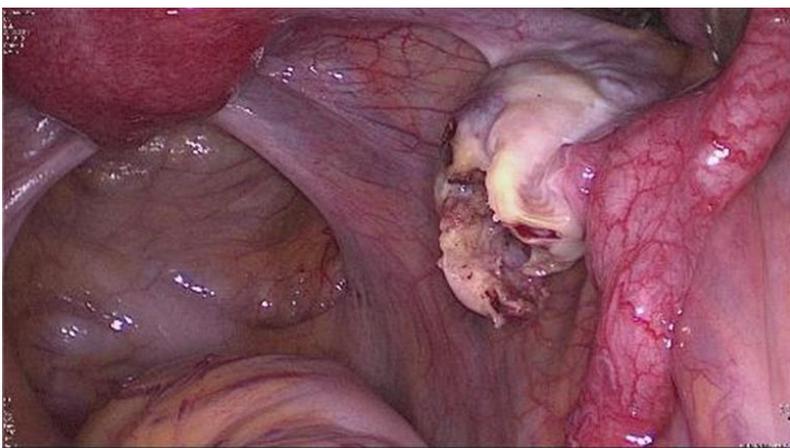


Abbildung 5: rechtes Ovar nach vollständiger Zystenextirpation bei Dermoidzyste

Abbildungen 3-5: Schrittweise Darstellung einer laparoskopischen Zystenextirpation bei Dermoidzyste am rechten Ovar (Quelle: Bilder wurden freundlicherweise von Herrn Dr. F. Neis und dem Department für Frauengesundheit des Universitätsklinikums Tübingen zur Verfügung gestellt).

### **1.3. Veränderungen der AMH-Werte bei ovariellen Zysten**

Der Zusammenhang zwischen AMH-Werten im Serum und ovariellen Zysten wurde bereits in mehreren Studien beschrieben [20, 22, 29, 139, 140].

Insbesondere beim Vorliegen von Endometriosezysten wurden sowohl im Vergleich mit anderen benignen Zysten als auch im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe signifikant niedrigere AMH-Werte gemessen [20, 22, 139, 140]. Auch die Größe der vorliegenden Zyste scheint mit den AMH-Werten in Beziehung zu stehen. Es wurden bei unilateralen Endometriomen mit einem Durchmesser von mehr als 50 mm signifikant niedrigere AMH-Werte als bei kleineren Endometriomen gemessen [29].

Kontrovers erscheinen die Ergebnisse anderer Studien, welche keine signifikanten Unterschiede zwischen den AMH-Werten bei Endometriosezysten, Dermoidzysten oder anderen benignen Zysten beschrieben [31].

### **1.4. AMH unter laparoskopische Zystektomie**

Ein Absinken der AMH-Konzentration im Serum nach laparoskopischer Zystenentfernung wurde bereits in mehreren Publikationen beschrieben [5, 17-31]. Als mögliche Ursache kommt eine Zerstörung von Ovarialgewebe durch die OP in Frage. Diese kann in Folge von Parenchymentfernung, Nekrose, lokaler Entzündung sowie Gefäßzerstörung und Minderperfusion auftreten [141]. Hier scheinen insbesondere die Art und Größe der entfernten Zyste die Veränderung der AMH-Konzentration zu beeinflussen. Beispielsweise beschrieben Amooee et al., bei der Entfernung von Dermoidzysten ein stärkeres Absinken der AMH-Konzentrationen als bei anderer Zystenarten [19]. Auch Chun et al. beschrieben einen signifikant stärkeren Abfall der AMH-Werte bei der Entfernung von Endometriomen und Dermoiden im Vergleich zu anderen benignen Zysten [31]. Bei Chen et al. und Lind et al. hatten Endometriosezysten die größte Auswirkung auf den AMH-Abfall [5, 22]. Nicht nur die Art der Zyste, sondern auch Anzahl der

Zysten und Uni- bzw. Bilateralität wurden mit den AMH-Konzentrationen in einen signifikanten Zusammenhang gestellt [19, 20, 22, 23].

Aufgrund der starken Schädigung des intakten ovariellen Gewebes unter der operativen Therapie von Endometriosezysten empfehlen Busacca et al., Zysten nur bei Schmerzen, Infertilität und ab einer Größe über 4 cm zu operieren [24]. Kontrovers hierzu gaben Chen et al. und Kitajima et al. die Empfehlung, aufgrund der starken Verwachsung von Endometriosezysten mit intaktem Ovarialgewebe und der signifikant niedrigeren postoperativen AMH-Werte möglichst früh eine operative Therapie anzustreben [22, 26].

Als weitere mögliche Ursache für die Zerstörung des ovariellen Gewebes wurden Operationstechniken und insbesondere das Ausmaß der intraoperativen Blutstillung mittels Thermokoagulation diskutiert [17, 142, 143]. Die Blutstillung mittels Hemostatic tissue sealing gilt im Vergleich zur bipolaren Koagulation als weniger gewebeschädigend [25, 30]. Hemostatic tissue sealing besteht aus mit Thrombin besetztem Gelatinegranulat, welches auf die blutende Wunde aufgetragen wird und dort für eine aktive Hämostase sorgt [144]. Anders als bei der Thermokoagulation, welche über Strom oder Laser unter Hitzeeinwirkung Gewebe zerstört, wird hierbei kein intaktes Gewebe geschädigt. Sowohl der intraoperative Blutverlust, als auch die Dauer der OP wurden bereits im Zusammenhang mit einer Verminderung des AMH diskutiert [5].

Auch die Erfahrungheit des operierenden Teams kann Auswirkungen auf die Zerstörung von intaktem Ovarialgewebe unter der laparoskopischen OP haben [145].

## 1.5. Fragestellung

In verschiedenen Studien wurde, wie oben dargestellt, der negative Effekt einer laparoskopischen Zystektomie auf die OR beschrieben [5, 17-31]. Insbesondere das Anti-Müller-Hormon hat sich als zyklusunabhängiger Marker für die Schädigung von Primär- und Sekundärfollikeln im Ovar etabliert. In Ultraschalluntersuchungen zeigte sich postoperativ regelmäßig ein Rückgang der Follikelzahlen und eine Verminderung des Ovarialvolumens, was ebenfalls den Rückschluss auf den Verlust gesunden Gewebes zulässt [18, 21, 32, 33].

Die Zerstörung des ovariellen Gewebes kann durch eine Vielzahl von operationsbedingten Faktoren, wie zum Beispiel die Blutstillung mittels Thermokoagulation, verursacht werden [25, 30]. Auch die Erfahrung des Operateurs scheint eine Rolle zu spielen [145]. Jedoch konnten die genauen Ursachen und Einflussfaktoren bisher nicht abschließend geklärt werden.

In der vorliegenden Arbeit wird zum Zwecke der Qualitätssicherung der Frage nachgegangen, ob im untersuchten Patientinnenkollektiv an einem großen universitären Zentrum ein Absinken des AMH-Wertes und somit Hinweise für die Zerstörung intakten ovariellen Gewebes bei laparoskopischer Zystektomie zu finden sind. Vor diesem Hintergrund wird zudem untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den AMH-Ausgangswerten sowie der AMH-Veränderungen unter der OP in Bezug auf die unabhängigen Variablen Einnahme OC, Rauchen, BMI, Zystengröße, Dauer der Operation, Uni-/Bilateralität, Vor-OP am Ovar, intraoperativem Blutverlust, Zystenart sowie dem Alter der Patientinnen, besteht.

Folgende konkrete Fragestellung sollen in der vorliegenden Arbeit untersucht werden:

**1. Sind die AMH-Werte insgesamt signifikant abgefallen?**

**2. Waren die Ausgangswerte (AMH A) präoperativ...**

- a. bei Patientinnen mit OC-Einnahme im Vergleich zu Patientinnen ohne OC-Einnahme signifikant niedriger?
- b. bei einer Ovar-erhaltenden Vor-OP im Vergleich zu Patientinnen ohne Vor-OP signifikant niedriger?
- c. bei Übergewichtigen im Vergleich zu Normalgewichtigen signifikant niedriger?
- d. bei Raucherinnen im Vergleich zu Nichtraucherinnen signifikant niedriger?
- e. bei Patientinnen mit einer OP-Dauer >57 Minuten im Vergleich zu kürzerer OP-Dauer signifikant niedriger?
- f. bei Patientinnen mit einem intraoperativen Blutverlust von >10 ml im Vergleich zu Patientinnen mit geringerem Blutverlust signifikant niedriger?
- g. bei bilateralen Zysten im Vergleich zu unilateralen Zysten signifikant niedriger?
- h. bei einer darauffolgenden kompletten Zystenexstirpation signifikant niedriger als bei einer Fensterung der Zyste?
- i. bei Zysten  $\geq 5$  cm im Vergleich zu kleineren Zysten signifikant niedriger?
- j. bei bestimmten Zystenarten im Vergleich zu anderen Zystenarten signifikant niedriger?
- k. abhängig vom Alter signifikant niedriger?

**3. Sind die postoperativ bestimmten Werte (AMH B) ...**

- a. bei OC-Einnahme im Vergleich zu Patientinnen ohne OC-Einnahme signifikant niedriger?
- b. bei einer Ovar-erhaltenden Vor-OP im Vergleich zu Patientinnen ohne Vor-OP signifikant niedriger?
- c. bei Übergewichtigen im Vergleich zu Normalgewichtigen signifikant niedriger?

- d. bei Raucherinnen im Vergleich zu Nichtraucherinnen signifikant niedriger?
- e. bei Patientinnen mit einer OP-Dauer >57 Minuten im Vergleich zu kürzerer OP-Dauer signifikant niedriger?
- f. bei Patientinnen mit einem intraoperativen Blutverlust von >10ml im Vergleich zu Patientinnen mit geringerem Blutverlust signifikant niedriger?
- g. bei bilateralen Zysten im Vergleich zu unilateralen signifikant niedriger?
- h. bei einer kompletten Zystenexstirpation signifikant niedriger als bei einer Fensterung der Zyste?
- i. bei Zysten  $\geq 5$  cm im Vergleich zu kleineren Zysten signifikant niedriger?
- j. bei bestimmten Zystenarten im Vergleich zu anderen Zystenarten signifikant niedriger?
- k. abhängig vom Alter signifikant niedriger?

#### 4. Sind die AMH-Mittelwerte unter der OP...

- a. bei Patientinnen mit OC-Einnahme im Vergleich zu Patientinnen ohne OC-Einnahme signifikant abgefallen?
- b. bei Patientinnen mit einer Ovar-erhaltenden Vor-OP im Vergleich zu Patientinnen ohne Vor-OP signifikant abgefallen?
- c. bei Übergewichtigen im Vergleich zu Normalgewichtigen signifikant abgefallen?
- d. bei Raucherinnen im Vergleich zu Nichtraucherinnen signifikant abgefallen?
- e. bei Patientinnen mit einer OP-Dauer von >57 Minuten im Vergleich kürzerer OP-Dauer signifikant abgefallen?
- f. bei Patientinnen mit einem intraoperativen Blutverlust von >10 ml im Vergleich zu Patientinnen mit geringerem Blutverlust signifikant abgefallen?
- g. bei bilateralen Zysten im Vergleich zu unilateralen signifikant abgefallen?
- h. bei einer kompletten Zystenexstirpation im Vergleich zur Fensterung der Zyste signifikant abgefallen?
- i. bei Zysten  $\geq 5$  cm im Vergleich zu kleineren Zysten signifikant abgefallen?
- j. abhängig von der Zystenart signifikant abgefallen?

k. abhängig vom Alter signifikant abgefallen?

**5. Ist die Differenz der prä- und postoperativen AMH-Werte...**

- a. bei Patientinnen mit OC-Einnahme im Vergleich zu Patientinnen ohne OC-Einnahme signifikant größer?
- b. bei Patientinnen mit einer Ovar-erhaltenden Vor-OP im Vergleich zu Patientinnen ohne Vor-OP signifikant größer?
- c. bei Übergewichtigen im Vergleich zu Normalgewichtigen signifikant größer?
- d. bei Raucherinnen im Vergleich zu Nichtraucherinnen signifikant größer?
- e. bei Patientinnen mit einer OP-Dauer von >57 Minuten im Vergleich zu kürzerer OP-Dauer signifikant größer?
- f. bei Patientinnen mit einem intraoperativen Blutverlust von >10 ml im Vergleich zu Patientinnen mit geringerem Blutverlust signifikant größer?
- g. bei bilateralen Zysten im Vergleich zu unilateralen signifikant größer?
- h. bei einer kompletten Zystenexstirpation größer als bei einer Fensterung der Zyste?
- i. bei Zysten  $\geq 5$  cm im Vergleich zu kleineren Zysten signifikant größer?
- j. abhängig von der Zystenart signifikant größer?
- k. abhängig vom Alter signifikant größer?

**6. In wie weit haben die Variablen, gemeinsam betrachtet, einen Einfluss auf die Differenz der AMH-Werte?**

Ziel ist es, die Auswirkung einer laparoskopischen Zystenentfernung am Ovar auf AMH-Serumkonzentrationen zu untersuchen und dabei unterschiedliche Faktoren zu berücksichtigen, um in Zukunft weitere Aussagen über die Folgen einer Operation am Ovar auf die OR treffen zu können.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Allgemeiner Ablauf**

Die einbezogenen Patientinnen stellten sich von Januar 2010 bis August 2012 in der Ambulanz der Universitätsfrauenklinik Tübingen vor. Dort wurden eine oder mehrerer Ovarialzysten diagnostiziert und es erfolgte die Indikation zur laparoskopischen Zystenentfernung.

Bei den Patientinnen wurden, nach Aufklärung und Zustimmung zur Teilnahme an der Studie, zwei Blutentnahmen (A und B) von je 10 ml zur Bestimmung des AMH-Spiegels im Serum durchgeführt. Die erste Blutprobe (A) wurde vor der OP im Rahmen der Operationsvorbereitungen abgenommen und die zweite Abnahme (B) erfolgte frühestens eine Woche bis spätestens zwei Wochen nach der Operation beim niedergelassenen Frauenarzt (siehe Anschreiben im Anhang). Die Blutproben wurden zentrifugiert und eingefroren. Alle Daten und Proben wurden in pseudonymisierter Form gespeichert und weitergegeben.

Folgende Daten konnten der studieneigenen Dokumentation entnommen werden:

- Datum der Probeentnahme AMH A
- Datum der Probeentnahme AMH B

Zusätzlich wurde durch die Patientinnen selbst ein Fragebogen ausgefüllt, welcher folgende Punkte beinhaltete:

- Geburtsdatum
- Menarche
- Geburten und Fehlgeburten in der Anamnese
- Einnahme OC oder anderer Hormonpräparate
- Endometriose
- Andere schwere Vorerkrankungen
- Chemotherapie in der Vorgeschichte

- Vor-OP am Eierstock

Zum Zeitpunkt der Datenauswertung lagen 52 gültige Fragebögen vor (Fragebogen-Vorlage siehe Anhang).

Im Rahmen der allgemeinen Operationsvorbereitung wurden durch medizinisches Personal der Universitätsfrauenklinik Tübingen folgende Parameter in standardisierten Anamnesebögen dokumentiert:

- Körpergröße
- Gewicht
- Medikamenteneinnahme
- Nikotinkonsum
- Vorerkrankungen der Patientinnen

Aus den abschließenden Operationsberichten des Operateurs gingen folgende Informationen hervor:

- Datum der OP
- Ein- oder beidseitiges Vorliegen der Zysten
- Zystenexstirpation oder Fensterung
- Dauer der Operation in Minuten und den
- intraoperativer Blutverlust in Millilitern

Das intraoperativ entfernte Gewebe wurde im Anschluss an die Operation histologisch durch das pathologische Institut der Universitätsklinik Tübingen untersucht. Die Histologiebefunde lagen zur Auswertung vor und beinhalteten Informationen zu:

- Dignität des Gewebes
- Histologie der Zyste
- Gewebevolumen

### **2.1.1. Einschluss-/Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien waren:

- Alter zwischen 18 und 40 Jahren
- FSH- und LH-Serumspiegel normwertig
- regulärer Zyklus
- jeweils ein prä- und ein postoperativ bestimmter AMH-Wert
- ein oder mehrere benigne Ovarialzysten mit Indikation zur laparoskopischen Zystenentfernung

Ausschlusskriterien waren:

- nicht-ovarerhaltende Voroperationen an den Ovarien oder Tuben
- eine Chemotherapie in der Anamnese
- malignitätsverdächtige Befunde in der präoperativen Sonografie oder der postoperativen Histologie

Aufgrund der Kriterien wurden zunächst 67 Patientinnen in die Studie aufgenommen und aufgeklärt, jedoch konnten nur 52 in die Auswertung einbezogen werden, da von 15 Patientinnen keine zweite Probe zur Datenauswertung vorlag.

### **2.1.2. Ethikvotum/ Einverständniserklärung**

Der Ethikantrag für die Studie „Bestimmung des Markers für die OR (Anti-Müller-Hormon = AMH) bei Patientinnen vor und nach laparoskopischer Ovarialzystenentfernung“ wurde von PD Dr. med. Barbara Lawrenz am 05.05.2009 bei der zuständigen Ethikkommission eingereicht und ist am 10.07.2009 bestätigt worden. Die Projektnummer lautet 199/2009BO2.

Die Einverständniserklärung mit Aufklärung über Inhalte und Durchführung der Studie, sowie Informationen zur Datenverarbeitung, Schweigepflicht und Speicherung der Daten wurden im Vorfeld der Studie von den Patientinnen unterschrieben (Einverständniserklärung siehe Anhang Kapitel 8.2.).

## 2.2. Analyse und Datengewinnung

Die Datengewinnung erfolgte über studieneigene Fragebögen (siehe Anhang) und anhand der Patientenakten in schriftlicher oder in digitaler Form (SAP). Es lagen der OP-Bericht, die Histologiebefunde des entnommenen Gewebes, Anamnesebögen und Pflegeprotokolle des stationären Aufenthalts vor.

Die erfassten Parameter sowie die jeweilige Quelle und das ursprüngliche Skalenniveau werden in Tabelle 2 dargestellt.

<b>Parameter</b>	<b>Quelle</b>	<b>Skalenniveau</b>
Datum Probe A	Studiendokumentation	Metrisch
Datum Probe B	Studiendokumentation	Metrisch
Geburtsdatum	Fragebogen	Metrisch
Menarche	Fragebogen	Metrisch
Anzahl Geburten	Fragebogen	Metrisch
Anzahl Fehlgeburten	Fragebogen	Metrisch
Einnahme OC	Fragebogen/Patientenakte	Nominal
Endometriose	Fragebogen	Nominal
Andere schwere Vorerkrankungen	Fragebogen/Patientenakte	Nominal
Chemotherapie	Fragebogen	Nominal
Vor-OP an Ovar/Tube	Fragebogen	Nominal
Größe	Patientenakte	Metrisch
Gewicht	Patientenakte	Metrisch
Raucheranamnese	Patientenakte	Nominal
OP-Datum	OP-Bericht	Metrisch
OP-Dauer	OP-Bericht	Metrisch
Intraoperativer Blutverlust	OP-Bericht	Metrisch
Ein-/beidseitige Zysten	OP-Bericht	Nominal
Zystenexstirpation oder Fensterung	OP-Bericht	Nominal
Gewebevolumen	Histologischer Befund	Metrisch
Dignität des Gewebes	Histologischer Befund	Nominal
Histologie der Zyste	Histologischer Befund	Nominal

Tabelle 2: Erfasste Parameter, Quelle des Parameters und ursprüngliches Skalenniveau

### 2.3. AMH-Auswertung

Die Proben der Patientinnen wurden nach den oben genannten Einschluss- und Ausschlusskriterien ausgewählt. Die Auswertung der Blutproben erfolgte nach der Auswahl im Labor der Universitätsfrauenklinik Tübingen mittels „AMH Gen II ELISA von Beckman Coulter, Brea Ca, USA“. Die AMH-Werte im Serum wurden in der Einheit ng/ml bestimmt.

Die Normwerte der AMH-Auswertung mittels „AMH Gen II ELISA von Beckman Coulter“ sind in Tabelle 3 dargestellt.

<b>AMH in ng/ml</b>	<b>Beschreibung</b>
1,0 - 8,0	Normwerte für fertile Frauen
0,4 - 1,0	Möglicherweise eingeschränkte Fertilität
<0,4	Stark eingeschränkte Ovarialfunktion

Tabelle 3: Normwerte für AMH in ng/ml; Quelle: Labor Enders (Stand 11/2016)

### 2.4. Methoden

Alle Daten wurden mithilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics 22 verarbeitet.

Zur deskriptiven Statistik der Daten wurde die Anzahl der Patientinnen innerhalb der Variablen mit prozentualem Anteil am Gesamtkollektiv und mit Mittelwerten, Standardabweichungen, Maxima und Minima berechnet.

- Patientinnenalter:

Das Alter wurde mit Mittelwerten, Standardabweichungen, Maxima und Minima berechnet. Die Berechnung erfolgte aus dem Geburtsdatum und dem Datum der Entnahme von Probe A. Für weitere Untersuchungen erfolgte die Einteilung des Kollektivs in die Untergruppen >27 Jahre und ≤27 Jahre.

- Menarche:  
Angabe von Mittelwert, Maximum und Minimum mit SD in Jahren.
- Geburten und Fehlgeburten:  
Einteilung nach jeweiliger Anzahl und Berechnung des prozentualen Anteils.
- Orale Kontrazeption:  
Einteilung in die Gruppen „OC Ja“ und „OC Nein“ und Berechnung des prozentualen Anteils.
- Endometriose  
Einteilung in die Gruppen „Endometriose Ja“ und „Endometriose Nein“ und Berechnung des prozentualen Anteils.
- Andere schwere Vorerkrankungen  
Einteilung in die Gruppen „schwere Vorerkrankungen Ja“ und „schwere Vorerkrankungen Nein“ und Berechnung des prozentualen Anteils.
- Chemotherapie in der Anamnese  
Einteilung in die Gruppen „Chemo Ja“ und „Chemo Nein“ und Berechnung des prozentualen Anteils
- Vor-OP an Ovar/ Tube:  
Einteilung in die Gruppen „Vor-OP Ja“ und „Vor-OP Nein“ und Berechnung des prozentualen Anteils.
- BMI:  
Aus dem Körpergewicht und der Körpergröße wurde der BMI mittels oben genannter Formel berechnet und dann den Gruppen „BMI <25 kg/m<sup>2</sup>“ und „BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup>“ zugeordnet. In der Gruppe „BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>“ wurde eine weitere Unterteilung in die Untergruppen „25-29,99 kg/m<sup>2</sup>“, „30-34,99 kg/m<sup>2</sup>“ und „≥35 kg/m<sup>2</sup>“ vorgenommen. Es erfolgte jeweils die Berechnung des prozentualen Anteils.
- Rauchen:  
Einteilung in die Gruppen „Rauchen Ja“ und „Rauchen Nein“ und Berechnung des prozentualen Anteils.

- OP-Dauer:  
Berechnung des Medians zur Einteilung des Kollektivs in gleich große Gruppen. Einteilung in die Gruppen „OP Dauer >57 Minuten“ und „OP-Dauer ≤57 Minuten“ und die Berechnung des prozentualen Anteils.
- Intraoperativer Blutverlust:  
Einteilung in die Gruppen „Blutverlust >10ml“ und „Blutverlust ≤10ml“ und die Berechnung des prozentualen Anteils.
- Zysten ein-/beidseitig:  
Einteilung in die Gruppen „unilaterale Zysten“ und „bilaterale Zysten“ und Berechnung des prozentualen Anteils.
- Zystenexstirpation oder Fensterung:  
Einteilung in die Gruppen „Zystenexstirpation Ja“ und „Zystenexstirpation Nein“ und Berechnung des prozentualen Anteils.
- Zystengröße:  
Einteilung in die Gruppen „Zystendurchmesser ≥5cm“ und „Zystendurchmesser <5cm“ und Berechnung des prozentualen Anteils.
- Dignität:  
Einteilung in die Gruppen „benigne“ und „maligne“ und Berechnung des prozentualen Anteils.
- Zystenart:  
Einteilung in die Gruppen „Follikelzysten“, „Endometriosezysten“, „Dermoidzysten“ und „andere“ und Berechnung des prozentualen Anteils.

Das Skalenniveau für die unabhängigen Variablen BMI, OP-Dauer, intraoperativer Blutverlust und Zystengröße änderte sich hiermit von metrisch zu nominal.

Zur weiteren Berechnung wurden als Kovariaten nur die Variablen „Alter“, „orale Kontrazeption“, „Vor-OP Ovar“, „BMI“, „Rauchen“, „OP-Dauer“, „intraoperativer Blutverlust“, „Zysten ein-/beidseitig“, „Zystengröße“ und „Zystenart“ einbezogen.

Zur statistischen Analyse der Variablen kamen je nach Fragestellung und Skalenniveau folgende Verfahren zum Einsatz:

- Vergleich von Mittelwerten:
  - Berechnung mit t-Test für verbundene Stichproben.
  - Berechnung mit t-Test für unverbundene Stichproben
- Unterschiede in den Mittelwerten der AMH-Werten präoperativ der Zystenuntergruppen:
  - Berechnung mit einfaktorieller Varianzanalyse.
- Zusammenhangsanalysen:
  - Berechnung mit Korrelationsanalyse nach Pearson.
- AMH-Abnahme bzw. -Zunahme in den dichotomen Variablen OC-Einnahme, Rauchen, BMI, Zystenlokalisierung und -größe, OP-Dauer, intraoperativer Blutverlust und Vor-OP am Ovar:
  - Berechnung mit Chi-Quadrat-Test
- Gemeinsam betrachteter Einfluss der Variablen auf die Differenz der AMH-Werte:
  - Berechnung mit multifaktorieller Regressionsanalyse. Dabei wurden die Variablen Alter, OC-Einnahme, Rauchen, BMI, Zystenlokalisierung und -größe, OP-Dauer sowie der intraoperative Blutverlust in Beziehung zur AMH-Differenz in ng/ml gesetzt.

Zur grafischen Verdeutlichung und Darstellung der Ergebnisse wurden mithilfe von SPSS Boxplot- und Balkendiagramme erstellt.

Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt, signifikante Ergebnisse sind mit (\*) markiert.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Deskriptive Analyse**

Die Ergebnisse der deskriptiven Analyse sind in den Tabellen 4, 5 und 6 dargestellt.

#### **3.1.1. Ergebnisse aus den Fragebögen**

Das durchschnittliche Alter der Patientinnen lag bei 27,44  $\pm$ 6,08 Jahren (Minimum 18 Jahre, Maximum 40 Jahre). 27 Patientinnen waren 27 Jahre alt oder jünger. Der Zeitpunkt der Menarche lag bei den Patientinnen im Mittelwert bei einem Alter von 13,33  $\pm$ 1,4 Jahren (Minimum 10 Jahre, Maximum 16 Jahre) (Tabelle 4a).

Die Geburtenanzahl lag bei einem Mittelwert von 0,37 (0 - 3) Geburten pro Patientin mit einem Maximum von drei Geburten bei zwei Patientinnen. 39 Patientinnen (75 %) waren kinderlos und insgesamt acht (15,3 %) hatten eine Fehlgeburt, davon zwei mit zwei Fehlgeburten in der Vorgeschichte (Tabelle 4b).

Insgesamt 19 (36,5 %) Patientinnen gaben an, regelmäßig ein Hormonpräparat zur oralen Kontrazeption einzunehmen, 33 (63,5 %) nahmen kein Präparat ein.

Eine gesicherte Endometriose-Diagnose lag bei zwei Patientinnen vor, bei zwei weiteren lag eine Verdachtsdiagnose auf Endometriose mit Ziel der weiteren Abklärung vor. Keine Patientin hatte eine andere schwere Vorerkrankung.

Bei keiner der Patientinnen war in der Anamnese eine Chemotherapie durchgeführt worden.

Sechs Patientinnen waren in ihrer Vorgeschichte bereits am Eierstock operiert worden, wobei jeweils beide Eierstöcke erhalten geblieben waren.

### **3.1.2. Ergebnisse aus den Patientenakten**

Der mittlere BMI betrug 23,85 kg/m<sup>2</sup> (SD = 4,091) mit einem Maximum von 37,34 kg/m<sup>2</sup> und einem Minimum von 18,55 kg/m<sup>2</sup>. Der niedrigste BMI-Wert lag oberhalb von 18,5 kg/m<sup>2</sup>, somit hat keine Patientin mit Untergewicht an der Studie teilgenommen. 39 Patientinnen hatten einen BMI von unter 25 kg/m<sup>2</sup>, was auf Normalgewicht schließen lässt. Bei den restlichen 13 Patientinnen wurde ein BMI von über 25 kg/m<sup>2</sup> berechnet. Diese Patientinnen wurden nochmals in Untergruppen aufgeteilt, um die Unterschiede des Übergewichts zu erfassen. Dabei ergab sich, dass acht Patientinnen im Bereich des leichten Übergewichts zwischen 25 und 30 kg/m<sup>2</sup> lagen, drei Patientinnen mit einem BMI zwischen 30 und 35 kg/m<sup>2</sup> bereits zu Adipositas I° gezählt wurden und zwei Patientinnen einen BMI von über 35 kg/m<sup>2</sup> hatten und als Adipositas II° eingestuft wurden. Da der Maximalwert bei 37,34 kg/m<sup>2</sup> lag, hat keine Patientin mit einer Adipositas III° an der Studie teilgenommen. Zur weiteren Auswertung wurde das Kollektiv in zwei Untergruppen (Normalgewicht: BMI <25 kg/m<sup>2</sup> und Übergewicht: BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup>) unterteilt. Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Patientinnen auf die jeweiligen BMI-Untergruppen.

Im vorliegenden Patientinnenkollektiv fanden sich laut Anamnesebogen 29 Nichtraucherinnen und 22 Raucherinnen. Von einer Patientin lagen keine Informationen zur Raucheranamnese vor (Tabelle 4c).

### **3.1.3. Ergebnisse aus den OP-Berichten und Histologiebefunden**

Die Operationsdauer der laparoskopischen Zystektomie wurde als Schnitt-Naht-Zeit definiert und betrug im Mittelwert 61,08 Minuten (Minimum 30 Minuten, Maximum 150 Minuten). Der Median lag bei 57 Minuten. Bei 27 Patientinnen (51,9 %) hatte die OP kürzer oder genau 57 Minuten gedauert, bei 25 Patientinnen (48,1 %) lag die OP-Dauer über 57 Minuten (Tabelle 4c).

Der intraoperative Blutverlust wurde in Millilitern gemessen und unterteilt in Blutverluste von unter oder genau 10 ml und in Blutverluste von über 10 ml. Bei 38 Patientinnen (73,1 %) war der Blutverlust geringer oder genau 10 ml und bei

10 (19,2 %) war der Blutverlust mehr als 10 ml. Von vier Patientinnen (7,2 %) lagen keine Angaben zum intraoperativen Blutverlust vor (Tabelle 4c).

In 80,8 % (N = 42) der Fälle fanden sich die Zysten unilateral, 19,2 % (N = 10) lagen bilaterale Zysten vor (Tabelle 4c).

Eine komplette Zystenexstirpation konnte in 90,4 % (N = 47) durchgeführt werden. Aufgrund eines Missverhältnisses zwischen Zysten- zu Ovarialvolumen und einem daraus resultierenden drohenden Verlust des Ovars konnte bei 5 Patientinnen (9,6 %) nur eine Fensterung der Zyste durchgeführt werden (Tabelle 4c).

Die Zystengröße lag zwischen 1,5 und 10 cm (Mittelwert 5,01 ±2,145 cm) Durchmesser. Bei 28 Patientinnen (53,8%) betrug die Zystengröße 5cm oder mehr. Bei 24 Patientinnen (46,2%) waren die Zysten kleiner als 5cm (Tabelle 4c).

Bei allen Patientinnen ergab sich in der Histologie des entnommenen Zystengewebes ein benigner Befund. Die Zystenart der histologischen Befunde wurde in die Gruppen „Follikelzyste“, „Endometriosezyste“, „Dermoidzyste“ und „andere“ eingeteilt. Es fanden sich 23 Follikelzysten (44,2 %), acht Endometriosezysten (15,4 %), sieben Dermoidzysten (13,5 %) und 14 andere, hier nicht näher definierte Zystenarten (26,9 %). Die Anzahl und prozentualen Anteile der verschiedenen Zystenarten werden in Tabelle 6 dargestellt.

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
Alter Patientinnen	52	27,44	± 6,08	18	40
Alter Menarche	52	13,33	± 1,4	10	16

Tabelle 4a: Alter der Patientinnen bei Probeentnahme A und bei Menarche in Jahren, N=Anzahl, SD=Standardabweichung

<b>Anzahl</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Geburten	39 (75 %)	9 (17,3 %)	2 (3,8 %)	2 (3,8 %)
Fehlgeburten	44 (84,6 %)	6 (11,5 %)	2 (3,8 %)	0 (0 %)

Tabelle 4b: Anzahl der Geburten und Fehlgeburten im Kollektiv

<b>Variable</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>unklar</b>
OC	19 (36,5 %)	33 (63,5 %)	
Endometriose	2 (3,8 %)	50 (96,2 %)	
Andere schwere Vorerkrankungen	0 (0 %)	52 (100 %)	
Chemo in Anamnese	0 (0 %)	52 (100 %)	
Vor-OP am Ovar	6 (11,4 %)	46 (88,5 %)	
BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>	13 (25 %)	39 (75 %)	
Rauchen	22 (42,3 %)	29 (55,8 %)	1 (1,9 %)
OP Dauer >57 Minuten	27 (51,9 %)	25 (48,1 %)	
Blutverlust >10ml	10 (19,2 %)	38 (73,1 %)	4 (7,7 %)
Unilaterale Zysten	42 (80,8 %)	10 (19,2 %)	
Zystenexstirpation	47 (90,4 %)	5 (9,6 %)	
Zystendurchmesser $\geq 5$ cm	28 (53,8 %)	24 (46,2 %)	
Dignität benigne	52 (100 %)	0 (0 %)	

Tabelle 4c: Daten des Kollektivs, Anzahl und prozentualer Anteil

BMI-Mittelwert	23,85 kg/m <sup>2</sup>
Maximum	37,34 kg/m <sup>2</sup>
Minimum	18,55 kg/m <sup>2</sup>
BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	39 (75,0 %)
BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>	13 (25,0 %)
25-29,99 kg/m <sup>2</sup>	8 (15,4 %)
30-34,99 kg/m <sup>2</sup>	3 (5,8 %)
$\geq 35$ kg/m <sup>2</sup>	2 (3,8 %)
N	52

Tabelle 5: Mittelwert, Maximum und Minimum der BMI-Werte; Anzahl der Fälle  $\leq/\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, N = Gesamtzahl

<b>Zystenart</b>	<b>Anzahl (= N)</b>	<b>Prozent (%)</b>
Follikelzyste	23	44,2
Endometriosezyste	8	15,4
Dermoidzyste	7	13,5
andere	14	26,9
gesamt	52	100

Tabelle 6: Anzahl (= N) und Prozentanteil (%) der Zystenarten

### 3.2. Der AMH-Wert

Die Auswertung der AMH-Serumspiegel ergab für die präoperativ bestimmten Werte (Probe A) einen Mittelwert von 3,94 ng/ml ( $\pm$  3,18 ng/ml) mit einem Maximum von 14,65 ng/ml und einem Minimum von 0,05 ng/ml.

Für die postoperativ bestimmten Werte (Probe B) ergab sich ein Mittelwert von 3,14 ng/ml ( $\pm$  2,57 ng/ml) mit einem Maximum von 9,89 ng/ml und einem Minimum welches im nicht-messbaren Bereich unter 0,00 ng/ml lag (Tabelle 7).

	<b>Probe A</b>	<b>Probe B</b>
N	52	52
Mittelwert $\pm$ SD	3,94 $\pm$ 3,18	3,14 $\pm$ 2,57
Maximum	14,65	9,89
Minimum	0,05	<0,00

Tabelle 7: AMH-Werte präoperativ Probe A in ng/ml und postoperativ Probe B in ng/ml

### 3.3. Mittelwertvergleich der prä- und postoperativen AMH-Werte

Der t-Test für verbundene Stichproben zum Vergleich der Mittelwerte der AMH-Serumwerte vor und nach der Operation zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den präoperativen Werten (Probe A) und dem postoperativen Werten (Probe B) ( $t(51) = 3,456$ ,  $p = 0,001^*$ ). Die AMH-Werte der Probe B waren mit dem Mittelwert 3,14  $\pm$ 2,57 ng/ml signifikant niedriger als die Werte der Probe A mit dem Mittelwert 3,94  $\pm$ 3,18 ng/ml. Erkennbar wird dieser Unterschied auch im Boxplotdiagramm Abbildung 6.

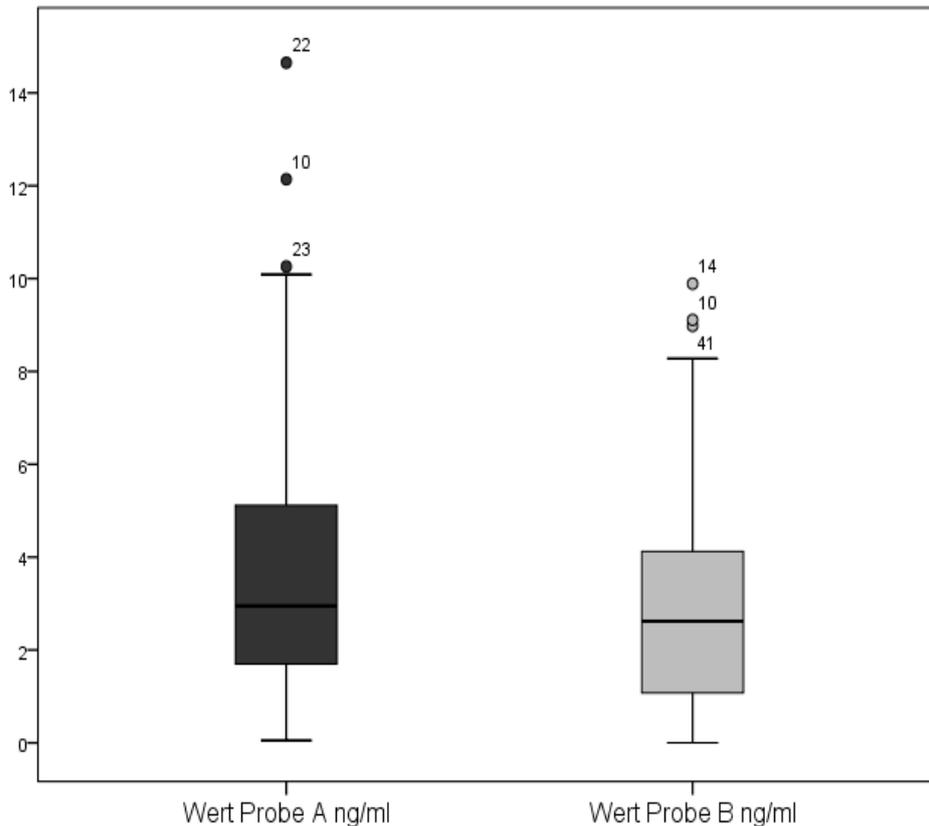


Abbildung 6: Boxplot zum Vergleich der AMH- Werte der Proben A und B

Die Differenz zwischen den prä- und postoperativ bestimmten Werten lag im Mittel bei  $-0,803$  ng/ml (SD  $1,676$ ). Der maximale Abfall wurde mit  $-6,37$  ng/ml bestimmt (Tabelle 8).

Bei 15 Patientinnen (28,8%) wurden - trotz der im Durchschnitt signifikant abgesunkenen Werte - nach der Operation höhere AMH-Serumwerte gemessen als davor. Der maximale Anstieg lag bei  $3,97$  ng/ml (Tabelle 8).

Tabelle 8 zeigt die AMH-Werte mit Standardabweichung innerhalb der Gruppen „AMH-Zunahme“ und „AMH-Abnahme“ mit Standardabweichung sowie die Signifikanzwerte (= p) des t-Tests für verbundene Stichproben. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der AMH-Werte innerhalb der Gruppe mit einem AMH-Anstieg ( $p = 0,01^*$ ). Innerhalb der Gruppe mit AMH-Abfall ergab der t-Test für verbundene Stichproben einen signifikanten Abfall der AMH-Werte ( $p = 0,00^*$ ).

	<b>AMH-Zunahme</b>	<b>AMH-Abnahme</b>
AMH A	2,57 ±1,40	4,50 ±3,52
AMH B	3,41 ±2,04	3,03 ± 2,77
p	0,01*	0,00*

Tabelle 8: Prä- und postoperative AMH-Mittelwerte mit Standardabweichung in ng/ml und Signifikanzwert des t-Test für verbundene Stichproben der Gruppen „AMH-Zunahme“ und „AMH-Abnahme“.

Die Verteilung der 15 Patientinnen mit AMH-Zunahme bezüglich der Kovariaten wird in Tabelle 9a und 9b dargestellt.

	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
OC	8 (53,3 %)	7 (46 %)
Vor-OP Ovar	3 (20 %)	12 (80 %)
BMI ≥25 kg/m <sup>2</sup>	4 (26,7 %)	11 (73,3 %)
Rauchen Ja	6 (40 %)	9 (60 %)
OP-Dauer >57 Minuten	5 (33,3 %)	10 (66,7 %)
Blutverlust >10ml	3 (20 %)	12 (80 %)
Unilaterale Zyste	14 (93,3 %)	1 (6,7 %)
Zystenexstirpation	13 (86,7 %)	2 (13,3 %)
Zystendurchmesser ≥5cm	8 (53,3 %)	7 (46,7 %)

Tabelle 9a: Daten des Kollektivs mit postoperativer AMH-Zunahme (Anzahl N =15 Patientinnen)

	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent (%)</b>
Follikelzyste	6	40 %
Endometriosezyste	1	6,7 %
Dermoidzyste	2	13,3 %
andere	6	40 %

Tabelle 9b: Daten des Kollektivs mit postoperativer AMH-Zunahme (Anzahl N =15 Patientinnen)

Die Verteilung der 37 Patientinnen mit AMH-Abnahme bezüglich der Kovariaten wird in Tabelle 10a und 10b dargestellt.

	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>unklar</b>
OC	11 (29,7 %)	26 (70,3 %)	
Vor-OP Ovar	3 (8,1 %)	34 (91,9 %)	
BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	9 (24,3 %)	28 (75,7 %)	
Rauchen	16 (43,2 %)	20 (54,1 %)	1 (2,7 %)
OP-Dauer >57 Minuten	20 (54,1 %)	17 (45,9 %)	
Blutverlust >10ml	7 (18,9 %)	26 (70,3 %)	4 (10,8 %)
Unilaterale Zyste	28 (75,7 %)	9 (24,3 %)	
Zystenexstirpation	34 (91,9 %)	3 (8,1 %)	
Zystendurchmesser $\geq$ 5cm	20 (54,1 %)	17 (45,9 %)	

Tabelle 10a: Daten des Kollektivs mit postoperativer AMH-Abnahme (Anzahl N =37)

	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent (%)</b>
Follikelzyste	17	45,9
Endometriosezyste	7	18,9
Dermoidzyste	5	13,5
andere	8	21,6

Tabelle 10b: Daten des Kollektivs mit postoperativer AMH-Abnahme (Anzahl N =37)

Mittels Chi-Quadrat-Test wurde die AMH Abnahme bzw. -Zunahme mit den Variablen OC-Einnahme, Rauchen, BMI, Zystengröße, Uni-/Bilateralität, OP-Dauer, intraoperativer Blutverlust und Vor-OP am verglichen. Der exakte Test

nach Fisher wurde nur für die Kreuztabellen angegeben, in denen die erwartete Zellhäufigkeit < 5 war. Es gab keinen Anhaltspunkt für eine signifikante Abhängigkeit zwischen AMH-Abfall/-Zunahme und den Variablen (Tabelle 11).

	$\chi^2$	p	$\Phi$	Fisher's Exact Test
OC Ja/Nein	2,56	0,11	-0,22	
Vor-OP Ovar Ja/Nein	1,48	0,22	-0,17	0,34
BMI $\geq 25$ / $< 25$ kg/m <sup>2</sup>	0,03	0,86	-0,03	1,00
Rauchen Ja/Nein	0,50	0,78	0,10	1,00
OP-Dauer >57 Minuten/ $\leq 57$ Minuten	1,84	0,18	0,18	0,23
Blutverlust >10ml/ $\leq 10$ ml	1,77	0,41	0,18	0,60
Unilaterale Zyste/bilaterale Zysten	2,14	0,14	-0,20	0,25
Zystenexstirpation Ja/Nein	0,34	0,56	-0,08	0,62
Zystendurchmesser $\geq 5$ cm/ $< 5$ cm	0,002	0,962	0,007	

Tabelle 11: Chi-Quadrat-Test für AMH-Abfall/-Zunahme und Variablen

Bezüglich der Zystenuntergruppen war keine gehäufte AMH-Zunahme erkennbar.

Das Patientinnenalter in der Gruppe mit AMH-Zunahme lag bei  $25,8 \pm 7,05$  Jahren (Minimum 18 Jahre, Maximum 40 Jahre).

Das Patientinnenalter in der Gruppe mit AMH-Abnahme lag bei  $28,11 \pm 5,61$  Jahren (Minimum 18 Jahre, Maximum 40 Jahre).

Mittels t-Test für unverbundene Stichproben wurden die Unterschiede der Mittelwerte des Patientinnenalters innerhalb der Untergruppen AMH-Abnahme/-Zunahme untersucht. Diese Analyse ergab keine signifikanten Ergebnisse ( $p=0,218$ ).

### 3.4. Präoperative AMH-Werte in Bezug auf verschiedene Variablen

Zur Prüfung von Unterschieden bezüglich der AMH-Ausgangswerte (Probe A) in Hinblick auf verschiedene Kovariaten (Alter, OC-Einnahme, Vor-OP am Ovar, BMI, Rauchen, OP-Dauer, intraoperativer Blutverlust, Zystenverteilung, Zystenexstirpation, Zystendurchmesser) wurde der t-Test für unverbundene Stichproben angewendet. Wenngleich die AMH-Ausgangswerte bei Patientinnen ohne Übergewicht und ohne OC-Einnahme tendenziell höher ausfielen, waren diese Unterschiede – wie bei allen anderen untersuchten Variablen – nicht signifikant (Tabelle 12 und 13).

	<b>Mittelwert ±SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
OC Ja	3,10 ±2,20	0,56	10,26
OC Nein	4,43 ±3,56	0,57	14,65
Vor-OP Ovar Ja	4,39 ±3,33	0,06	9,62
Vor-OP Ovar Nein	3,89 ±3,19	0,11	14,65
BMI ≥25 kg/m <sup>2</sup>	3,53 ±3,08	0,56	10,26
BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	4,08 ±3,23	0,06	14,65
Rauchen Ja	4,02 ±3,28	0,06	14,65
Rauchen Nein	3,96 ±3,18	0,11	12,14
OP-Dauer >57 Minuten	4,04 ±3,63	0,06	14,65
OP-Dauer ≤57 Minuten	3,85 ±2,76	0,11	10,26
Blutverlust >10ml	5,37 ±4,84	0,06	14,65
Blutverlust ≤10ml	3,73 ±2,64	0,11	10,46
Unilaterale Zyste	3,88 ±3,25	0,11	14,65
Bilaterale Zysten	4,21 ± 3,00	0,57	9,62
Zystenexstirpation Ja	3.88 ± 2.86	0,11	12,14
Zystenexstirpation Nein	4.53 ± 5.81	0,06	14,65
Zystendurchmesser ≥5cm	3,87 ± 3,02	0,83	14,65
Zystendurchmesser <5cm	4,02 ±3,04	0,06	12,14

Tabelle 12: Mittelwerte der präoperativen AMH-Serumwerte in ng/ml in den jeweiligen Untergruppen mit Angabe der Standardabweichung (= SD), Minimum und Maximum.

	<b>df</b>	<b>t-Wert</b>	<b>p</b>
OC Ja/Nein	49,66	1,67	0,102
Vor-OP Ovar Ja/Nein	50	-0,359	0,721
BMI $\geq 25 / < 25$ kg/m <sup>2</sup>	50	0,539	0,593
Rauchen Ja/Nein	49	-0,062	0,951
OP-Dauer $> 57$ Minuten/ $\leq 57$ Minuten	50	-0,209	0,835
Blutverlust $> 10$ ml/ $\leq 10$ ml	10,448	-1,035	0,324
Unilaterale Zyste/bilaterale Zysten	50	0,292	0,772
Zystenexstirpation Ja/Nein	50	-0,432	0,667
Zystendurchmesser $\geq 5$ cm/ $< 5$ cm	50	0,167	0,868

Tabelle 13: Vergleich der Mittelwerte der AMH-Ausgangswerte (AMH A) der jeweiligen Untergruppen mittels t-Test für unverbundene Stichproben.

Für die vier histologischen Zystenuntergruppen wurden jeweils der Ausgangswert des AMH in ng/ml mit Mittelwert, Minimum und Maximum, sowie der Standardabweichung berechnet (Tabelle 14).

	<b>Mittelwert <math>\pm</math>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
Follikelzyste	4,72 $\pm$ 3,84	0,11	14,65
Endometriosezyste	2,55 $\pm$ 1,87	0,06	6,11
Dermoidzyste	3,75 $\pm$ 3,18	1,26	10,09
andere	3,56 $\pm$ 2,36	0,83	8,81

Tabelle 14: AMH A (ng/ml) in Zysten-Untergruppen mit Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (= SD), Minimum, Maximum.

Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab keine signifikanten Unterschiede der präoperativen AMH-Serumwerte bei verschiedenen Zystenarten ( $p = 0,377$ ).

Die Korrelationsanalyse nach Pearson ergab einen schwach negativen, nicht signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientinnen und den präoperativ gemessenen AMH-Werten (AMH A) ( $R = -0,145$ ;  $p = 0,306$ ).

### 3.5. Postoperative AMH-Werte in Bezug auf verschiedene Variablen

In Tabelle 15, 16 und 17 sind die postoperativ bestimmten AMH-Werte (AMH B) mit Standardabweichung, Minimum und Maximum in ng/ml dargestellt, sowie die Ergebnisse des t-Tests für unverbundene Stichproben zur Testung auf Signifikanz der Unterschiede der AMH-B-Werte innerhalb der Untergruppen.

	<b>Mittelwert <math>\pm</math>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
OC Ja	2,64 $\pm$ 1,82	0,52	8,22
OC Nein	3,43 $\pm$ 2,90	0,00	9,89
Vor-OP Ovar Ja	3,61 $\pm$ 2,38	0,77	7,84
Vor-OP Ovar Nein	3,08 $\pm$ 2,61	0,00	9,89
BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	3,06 $\pm$ 2,65	0,37	8,22
BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	3,17 $\pm$ 2,57	0,00	9,89
Rauchen Ja	3,11 $\pm$ 2,12	0,37	8,28
Rauchen Nein	3,24 $\pm$ 2,90	0,00	9,89
OP-Dauer >57 Minuten	2,92 $\pm$ 2,91	0,37	9,89
OP-Dauer $\leq$ 57 Minuten	3,35 $\pm$ 2,23	0,00	8,22
Blutverlust >10ml	3,91 $\pm$ 3,56	0,37	9,11
Blutverlust $\leq$ 10ml	3,09 $\pm$ 2,33	0,00	9,89
Unilaterale Zyste	3,34 $\pm$ 2,63	0,00	9,89
Bilaterale Zysten	2,30 $\pm$ 2,18	0,55	7,84
Zystenexstirpation Ja	3.14 $\pm$ 2.54	0,00	9,89
Zystenexstirpation Nein	3.12 $\pm$ 3.11	0,77	8,28
Zystendurchmesser $\geq$ 5cm	2,75 $\pm$ 1,98	0,37	8,28
Zystendurchmesser <5cm	3,60 $\pm$ 3,01	0,00	9,89

Tabelle 15: Mittelwerte der postoperativen AMH-Serumwerte in ng/ml (AMH B) in den jeweiligen Untergruppen mit Angabe der Standardabweichung (= SD), Minimum und Maximum.

	<b>df</b>	<b>t-Wert</b>	<b>p</b>
OC Ja/Nein	1,062	50	0,293
Vor-OP Ovar Ja/Nein	-0,473	50	0,638
BMI $\geq 25$ / $< 25$ kg/m <sup>2</sup>	0,124	50	0,901
Rauchen Ja/Nein	0,178	49	0,860
OP-Dauer $> 57$ Minuten/ $\leq 57$ Minuten	0,601	50	0,550
Blutverlust $> 10$ ml/ $\leq 10$ ml	-0,686	11,107	0,507
Unilaterale Zyste/bilaterale Zysten	-1,155	50	0,254
Zystenexstirpation Ja/Nein	50	0,02	0,984
Zystendurchmesser $\geq 5$ cm/ $< 5$ cm	1,155	38,026	0,255

Tabelle 16: Vergleich der Mittelwerte der postoperativen AMH-Werte (AMH B) in ng/ml innerhalb der jeweiligen Untergruppen mittels t-Test für unverbundene Stichproben.

	<b>Mittelwert <math>\pm</math>SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
Follikelzyste	3,76 $\pm$ 2,91	0,00	9,11
Endometriosezyste	1,72 $\pm$ 1,39	0,48	4,13
Dermoidzyste	3,18 $\pm$ 3,06	1,06	9,89
andere	2,91 $\pm$ 2,03	0,63	7,82

Tabelle 17: AMH B (ng/ml) in Zysten-Untergruppen mit Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (= SD), Minimum, und Maximum.

Die einfaktorielle Varianzanalyse ergab keine signifikanten Unterschiede der postoperativen AMH-Serumwerte bei verschiedenen Zystenarten ( $p = 0,275$ ).

Die Korrelationsanalyse nach Pearson ergab einen schwach negativen, nicht signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientinnen und den postoperativ gemessenen AMH-Werten (AMH B) [ $R = -0,252$ ;  $p$  (2-seitige Sig.) = 0,071].

### 3.6. Mittelwertvergleich der prä- und postoperativen AMH-Werte bei unterschiedlichen Variablen

Zum Vergleich der Mittelwerte der prä- und postoperativ gemessenen AMH-Werte wurde der t-Test für verbundene Stichproben angewendet. Die Ergebnisse sind Tabelle 18 zu entnehmen.

	<b>AMH A</b>	<b>AMH B</b>	<b>p</b>
OC Ja	3,10 ±2,20	2,64 ±1,82	0,063
OC Nein	4,43 ±3,56	3,43 ±2,90	0,006*
Vor-OP Ovar Ja	4,38 ±3,33	3,61 ±2,38	0,352
Vor-OP Ovar Nein	3,89 ±3,19	3,08 ±2,61	0,002*
BMI ≥25 kg/m <sup>2</sup>	3,53 ±3,08	3,06 ±2,65	0,088
BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	4,08 ±3,23	3,17 ±2,57	0,004*
Rauchen Ja	4,02 ±3,28	3,11 ±2,12	0,026*
Rauchen Nein	3,96 ±3,18	3,24 ±2,91	0,024*
OP-Dauer >57 Minuten	4,04 ±3,36	2,92 ±2,91	0,007*
OP-Dauer ≤57 Minuten	3,85 ±2,76	3,35 ±2,23	0,074
Blutverlust >10ml	5,37 ±4,84	3,91 ±3,56	0,141
Blutverlust ≤10ml	3,73 ±2,64	3,09 ±2,33	0,004*
Unilaterale Zyste	3,88 ±3,25	3,34 ±2,63	0,032*
Bilaterale Zysten	4,12 ±3,00	2,30 ±2,18	0,006*
Zystenexstirpation Ja	3,88 ± 2,86	3,14 ± 2,54	0,002*
Zystenexstirpation Nein	4,53 ± 5,81	3,12 ± 3,11	0,328
Zystendurchmesser ≥5cm	3,87 ±3,02	2,75 ±1,98	0,002*
Zystendurchmesser <5cm	4,02 ±3,41	3,60 ±3,10	0,193

Tabelle 18: prä- und postoperativ bestimmte AMH-Werte in ng/ml mit Standardabweichung (= SD), Vergleich der Mittelwerte mittels t-Test für verbundene Stichproben.

Bezüglich der verschiedenen Zystenarten wurde mithilfe des T-Tests für verbundenen Stichproben untersucht, ob der Unterschied der prä- und postoperativen AMH-Konzentrationen signifikant ist. Die Auswertung des AMH-Abfalls bei unterschiedlichen histologischen Subtypen der Zysten ergab bei

Follikelzysten einen Abfall der AMH-Werte von 4,72 ng/ml auf 3,76 ng/ml ( $p = 0,039^*$ ), bei Endometriosezysten 2,55 ng/ml auf 1,72 ( $p = 0,024^*$ ), bei Dermoidzysten von 3,75 ng/ml auf 3,18 ng/ml ( $p = 0,282$ ) und bei anderen, nicht näher differenzierten Zystenarten von 3,56 ng/ml auf 2,91 ng/ml ( $p = 0,143$ ). Ein signifikanter Abfall der AMH-Werte konnte nur bei Patientinnen mit Follikelzysten ( $p = 0,039^*$ ) oder Endometriosezysten beobachtet werden ( $p = 0,024^*$ ) (Tabelle 19 und 20). Abbildung 7 zeigt die prä- und postoperativ gemessenen AMH-Werte bei unterschiedlichen Zystenarten im Boxplot-Diagramm.

	<b>AMH A <math>\pm</math>SD</b>	<b>AMH B <math>\pm</math>SD</b>
Follikelzysten	4,72 $\pm$ 3,84	3,76 $\pm$ 2,92
Endometriosezysten	2,55 $\pm$ 1,87	1,72 $\pm$ 1,39
Dermoidzysten	3,75 $\pm$ 3,18	3,18 $\pm$ 3,06
Andere	3,56 $\pm$ 2,36	2,91 $\pm$ 2,03

Tabelle 19: Mittelwerte der AMH-Serumspiegel präoperativ (AMH A) und postoperativ (AMH B) in ng/ml bezüglich verschiedener Zystenarten (SD = Standardabweichung in ng/ml).

	<b>df</b>	<b>t-Wert</b>	<b>p</b>
Follikelzysten	22	2,20	0,039*
Endometriosezysten	7	2,86	0,024*
Dermoidzysten	6	1,18	0,282
Andere	13	1,56	0,143

Tabelle 20: Mittelwert-Vergleich der prä- und postoperativ bestimmten AMH-Werte innerhalb der Zystengruppen mittels t-Test für unverbundene Stichproben

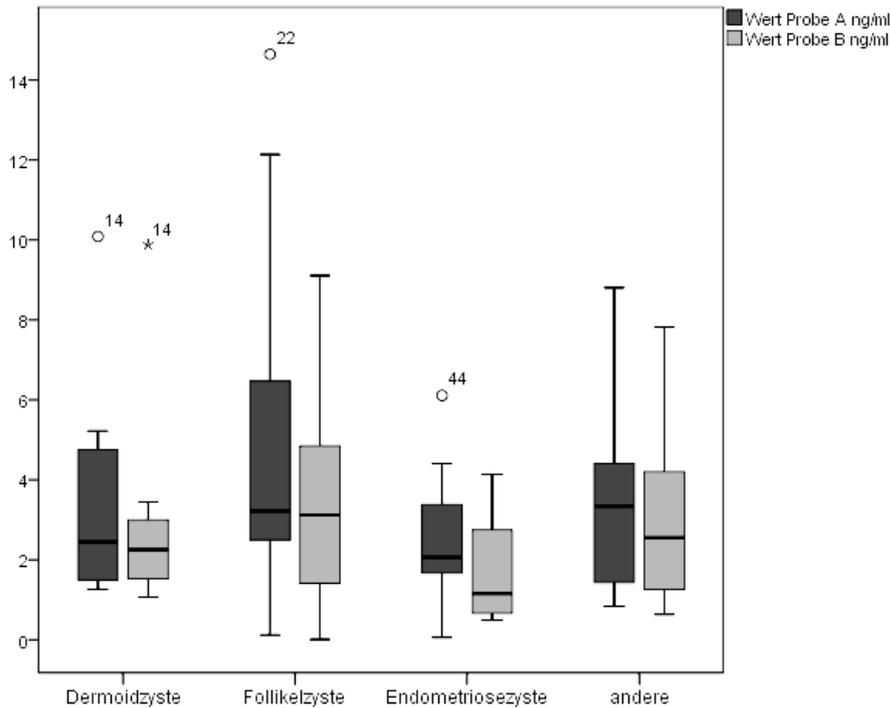


Abbildung 7: Boxplot: AMH A und AMH B (ng/ml) bei unterschiedlichen Zystenarten (rechts nach links: Dermoidzysten, Follikelzysten, Endometriosezysten und andere)

Der t-Test für verbundene Stichproben ergab sowohl für die Patientinnen im Alter von 27 Jahren oder jünger, als auch in der Gruppe der über 27-Jährigen einen signifikanten Abfall der AMH-Werte (Tabelle 21 und 22).

	<b>AMH A <math>\pm</math>SD</b>	<b>AMH B <math>\pm</math>SD</b>
Alter $\leq$ 27 Jahre	4,47 $\pm$ 3,39	3,65 $\pm$ 2,51
Alter >27 Jahre	3,37 $\pm$ 2,88	2,59 $\pm$ 2,57

Tabelle 21: Mittelwerte der AMH-Serumspiegel präoperativ (AMH A) und postoperativ (AMH B) in ng/ml in den Altersklassen  $\leq$ 27 Jahre und >27 Jahre (SD = Standardabweichung in ng/ml).

	<b>df</b>	<b>t-Wert</b>	<b>p</b>
Alter $\leq$ 27 Jahre	26	2,121	0,044*
Alter >27 Jahre	24	3,132	0,005*

Tabelle 22: Mittelwert-Vergleich der prä- und postoperativ bestimmten AMH-Werte in den Altersklassen  $\leq$ 27 Jahre und >27 Jahre.

### 3.7. AMH-Differenzen bei unterschiedlichen Variablen

Mittels t-Test für unverbundene Stichproben wurde untersucht, ob sich in Bezug auf die erhobenen Variablen signifikante Unterschiede der AMH-Differenz finden lassen (Tabelle 24). Bilaterale Zysten wiesen im Vergleich zu unilateralen Zysten einen signifikant stärkeren Abfall der AMH-Werte auf ( $p = 0,019^*$ ). Dieser signifikante Unterschied ist in Abbildung 8 dargestellt. Innerhalb der anderen Variablen ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der AMH-Differenz in den Untergruppen der untersuchten Variablen sind Tabellen 23 und 25 zu entnehmen.

	<b>AMH-Differenz <math>\pm</math>SD</b>
OC Ja	-0,455 $\pm$ 0,100
OC Nein	-1,004 $\pm$ 1,949
Vor-OP Ovar Ja	-0,773 $\pm$ 1,849
Vor-OP Ovar Nein	-0,807 $\pm$ 1,674
BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	-0,467 $\pm$ 0,906
BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	-0,915 $\pm$ 1,860
Rauchen Ja	-0,914 $\pm$ 1,792
Rauchen Nein	-0,727 $\pm$ 1,640
OP-Dauer > 57 Minuten	-1,123 $\pm$ 1,896
OP-Dauer $\leq$ 57 Minuten	-0,507 $\pm$ 1,414
Blutverlust >10 ml	-1,465 $\pm$ 2,872
Blutverlust $\leq$ 10 ml	-0,635 $\pm$ 1,292
Unilaterale Zysten	-0,540 $\pm$ 1,579
Bilaterale Zysten	-1,908 $\pm$ 1,697
Zystenexstirpation Ja	-0,738 $\pm$ 1,539
Zystenexstirpation Nein	-1.412 $\pm$ 2,839
Zystendurchmesser $\geq$ 5cm	-1,126 $\pm$ 1,733
Zystendurchmesser < 5cm	-0,426 $\pm$ 1,558

Tabelle 23: Mittelwerte der AMH-Differenzen in den Untergruppen der Variablen mit Standardabweichung (= SD) in ng/ml.

	<b>df</b>	<b>t-Wert</b>	<b>p</b>
OC Ja/Nein	50	-1,141	0,259
Vor-OP Ovar Ja/Nein	50	-0,046	0,964
BMI $\geq 25 / < 25$ kg/m <sup>2</sup>	50	-0,833	0,409
Rauchen Ja/Nein	49	0,386	0,701
OP-Dauer $> 57$ Minuten/ $\leq 57$ Minuten	50	1,336	0,188
Blutverlust $> 10$ ml/ $\leq 10$ ml	9,977	0,890	0,394
Unilaterale Zyste/bilaterale Zysten	50	-2,429	0,019*
Zystenexstirpation Ja/Nein	50	0,852	0,398
Zystendurchmesser $\geq 5$ cm/ $< 5$ cm	50	1,521	0,135

Tabelle 24: Vergleich der Mittelwerte der AMH-Differenzen innerhalb der Variablen mittels t-Test für unverbundene Stichproben.

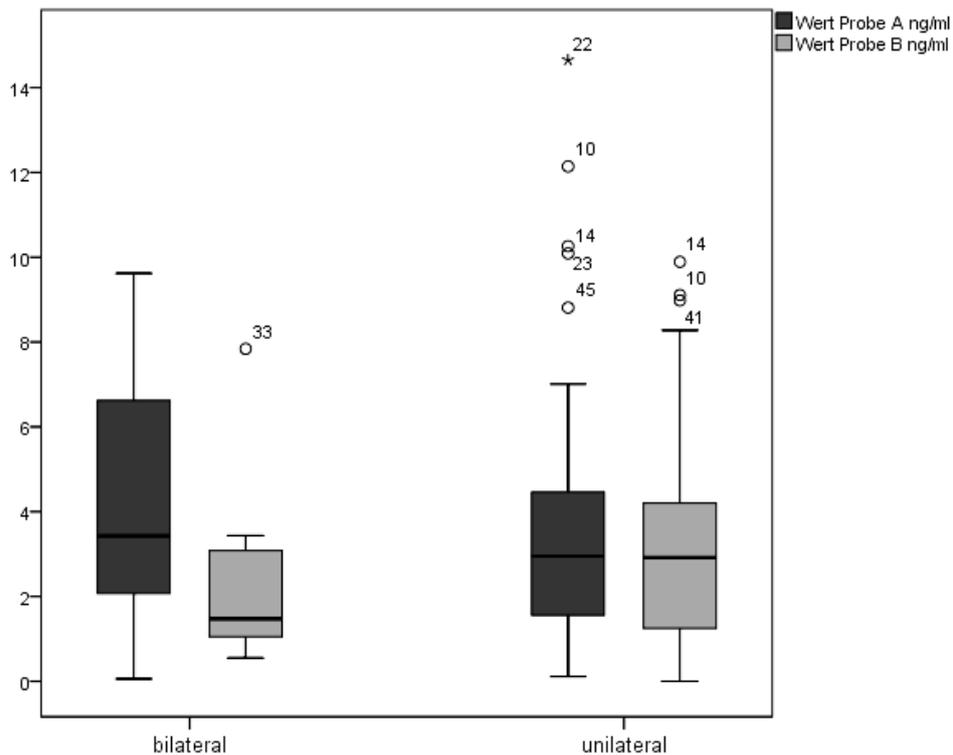


Abbildung 8: Boxplot AMH A (dunkelgrau) und B (hellgrau) in ng/ml bei bi- und unilateralen Zysten

	<b>AMH -Differenz <math>\pm</math>SD</b>	<b>Maximale Abnahme</b>	<b>Maximale Zunahme</b>
Follikelzysten	-0,96 $\pm$ 2,10	-6,37	3,97
Endometriosezysten	-0,83 $\pm$ 0,82	-1,98	0,72
Dermoidzysten	-0,58 $\pm$ 1,29	-2,97	1,21
Andere	-0,64 $\pm$ 1,55	-4,75	1,34

Tabelle 25: Mittelwerte der AMH-Differenz in den Zysten-Untergruppen mit Standardabweichung (= SD) und maximaler Abnahme und Zunahme in ng/ml.

Ob zwischen den Zystengruppen signifikante Unterschiede in der AMH-Differenz bestehen, wurde mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse untersucht. Diese ergab keine signifikanten Ergebnisse ( $R = 0,145$ ;  $p = 0,933$ ).

Die Korrelationsanalyse nach Pearson ergab keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Patientinnenalter und der Differenz der AMH-Werte zwischen Probe A und Probe B ( $r = -0,112$ ,  $p = 0,430$ ). Dies deutet auf eine sehr schwach negative Korrelation zwischen Alter und Hormonwerten hin, welche nicht signifikant ist. Es kann davon ausgegangen werden, dass in unserem Patientinnenkollektiv keine signifikante Korrelation zwischen der Differenz der AMH-Werte unter der OP mit dem Alter der Patientinnen besteht.

### **3.8. Gemeinsam betrachteter Einfluss der Variablen auf die Differenz der AMH-Werte**

Die multifaktorielle Regressionsanalyse ergab keine signifikanten Einflüsse der Variablen Alter, OC-Einnahme, Rauchen, BMI, Zystenlokalisierung und -größe, OP-Dauer sowie intraoperativer Blutverlust auf die Veränderung der Anti-Müller-Hormon-Werte im Serum der Patientinnen.

### 3.9. Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Anti-Müller-Hormon wurde bei 52 Patientinnen im Rahmen einer laparoskopischen Entfernung benigner Ovarialzysten im Serum bestimmt. Der Altersdurchschnitt lag bei 27,4 Jahren (18-40 Jahre) und die Blutproben zur Auswertung wurden präoperativ und ein bis maximal zwei Wochen postoperativ abgenommen.

Es zeigte sich insgesamt ein signifikantes Absinken der AMH-Werte nach der Operation im Vergleich zu präoperativ gemessenen Hormonwerten. Die Werte sanken von  $3,94 \pm 3,18$  ng/ml vor dem Eingriff auf  $3,14 \pm 2,57$  ng/ml nach dem Eingriff ab [146]. Die Differenz der Mittelwerte prä- und postoperativ lag bei  $-0,80 \pm 1,68$  ng/ml. Bei 15 Patientinnen waren die AMH-Werte postoperativ signifikant angestiegen, bei 37 signifikant abgefallen. Der maximale Abfall lag bei  $-6,37$  ng/ml, der maximale Anstieg bei  $3,97$  ng/ml.

Für die präoperativen Werte (AMH A) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Untergruppen OC-Einnahme, Rauchen, BMI, Zystendurchmesser, OP-Dauer, Uni-/ Bilateralität, Vor-OP am Ovar oder Blutverlust. Die einfaktorielle Varianzanalyse zur Untersuchung signifikanter Unterschiede der präoperativen AMH-Werte (AMH A) innerhalb der Zystenuntergruppen war nicht signifikant.

Ebenso wurden die Mittelwerte der postoperativ bestimmten AMH-Werte (AMH B) analysiert. Es zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Untergruppen.

Bei einigen Variablen zeigte sich ein signifikanter Abfall der AMH-Werte nach der OP: Sowohl bei Raucherinnen als auch bei Nichtraucherinnen, bei Patientinnen mit Normalgewicht sowie bei Patientinnen, die keine OC eingenommen hatten. Bei Frauen ohne Vor-OP am Ovar sowie bei einer OP-Dauer  $>57$  Minuten und einem geringen intraoperativen Blutverlust  $\leq 10$ ml fanden sich signifikante Unterschiede. Bei Patientinnen mit vollständiger Zystenexstirpation war der Abfall ebenfalls signifikant. Bezüglich der Zysten fand sich ein signifikanter Abfall

insbesondere bei größeren Zysten  $\geq 5$  cm und sowohl bei uni- und bilateral vorliegenden Zysten. Innerhalb der Zystenuntergruppen zeigte der Mittelwertvergleich der prä- und postoperativen AMH-Werte nur bei Follikelzysten ( $p = 0,039^*$ ) und Endometriosezysten einen signifikanten Abfall. Bei anderen Zystenuntergruppen waren die Ergebnisse nicht signifikant [146]. In beiden Altersklassen  $\leq 27$  Jahre und  $>27$  Jahre waren die AMH-Mittelwerte signifikant abgefallen.

In Bezug auf die Differenz zwischen prä- und postoperativer Messung fielen die AMH-Werte signifikant stärker bei bilateralen Zysten ab als bei unilateralen. Bei den anderen untersuchten Kovariaten war der Unterschied der Differenzen nicht signifikant.

Das Patientinnenalter konnte in dem untersuchten Kollektiv in einen schwach negativen, jedoch nicht signifikanten Zusammenhang mit den bestimmten präoperativen, postoperativen und in Bezug auf ihre Differenz betrachteten AMH-Werten gebracht werden.

## 4. Diskussion

Ovarielle Zysten sind eine sehr häufige Erkrankung, die besonders Frauen im reproduktiven Alter betrifft. Ein laparoskopisches Vorgehen ist Goldstandard in der Therapie [12-15, 147]. In Folge einer laparoskopischen Entfernung benigner Ovarialzysten wurde bereits in mehreren vorangehenden Studien ein Abfall von AMH-Serumspiegeln beobachtet. AMH hat sich als guter Marker zur Beurteilung der OR etabliert [34-36, 39, 40]. Auch in der vorliegenden Studie wurde AMH als Marker herangezogen, um die möglichen Folgen einer laparoskopischen Zystenentfernung auf die OR beurteilen zu können. Die Frage, weshalb es regelmäßig zu einem Absinken der Hormonwerte im Rahmen der operativen Zystenentfernung kommt, konnte bisher nicht abschließend geklärt werden. In der vorliegenden Arbeit wurden zur genaueren Ursachenklärung unterschiedliche Variablen betrachtet.

Im untersuchten Kollektiv konnte insgesamt gesehen ein signifikanter Abfall des Anti-Müller-Hormons im Serum von  $3,94 \pm 3,18 \text{ ng/ml}$  auf  $3,14 \pm 2,57 \text{ ng/ml}$  ( $p = 0,001^*$ ) beobachtet werden. Dieses Ergebnis bestätigt die Befunde aus Studien von Chang et al., Amooee et al., Hwu et al., Somigliana et al., Biacchiardi et al., Lind et al., Chen et al., Kwon et al., Busacca et al., Song et al., Kitajima et al., Casadei et al., Mehdizadeh et al., Kang et al., Chun et al. und Lee et al. Diese beobachteten ebenfalls ein signifikantes Absinken des AMH unter der laparoskopischen Ovarialzystenentfernung. Als mögliche Ursachen waren verschiedene Eigenschaften der Zysten sowie die OP-Dauer, der intraoperative Blutverlust und die Erfahrung des operierenden Teams beschrieben worden [5, 17-31].

Die AMH-Werte der vorliegenden Studie sind jedoch nicht bei allen Patientinnen abgesunken. Bei einem kleinen Teil, 15 der 52 Patientinnen kam es wider Erwarten zu einem signifikanten Anstieg der AMH-Werte  $2,57 \pm 1,40 \text{ ng/ml}$  auf  $3,41 \pm 2,04 \text{ ng/ml}$ . Die genauere Analyse konnte im Kollektiv mit AMH-Abfall bzw. -Zunahme keine signifikanten Unterschiede der möglichen Einflussfaktoren herausfinden. Ein solcher Anstieg von AMH bei einer laparoskopischen

Zystenentfernung wurde in anderen Studien bisher nicht beschrieben und erfordert eine genauere Betrachtung. Eine mögliche Erklärung für einen Anstieg des AMH könnte eine intraoperative Zerstörung von Follikeln und Granulosazellen mit darauffolgender Freisetzung von AMH aus dem Zellinneren ins Blut sein. Auch eine Überstimulation der Hormonproduktion durch die operative Manipulation könnte eine Ursache für den hier beobachteten Anstieg sein. Dieses Ergebnis scheint auch deshalb relevant, weil der durchschnittliche Abfall des AMH insgesamt scheinbar geringer ausfällt, wenn diese Patientinnen hinzugerechnet werden. Es wäre sehr wichtig, in einer weiteren Studie genauer nach den Ursachen eines Anstiegs bei Patientinnen zu suchen und solche Patientinnen in weiteren Untersuchungen zum AMH-Abfall ggf. von der Analyse auszuschließen, um einer Verzerrung der Ergebnisse vorzubeugen.

In der vorliegenden Studie wurden Follikelzysten, Endometriosezysten, Dermoidzysten und andere Zystenarten unterschieden. Präoperativ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den AMH-Werten bei unterschiedlichen Zystenarten. Dieses Ergebnis ist kontrovers zu Ergebnissen anderer Studien, welche die Art der entfernten Zyste als einen signifikanten Einflussfaktor auf die AMH-Werte bewerteten [5, 17, 19, 22, 31]. Chen et al. beobachteten beispielsweise beim Vorliegen von Endometriosezysten präoperativ signifikant niedrigere AMH-Werte als bei anderen benignen Zysten [22]. Kim et al. beschrieben in ihrer Studie mit 102 Endometriose-Patientinnen und einer vergleichbaren, gesunden Kontrollgruppe, signifikant niedrigere AMH-Werte bei schweren Formen der Endometriose mit Endometriosezysten. Bei Dermoidzysten hingegen waren keine signifikanten Unterschiede messbar [139]. Auch in der Studie von Uncu et al. wurden signifikant niedrigere AMH-Werte bei Patientinnen mit Endometriose-Zysten gemessen als in der gesunden Vergleichsgruppe [140]. Trotz der diesbezüglich nicht signifikanten Ergebnisse der vorliegenden Studie sollte aufgrund der beschriebenen Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen eine mögliche Verminderung der OR und somit der Fertilität durch das Vorliegen von Endometriosezysten in Betracht gezogen werden und die Patientinnen über die möglichen Folgen der Diagnose aufgeklärt werden.

Bezüglich der Zystenart zeigte sich in der vorliegenden Studie bei der operativen Entfernung von Follikelzysten und Endometriosezysten ein signifikanter Abfall des AMH. Bei Dermoidzysten und anderen, nicht näher differenzierten benignen Zystenarten war der Abfall dagegen nicht signifikant [146]. Lind et al. beschrieben ebenfalls einen signifikant stärkeren Abfall der AMH-Werte bei der operativen Entfernung von Endometriomen als bei Dermoidzysten [5]. Ebenso waren bei Chang et al. und bei Chen et al. bei Endometriomen signifikant niedrigere postoperative Werte als bei anderen Zystenarten gemessen worden [17, 22]. Demgegenüber beobachteten Chun et al. sowohl bei der Entfernung von Endometriosezysten als auch bei Dermoiden signifikant niedrigere postoperative AMH-Werte als bei anderen benignen Zysten [31]. Als Erklärung für die Unterschiede waren unterschiedliche Wachstumsmuster und die unterschiedliche Invasivität der verschiedenen Zystenarten genannt worden. Von diesen Faktoren scheint insbesondere die Ausdehnung der Zerstörung ovariellen Gewebes durch die operativen Maßnahmen am Ovar abhängig zu sein [19, 22]. Auch die Notwendigkeit einer ausführlicheren Blutstillung zogen die ForscherInnen als negativen Faktor in Betracht [19, 22]. Busacca et al. gaben eine Empfehlung für die operative Entfernung von Endometriosezysten heraus, welche eine OP nur bei symptomatischen Zysten vorsieht, um die OR zu schützen [24]. Andererseits empfehlen Chen et al. und Kitajima et al., diese Zystenart möglichst frühzeitig zu operieren, da das flächige Wachstum bei größeren Endometriosezysten schwerere Schädigungen intakten Gewebes bei der operativen Entfernung bedingen könnte [22, 26]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten ebenfalls darauf hin, dass insbesondere Patientinnen mit Endometriosezysten und Follikelzysten eine ausführliche Aufklärung über die möglichen Einflüsse einer operativen Zystenentfernung auf die OR erfolgen sollte. Die Studienlage hierzu ist insgesamt aber noch kontrovers, weitere Untersuchungen scheinen notwendig um eindeutige Empfehlungen aussprechen zu können.

Die Anzahl der Zysten und ob die Zysten uni- oder bilateral aufzufinden waren, hatte wie oben dargestellt in mehreren vorangehenden Studien signifikanten Einfluss auf das Absinken von AMH unter der Operation [17, 20, 22, 23, 29]. Im

untersuchten Kollektiv fanden sich bei 10 Patientinnen an beiden Ovarien Zysten, bei 42 lag eine einseitige Zyste vor. Präoperativ unterschieden sich die AMH-Werte beim Vorliegen von ein- oder beidseitigen Zysten nicht signifikant. Die postoperativen Werte unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant in den Untergruppen. Sowohl bei der Entfernung unilateraler, als auch bilateraler Zysten sanken die AMH-Konzentrationen aber signifikant ab. Die Entfernung bilateraler Zysten wies im Vergleich zu unilateralen Zysten außerdem einen signifikant stärkeren Abfall der AMH-Werte auf. Auch in der Studie von Chen et al. waren die präoperativ bestimmten AMH-Werte bei uni- bzw. bilateralen Zysten nicht signifikant unterschiedlich und die AMH-Werte nahmen dort bei einer beidseitigen Zystenentfernung ebenfalls signifikant ab [22]. Kwon et al. konnten die Entfernung von bilateralen Zysten als einzigen signifikanten Einflussfaktor auf das Absinken von AMH-Werten unter der OP identifizieren [23]. Mehdizadeh et al. beschrieben in ihrer Studie mit 70 Patientinnen, dass AMH stärker bei bilateral entfernten Zysten abfiel, als bei unilateralen [29]. Unser Ergebnis unterstützt damit die aktuelle Studienlage. Der Abfall scheint bei unilateralen Zysten geringer zu sein, die Auswirkungen auf die OR bei bilateralen Zysten sind als u.U. gravierender als bei unilateralen Zysten.

Die Auswirkungen auf den AMH-Wert bei einer kompletten Zystenexstirpation im Vergleich zu einer Fensterung der Zyste wurden im vorliegenden Kollektiv ebenfalls untersucht. Eine Fensterung war nur bei den Patientinnen durchgeführt worden, bei denen eine Exstirpation aufgrund eines Missverhältnisses zwischen Zysten- zu Ovarialvolumen und einem daraus resultierenden drohenden Verlust des Ovars nicht möglich war. Da bei über 90% der Patientinnen die komplette Entfernung der Zyste möglich war und nur bei 5 Patientinnen eine Fensterung vorgenommen werden musste, sind die Gruppen sehr unterschiedlich groß und die Aussagekraft des signifikanten Ergebnisses dadurch möglicherweise gemindert. Es konnte bei den Patientinnen, bei welchen die komplette Zystenexstirpation erfolgte, ein signifikanter Abfall der AMH-Werte beobachtet werden. War hingegen nur eine Fensterung erfolgt, war der Abfall nicht signifikant. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass möglicherweise ein Zusammenhang zwischen der Invasivität des operativen Eingriffs und einer

Verminderung der OR bestehen könnte. Dies müsste in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

Die Zystengröße konnte in mehreren Studien in Zusammenhang mit den gemessenen AMH-Konzentrationen gebracht werden. Die präoperativen Werte unterschieden sich in der vorliegenden Studie in den Untergruppen bezüglich der Zystengröße allerdings nicht signifikant. Auch die postoperativen Werte unterschieden sich nicht signifikant. Diese Ergebnisse entsprechen den Ergebnissen aus der Studie von Chen et al., welche ebenfalls keine signifikant niedrigeren präoperativen AMH-Werte bei einem größeren Zystendurchmesser feststellten [22]. Die AMH-Werte der vorliegenden Studie fielen nur bei größeren Zysten mit einem Durchmesser von 5 cm oder mehr signifikant ab. Im Vergleich dazu sanken bei Zysten kleiner 5 cm die Werte nicht signifikant [146]. Die Ergebnisse von Amooee et al., in deren Studie die AMH-Werte nach der OP großer Zysten  $\geq 9$  cm signifikant stärker abfielen als bei kleineren Zysten fielen konnten bestätigt werden [19]. Auch Chen et al. fanden bei Zysten  $> 7$  cm signifikant stärkeren AMH-Abfall von prä- auf postoperative Werte als bei kleineren Zysten [22]. Mehdizadeh et al. beobachteten bei Endometriomen von mindestens 5 cm Durchmesser einen signifikanten Abfall der die AMH-Werte unter der OP. Nicht bestätigt werden konnten die dort beschriebenen signifikant niedrigeren präoperative AMH-Ausgangswerte bei Zysten dieser Größe [29]. Bei Lind et al., Kwon et al. und Chun et al. wurden keine signifikanten Ergebnisse in Bezug auf AMH und die Zystengröße, weder für präoperative Werte noch im Verlauf, beschrieben [5, 23, 31]. Die Studienlage zeigt sich bezüglich des Einflusses der Zystengröße auf AMH aktuell noch kontrovers, der Abfall scheint bei größeren Zysten stärker zu sein. Auch obwohl in der vorliegenden Studie präoperativ keine signifikante Verminderung der AMH-Werte bei größeren Zysten im Vergleich zu kleinere Zysten beobachtet werden konnte, sollten aufgrund der Studienlage die möglichen Einflüsse auf die OR in Betracht gezogen werden.

Zusammenfassend betrachtet zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie - in Übereinstimmung mit der Forschungslage - bezüglich der Histologie, der Größe und Verteilung der Zysten auf ein oder beide Ovarien, dass insbesondere bei beidseitig vorliegenden Zysten, großen Zysten  $> 5$ cm und Endometriose- und

Follikelzysten das Risiko für eine Verminderung der OR erhöht ist. Im Vorfeld einer laparoskopischen Zystenentfernung sollten daher Patientinnen mit diesen Diagnosen besonders über die Risiken für die OR und den möglichen Verlust der Fertilität aufgeklärt werden. Eine genaue Indikation zur OP ist in diesen Fällen offenbar besonders wichtig. In der Tübinger Frauenklinik wird die Indikation bereits mit größter Vorsicht und in der Regel nur bei symptomatischen oder rezidivierenden Zysten gestellt.

Diese, auch in der vorliegenden Studie bestätigten, Befunde in Bezug auf die Behandlung von Endometriose- und Follikelzysten deuten darauf hin, dass insbesondere bei Frauen mit zukünftigem Kinderwunsch, auch alternative Therapiemöglichkeiten für benigne Ovarialzysten in Betracht gezogen werden sollten [148, 149]. Eine bessere Erforschung medikamentöser Therapie von funktionellen Zysten, wie z.B. die Einnahme oraler Gestagene, könnte die spontane Regressionsrate eventuell erhöhen [16, 131]. Allerdings gilt immer zu bedenken, dass eine abschließende Beurteilung über die Histologie und Dignität aktuell nur über eine Entfernung und feingewebliche Untersuchung von Zystengewebe möglich ist. Die Dignität sonographischer Befunde ohne Operation und histologischer Aufarbeitungen beurteilen zu können, könnte zu einer Verminderung der Operationsrate führen, da viele benigne Zysten hormonellen Regelkreisen unterliegen und sich oft nach einigen Monaten von selbst zurückbilden [4]. In einer randomisierten Studie von Borgfeldt et al. mit 335 Frauen im Alter zwischen 25 und 40 Jahren waren 4 von 5 durch Ultraschall gesicherte Zyste innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung regredient [1].

Sollte eine operative Entfernung der Zyste aufgrund von Symptomen oder Malignitätsverdacht unvermeidbar sein, sollte die Zystenexstirpation von erfahrenen Operateuren durchgeführt werden, da dadurch die Schädigung von ovariellen Gewebe so gering wie möglich gehalten werden kann [145]. Da alle Operateure der vorliegenden Studie als Teil des Endometriosezentrums der Universitätsfrauenklinik Tübingen sehr gut ausgebildet sind, ist ein negativer Einfluss auf das untersuchte Kollektiv als gering einzuschätzen. Außerdem ist eine ovarerhaltende OP-Technik dabei insbesondere bei prämenopausalen Frauen zu favorisieren.

Ein Zusammenhang des intraoperativen Blutverlusts und dem Abfall der AMH-Werte wurde im vorliegenden Kollektiv ebenfalls untersucht. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei höherem intraoperativem Blutverlust innerhalb der präoperativen oder postoperativen AMH-Werte. Im Gegenteil fielen die Werte bei einem Blutverlust von mehr als 10 ml nicht signifikant, bei einem geringeren Blutverlust  $\leq 10$  ml signifikant ab. Dieses zunächst nicht unbedingt zu erwartende Ergebnis bestätigt die Ergebnisse aus Studien von Kwon et al. und Lind et al., welche ebenfalls keine niedrigeren AMH-Werte bei größerem Blutverlust beobachteten [5, 23]. Auch die Differenz der Werte prä- und postoperativ war in den beiden Untergruppen nicht signifikant unterschiedlich. Dennoch sollte es weiterhin ein wichtiges Ziel sein, den Blutverlust unter der Operation so gering wie möglich zu halten. Hierfür wurden bereits in verschiedenen Studien unterschiedliche Methoden zur intraoperativen Blutstillung untersucht. Daraus ging hervor, dass insbesondere die Thermokoagulation zu einer Schädigung von Ovarialgewebe führen kann, was sich in postoperativ niedrigeren AMH-Werten widerspiegelte [25, 30]. Die Möglichkeiten schonender Blutstillungstechniken sollten in Zukunft weiterentwickelt werden. Gemeinsames Ziel der Techniken sollte sein, intaktes Eierstockgewebe so gering wie möglich zu schädigen und die Durchblutung des Gewebes weitgehend sicher zu stellen. Ihre Anwendung sollte in zukünftigen Studien in Vergleich zur klassischen Blutstillung mittels bipolarer Koagulation in Bezug auf das AMH untersucht werden.

Eine längere OP-Dauer hatte in der vorliegenden Studie eine signifikante Auswirkung auf die AMH-Werte. Der Abfall der Hormonwerte unter der OP war bei einer OP-Dauer  $> 57$  Minuten signifikant. Bei einer OP-Dauer  $\leq 57$  Minuten sank der AMH-Werte dagegen nicht signifikant. Präoperativ unterschieden sich die Ausgangswerte in den beiden Untergruppen nicht signifikant. Auch in den postoperativen Werten und der Differenz der prä- und postoperativen Werte fand sich kein signifikanter Unterschied. Die Ergebnisse von Lind et al., die keinen signifikanten Einfluss einer längeren OP-Dauer auf das Absinken der AMH-Werte finden konnten, wurden mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie nicht bestätigt [5]. Eine längere OP-Dauer scheint in unserer Studie erwartungsgemäß

mit einer stärkeren Schädigung intakten ovariellen Gewebes einherzugehen. Die genauen Zusammenhänge konnten mit dieser Studie jedoch nicht abschließend geklärt werden. In zukünftigen Studien sollten genauere Einflüsse auf eine längere OP-Dauer untersucht werden.

Ob eine Voroperation am Ovar einen signifikanten Einfluss auf die AMH-Werte hat, wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls untersucht. Da Adnexektomie ein Ausschlusskriterium zur Teilnahme an der Studie war, wurden nur Patientinnen ohne Voroperation oder nach ovarerhaltender Operation einbezogen. Weder die prä- noch die postoperativen AMH-Werte unterschieden sich signifikant innerhalb der Untergruppe „Vor-OP Ja“ und „Vor-OP Nein“. Auch der Abfall der AMH-Werte war in der Gruppe der Voroperierten nicht signifikant. In der Gruppe ohne Voroperation war der Abfall signifikant. Die Differenz der prä- und postoperativen Werte war bei voroperierten Patientinnen nicht signifikant größer als bei Patientinnen ohne Voroperation. Es gibt nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie keinen Anhaltspunkt dafür, dass eine Vor-OP am Ovar mit signifikant niedrigeren AMH-Werten einhergeht, beziehungsweise dass das voroperierte ovarielle Gewebe anfälliger für eine weitere Schädigung in einer nächsten OP wäre.

Des Weiteren wurden die AMH-Werte in Bezug zu den Variablen „Einnahme oraler Kontrazeptiva“, „Rauchen“, „BMI“ und „Alter“ der Patientinnen untersucht. Darüber sollten weitere Schlüsse über eventuelle Risikofaktoren für die Schädigung der OR unter der OP gezogen werden.

Die Einnahme OC ist bereits Thema mehrerer Studien über Einflussfaktoren auf das AMH gewesen [72-80]. Die präoperativen AMH-Mittelwerte bei Patientinnen, die OC einnahmen, unterschieden sich im untersuchten Kollektiv nicht signifikant von den präoperativen AMH-Werten der Patientinnen ohne OC. Dieser Befund bestätigt die Ergebnisse von Seifer et al., Somunkiran et al., Streuli et al. und Deb et al., die ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge zwischen OC und AMH-Serumspiegeln - unabhängig von ovariellen Zysten und deren Therapie - erkannten [72-75]. Die Ergebnisse aus Studien von Shaw et al., Kristensen et al., Kallio et al., Johnson et al. und Birch Petersen et al. [76-80], dass die Einnahme

OC mit niedrigeren AMH-Werten in Zusammenhang stehe, konnten somit in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Die postoperativen Werte unterschieden sich in den beiden Untergruppen ebenfalls nicht signifikant. Der Abfall der AMH-Werte unter der laparoskopischen Zystenentfernung war nur bei Patientinnen ohne OC-Einnahme signifikant abgefallen. Bei Patientinnen mit OC-Einnahme hingegen war der Abfall nicht signifikant. Der Vergleich der Differenz der AMH-Serumwerte vor und nach OP zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patientinnen mit und ohne OC-Einnahme. In der Literatur findet sich zum Einfluss der Einnahme OC auf AMH-Serumspiegel im Zuge einer laparoskopischen Zystenentfernung am Ovar bisher keine differenzierten Angaben. Da jedoch bereits unabhängig von einer Zyste oder Zystenentfernung am Ovar Einflüsse von OC auf das AMH beschrieben wurden, sollte dies in Zukunft weiter hinterfragt und untersucht werden. Für Patientinnen mit OC-Einnahme und ovariellen Zysten sollten nach unseren Ergebnissen zum jetzigen Kenntnisstand keine gesonderten Therapieempfehlungen gegeben werden.

Raucherinnen wiesen in der untersuchten Kohorte im Vergleich zu Nichtraucherinnen keine signifikant niedrigeren AMH-Serumwerte vor der operativen Entfernung der Zysten auf. Obwohl Barriere et al., Plante et al. und Froeur et al. [84-86] signifikant niedrigere AMH-Werte bei Raucherinnen im Vergleich zu Nichtraucherinnen beschrieben, konnten in der vorliegenden Studie die Ergebnisse von Nardo et al., Dafopoulos et al. und Waylen et al. bestätigt werden [87-89]. Aus diesen drei Studien ging hervor, dass in den untersuchten Kohorten die Einflüsse des Rauchens auf den AMH-Serumspiegel, wenn überhaupt, nur sehr gering waren. Die postoperativen Werte der untersuchten Kohorte unterschieden sich in den Untergruppen ebenfalls nicht signifikant. Sowohl bei Raucherinnen als auch bei Nichtraucherinnen fielen in unseren Untersuchungen die AMH-Werte signifikant. Die AMH-Differenz zwischen prä- und postoperativ bestimmten Serumwerten der beiden untersuchten Untergruppen ergab in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Unterschied. Da die Studienlage kontrovers ist und in mehreren Studien eine verringerte OR bei Raucherinnen anhand der AMH-Werte bestimmt werden konnte, sollten Patientinnen über die Folgen des Rauchens für die OR und die Fertilität

aufgeklärt werden. Eine gesonderte Therapieempfehlung für ovarielle Zysten bei Raucherinnen scheint nach unseren Ergebnissen jedoch nicht notwendig.

Den Zusammenhängen der AMH-Werte mit dem BMI und ob ein höherer BMI eine zusätzliche Auswirkung auf die AMH-Werte bei der laparoskopische Zystenentfernung hat, wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls untersucht. Bei übergewichtigen Patientinnen ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) konnten im Vergleich zu Patientinnen mit Normalgewicht ( $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ) keine signifikant niedrigeren AMH-Ausgangswerte gemessen werden. Die postoperativen AMH-Werte unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant in den beiden Untergruppen. Die AMH-Werte sanken entgegen unserer Erwartungen bei übergewichtigen Frauen nicht signifikant, bei normalgewichtigen Frauen dagegen signifikant ab. Ein höheres Gewicht konnte also nicht mit einem signifikant stärkeren Abfall der AMH-Werte in Zusammenhang gebracht werden. Die Ergebnisse stützen die Erkenntnisse aus Studien von Sowers et al., Halawaty et al., Shaw et al., Sahmay et al., Chen et al., Chang et al., Kwon et al. und Iliodromiti et al. welche ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse in Bezug auf den BMI der Patientinnen und den präoperativ gemessenen AMH-Spiegeln im Serum fanden [17, 22, 23, 40, 80, 99-101]. Kontrovers zu diesen Ergebnissen stehen Publikationen, die eindeutige Zusammenhänge zwischen höherem BMI und niedrigeren AMH-Werten im Serum beschreiben [83, 95-98]. Freeman et al. fanden eine signifikant negative Korrelation zwischen AMH-Werten und BMI. Übergewichtige Patientinnen ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) hatten 65% niedrigere AMH-Werte als normalgewichtige Frauen in einer Kohorte mit gesunden Patientinnen mit einem mittleren Alter von 45,8 Jahren [83]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie in Bezug auf die AMH-Werte nach Zystenentfernung bei einem höheren BMI spiegeln die Ergebnisse aus Studien von Chang et al., Chen et al., Chun et al. und Kwon et al. wider [17, 22, 23, 31]. Auch dort waren bei übergewichtigen Frauen keine signifikant stärkeren Hormonabfälle als bei normalgewichtigen Patientinnen gemessen worden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen keine besondere Empfehlung für die Beachtung des BMI bei einer laparoskopischen Zystenentfernung nahe. Eine individuelle Aufklärung von Patientinnen mit Übergewicht sollte dennoch, insbesondere bei bestehendem Kinderwunsch erfolgen, da die aktuelle

Studienlage einen Zusammenhang zwischen einem höherem BMI und verminderten AMH-Werten beschreibt.

In vielen Studien wurden bereits Zusammenhänge zwischen höherem Alter der Patientinnen und niedrigeren AMH-Serumspiegel erkannt [34, 38]. Insgesamt war der Abfall der AMH-Werte im vorliegenden Kollektiv sowohl in der Altersklasse der über 27-Jährigen, als auch in der Klasse der 27-Jährigen oder jüngeren Patientinnen signifikant. Es konnte jedoch lediglich eine schwach negative, nicht signifikante Korrelation zwischen einem höheren Alter und den AMH-Werten nachgewiesen werden. Bei Chen et al. und Biacchiardi et al. beschrieben eine negative Korrelation zwischen dem Alter und den präoperativen AMH-Werten [21, 22] Auch in der Studie von Hwu et al. konnte ein stärkerer Abfall der Hormonwerte unter der OP in Abhängigkeit vom Alter beobachtet werden [20]. Studien von Lind et al. und Kwon et al. konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen und decken sich somit mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie [5, 23], die keinen konkreten Anhaltspunkt für ein stärkeres Absinken von AMH-Serumwerten bei einer laparoskopischen Zystenentfernung in Verbindung mit dem Alter der Patientinnen ergibt.

#### **4.1. Forschungsdesiderata**

Insgesamt wird in der Betrachtung und Diskussion der Ergebnisse anhand des vorliegenden Forschungsstands an verschiedenen Stellen deutlich, dass die Studienlage in Bezug auf die Einflussfaktoren auf das Absinken des AMH unter einer laparoskopischen Zystenentfernung am Ovar kontrovers ist.

Es scheint noch nicht vollständig geklärt zu sein welche konkreten pathophysiologischen Mechanismen hinter den Auswirkungen von Rauchen, BMI, Einnahme OC, Zystenart und -lokalisierung, OP-Dauer, Zystenexstirpation und intraoperativem Blutverlust auf die AMH-Werte stehen könnten. Insbesondere ist bislang nicht geklärt, wieso diese Faktoren bei einigen Patientinnen trotz generellen Absinkens in der Stichprobe keine Rolle zu spielen

scheinen und dass die Werte – wenn auch nur bei diesem kleinen Teil der Patientinnen – nach der OP z.T. sogar ansteigen.

In zukünftigen Studien könnten auch weitere Marker für die ovarielle Funktion wie zum Beispiel FSH, Inhibin-B, AFC oder Vergleich des Ovarvolumens prä- und postoperativ einbezogen werden. Aus diesen Werten konnten bereits in anderen Studien Rückschlüsse über die OR gezogen werden [37, 150]. Bei Chang et al. wurde beispielsweise eine signifikant positive Korrelation zwischen AMH und dem sonographisch ermittelten Volumen des ovariellen Gewebes beschrieben [17]. Somigliana et al. beschrieben eine Abnahme des Ovarialvolumens um 39% und des AFC um 42% nach Operationen am Ovar bei nicht-endometrischen benignen Zysten im Vergleich zum kontralateralen gesunden Ovar [18]. Auch Biacchiardi et al. bestimmten sonographisch das Ovarialvolumen und den AFC und konnten eine Verminderung des Ovarialvolumens sowie eine negative Korrelation zwischen AFC und AMH nachweisen [21]. Man könnte durch den Einbezug dieser Variablen genauere Aussagen über die Auswirkungen eines niedrigeren AMH-Wertes auf die Fertilität und Reproduktivität der Frauen treffen und untersuchen, ob sich postoperativ gemessene niedrigere AMH-Werte tatsächlich in einem geringeren Ovarialvolumen oder geringerer Follikeldichte widerspiegeln.

Da AMH nur von heranreifenden Primär- und Sekundärfollikeln gebildet wird, können bisher über die Serumspiegel theoretisch nur indirekt Aussagen über die OR getroffen werden. Die tatsächliche Reserve, bestehend aus den Primordialfollikeln, kann über AMH nicht sicher bestimmt werden und bisher gibt es keinen vergleichbaren Marker. De Vet et al. [38] vermuteten, dass die Sekretion eines Markers aufgrund der geringen Stoffwechselleistung ruhender Primordialfollikel nicht ausreichend sein könnte. Über die Messung eines direkten Markers könnten eindeutigere Aussagen über die tatsächlich vorliegende OR getroffen werden.

Durch einen längeren postoperativen Beobachtungszeitraum könnte zudem die Veränderung der AMH-Werte im Verlauf untersucht werden. Es wurde bereits in anderen Studien ein Wiederanstieg des AMH auf präoperative Ausgangswerte

nach einer gewissen Zeit postoperativ beschrieben. Bei Casadei et al. zeigte sich nur bei Endometriosezysten eine signifikante Erholung der abgefallenen AMH-Werte nach 12 Monaten, nicht jedoch bei anderen benignen Zystenarten [28]. In einer Studie von Chang et al. konnte nach einem Monat ein Anstieg der postoperativ gesunkenen Werte beobachtet werden, zu einer vollständigen Regression auf präoperative Ausgangswerte kam es jedoch in dieser Studie auch nach 3 Monaten nicht [151]. Bei Lind et al. zeigte sich bei 1/5 der Patientinnen ein AMH-Anstieg nach 6 Monaten [5]. Als Ursachen für die Veränderung der AMH-Werte auf präoperative Ausgangsspiegel wurden von Chang et al. verschiedene Überlegungen angestellt. Unter anderem eine durch die OP ausgelöste Hyperaktivierung von Granulosazellen, um die ovarielle Zerstörung zu kompensieren. Dabei wird angenommen, dass trotz verminderter Follikelanzahl eine vermehrte AMH-Sekretion des einzelnen Follikels den Hormonwert ansteigen lässt. Ebenfalls wurde die Revaskularisierung des ovariellen Gewebes nach Heilung sowie die „Wiederherstellung“ bereits atretischer Follikel diskutiert [17]. Die Vermutungen dieser Theorien könnten auch den signifikanten AMH-Anstieg bei 15 Patientinnen unseres untersuchten Kollektivs bedingt haben. Die genauen Einflussfaktoren und das längsschnittlich betrachtete Verhalten des AMH nach einer OP am Ovar sollten dementsprechend weiter untersucht werden.

Mögliche Auswirkungen der Zystenentfernung auf Fertilität und Geburtenrate könnten ebenfalls über eine längsschnittlich angesetzte Studie konkreter untersucht werden. Casadei et al. bestimmten beispielsweise in ihrer Studie sowohl die präoperativen AMH-Werte als auch die Werte im Verlauf bis 12 Monate nach OP sowie die Schwangerschaftsrate nach 18 Monaten und die Lebendgeburtenrate. Die AMH-Konzentrationen waren nach OP signifikant abgefallen, jedoch konnten keine signifikanten Unterschiede in der Schwangerschaftsrate zwischen Patientinnen mit postoperativen AMH-Werten  $<1,1$  ng/ml und  $>1,1$  ng/ml gemessen werden. Niedrigere AMH-Werte konnten nicht als prädiktiver Marker für die Schwangerschaftsrate nach Zystenentfernung herangezogen werden [28]. Einen genauen Einfluss der laparoskopischen Zystenentfernung Patientinnen mit bestehendem Kinderwunsch auf die

tatsächliche Schwangerschaft- und Geburtenrate sollte in weiteren Studien untersucht werden, um Aussagen bezüglich der Auswirkungen auf einen Kinderwunsch treffen zu können.

## **4.2. Fazit**

Zusammenfassend kann von einer – zumindest vorübergehenden – Schädigung der OR unter einer laparoskopischen Zystenentfernung am Ovar ausgegangen werden. Besondere Risikofaktoren hierfür sind nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie Endometriose- und Follikelzysten, größere Zysten mit einem Durchmesser von mehr als 5 cm, bilaterale Zysten sowie eine längere OP-Dauer und die komplette Zystenexstirpation. Trotz einer relativ kleinen und heterogenen Kohorte gehen die Ergebnisse mit denen anderer Arbeitsgruppen konform und betonen die Notwendigkeit einer genauen und sorgsamem Indikationsstellung zur operativen Entfernung ovarieller Zysten. Eine Risiko-Nutzen-Abwägung des operativen Eingriffs sollte vor allem bei Patientinnen mit bestehendem Kinderwunsch erfolgen und eine ovarerhaltende OP sollte stets favorisiert werden. Auch nicht-operative Therapiemöglichkeiten sollten, wenn möglich, in Betracht gezogen werden. Mögliche Folgen einer OP, welche von der Schädigung der OR bis hin zu einem Verlust des betroffenen Eierstocks mit möglicher Infertilität reichen können, sollten bei der Therapie ovarieller Zysten immer mit bedacht werden.

## 5. Zusammenfassung

Ovarielle Zysten sind, insbesondere bei Frauen im reproduktiven Alter, eine häufige Diagnose [1]. Etwa 7% der Frauen sind in ihrem Leben davon betroffen [1, 2]. Die laparoskopische Zystenentfernung ist hierfür Goldstandard [10-16]. In verschiedenen Studien wurde ein Abfall von AMH-Serumspiegeln im Rahmen einer laparoskopischen Zystenentfernung am Ovar beschrieben [5, 17-33, 141, 145]. Das Anti-Müller-Hormon (=AMH), ein Glykoprotein aus der Familie der Transforming Growth Faktoren [43], hat sich als Marker für die OR etabliert [34-40]. Es wird in Granulosazellen von Primär- und Sekundärfollikeln gebildet und lässt Rückschlüsse über die Zahl der im Ovar befindlichen heranreifenden Follikel zu [55, 60, 61]. Auch in der vorliegenden Studie wurde AMH herangezogen um den Einfluss der laparoskopischen Zystenentfernung am Ovar auf die ovarielle Reserve zu untersuchen. Der Frage, ob die AMH-Werte im Serum unter einer laparoskopischen Zystenentfernung am Ovar signifikant absinken und welche Aspekte dabei eine Rolle spielen, sollte in der vorliegenden Studie nachgegangen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von 52 Patientinnen ausgewertet, welche von Januar 2010 bis August 2012 aufgrund einer oder mehrerer benignen Ovarialzysten an der Universitätsfrauenklinik Tübingen mittels Laparoskopie operiert wurden. Die Blutentnahmen zur Bestimmung des AMH erfolgten präoperativ und ein bis zwei Wochen postoperativ. Die Serumspiegel des AMH wurden mittels „AMH Gen II ELISA von Beckman Coulter“ ausgewertet. Des Weiteren lagen studieneigene Dokumentationen, Fragebögen, Patientenakten, OP-Berichte und die histologischen Befunde zur Auswertung vor.

Die Auswertung der Blutproben zeigte beim Vergleich der prä- und postoperativ bestimmten Werte insgesamt einen signifikanten Abfall der AMH-Mittelwerte. Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Studien [5, 17-31]. Bei einem Teil der Patientinnen stiegen die Werte wider Erwarten signifikant an. Dieses Ergebnis, das in anderen Studien bisher nicht gefunden wurde, sollte Gegenstand weiterer

Untersuchungen sein, um konkretere Aussagen zur AMH-Wert-Entwicklung bei Zystenentfernung treffen zu können.

Zur Untersuchung der Einflüsse weiterer Variablen auf die Abnahme des AMH wurde in der vorliegenden Studie näher auf die Variablen „Alter“, „orale Kontrazeption“, „Vor-OP Ovar“, „BMI“, „Rauchen“, „OP-Dauer“, „intraoperativer Blutverlust“, „Zysten ein-/beidseitig“, „Zystenexstirpation“, „Zystengröße“ und „Zystenart“ eingegangen.

Bei Patientinnen mit Endometriose- oder Follikelzysten konnten signifikante Unterschiede zwischen prä- und postoperativ gemessenen Hormonwerten bestimmt werden. Nur bei größeren Zysten mit einem Durchmesser von 5 cm oder mehr konnte ein statistisch signifikanter Abfall beobachtet werden. Ob die Zysten uni- oder bilateral entfernt wurden zeigte in beiden Fällen einen signifikanten Abfall, jedoch war der Abfall signifikant stärker bei der Entfernung beidseitiger Zysten. Die vollständige Zystenexstirpation hatte signifikant niedrigere AMH-Werte zur Folge als eine Fensterung der Zyste. Außerdem war bei den Patientinnen mit einer längeren OP-Dauer ein signifikanter Abfall messbar. Bei anderen untersuchten Einflussfaktoren konnten keine signifikant größeren Differenzen der AMH-Werte prä- und postoperativ gemessen werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass von einer - zumindest vorübergehend - Schädigung ovariellen Gewebes durch die OP ausgegangen werden kann. Insbesondere die Histologie der entfernten Zyste, ob die Zysten an einem der beiden Ovarien entfernt wurden, ob die Zyste vollständig entfernt wurde oder nur eine Fensterung möglich war und eine längere OP-Dauer spielten im untersuchten Kollektiv eine wichtige Rolle. Ob es sich bei der Verminderung des AMH nur um eine kurzzeitige Reaktion handelt oder ob Langzeitauswirkungen einer OP am Ovar zu beobachten sind ist noch zu untersuchen. Über mögliche Folgen der laparoskopischen Zystenentfernung auf die ovarielle Funktion sollten Patientinnen im Vorfeld einer OP aber in jedem Fall ausführlich aufgeklärt werden und eine genaue Indikation zur OP gestellt werden. Der Schutz intakten funktionellen Eierstockgewebes und somit der Fertilität der Frau sollte hohe Priorität haben.

## 6. Verzeichnisse

### 6.1. Literaturverzeichnis

1. Borgfeldt, C. and E. Andolf, *Transvaginal sonographic ovarian findings in a random sample of women 25-40 years old*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1999. **13**(5): p. 345-50.
2. Farghaly, S., *Current diagnosis and management of ovarian cysts*. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*, 2014. **41**(6): p. 609-612.
3. Ackermann, S., *Management von Ovarialzysten*. 2007: Frauenklinik Universitätsklinikum Erlangen.
4. Meinert Breckwoldt, Manfred Kaufmann, and A. Pfeleiderer, eds. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Vol. 5. 2008. 212-222.
5. Lind, T., et al., *Anti-Mullerian hormone reduction after ovarian cyst surgery is dependent on the histological cyst type and preoperative anti-Mullerian hormone levels*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2015. **94**(2): p. 183-90.
6. Ross, E.K. and M. Kebria, *Incidental ovarian cysts: When to reassure, when to reassess, when to refer*. *Cleve Clin J Med*, 2013. **80**(8): p. 503-14.
7. Wallwiener, D., et al., *Atlas der gynäkologischen Operationen*. 2008: Thieme.
8. Legendre, G., et al., *Relationship between ovarian cysts and infertility: what surgery and when?* *Fertil Steril*, 2014. **101**(3): p. 608-14.
9. Goh, W., J. Bohrer, and I. Zalud, *Management of the adnexal mass in pregnancy*. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2014. **26**(2): p. 49-53.
10. Pierre, F., *[Validation of laparoscopic surgery in gynecology]*. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2000. **29**(3): p. 248-50.
11. Canis, M., et al., *Management of adnexal masses: role and risk of laparoscopy*. *Semin Surg Oncol*, 2000. **19**(1): p. 28-35.
12. Zupi, E., et al., *Laparoscopic approach to dermoid cysts: combined surgical technique and ultrasonographic evaluation of residual functioning ovarian tissue*. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 2003. **10**(2): p. 154-8.
13. Alobaid, A., et al., *Laparoscopic management of huge ovarian cysts*. *Obstet Gynecol Int*, 2013. **2013**: p. 380854.
14. Alborzi, S., et al., *Management of ovarian endometrioma*. *Clin Obstet Gynecol*, 2006. **49**(3): p. 480-91.
15. Chapron, C., et al., *Laparoscopic surgery is not inherently dangerous for patients presenting with benign gynaecologic pathology. Results of a meta-analysis*. *Hum Reprod*, 2002. **17**(5): p. 1334-42.
16. Schindler, A.E., *Ovarialzysten - Diagnostik und Therapie*. *Frauenarzt*, 2005. **2**.
17. Chang, H.J., et al., *Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Mullerian hormone levels*. *Fertil Steril*, 2010. **94**(1): p. 343-9.

18. Somigliana, E., et al., *Does laparoscopic removal of nonendometriotic benign ovarian cysts affect ovarian reserve?* Acta Obstet Gynecol Scand, 2006. **85**(1): p. 74-7.
19. Amooee, S., M. Gharib, and P. Ravanfar, *Comparison of anti-mullerian hormone level in non-endometriotic benign ovarian cyst before and after laparoscopic cystectomy.* Iranian Journal of Reproductive Medicine, 2015. **13**(3): p. 149-154.
20. Hwu, Y.-M., et al., *The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on serum anti-Müllerian hormone levels.* Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E, 2011. **9**: p. 80-80.
21. Biacchiardi, C.P., et al., *Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons.* Reprod Biomed Online, 2011. **23**(6): p. 740-6.
22. Chen, Y., et al., *The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve and the exploration of related factors assessed by serum anti-Mullerian hormone: a prospective cohort study.* J Ovarian Res, 2014. **7**: p. 108.
23. Kwon, S.K., et al., *Decline of serum antimullerian hormone levels after laparoscopic ovarian cystectomy in endometrioma and other benign cysts: a prospective cohort study.* Fertil Steril, 2014. **101**(2): p. 435-41.
24. Busacca, M. and M. Vignali, *Endometrioma excision and ovarian reserve: a dangerous relation.* J Minim Invasive Gynecol, 2009. **16**(2): p. 142-8.
25. Song, T., S.H. Lee, and W.Y. Kim, *Additional benefit of hemostatic sealant in preservation of ovarian reserve during laparoscopic ovarian cystectomy: a multi-center, randomized controlled trial.* Hum Reprod, 2014. **29**(8): p. 1659-65.
26. Kitajima, M., et al., *Changes in serum anti-Mullerian hormone levels may predict damage to residual normal ovarian tissue after laparoscopic surgery for women with ovarian endometrioma.* Fertil Steril, 2011. **95**(8): p. 2589-91.e1.
27. Lee, D.Y., et al., *Effects of laparoscopic surgery on serum anti-Mullerian hormone levels in reproductive-aged women with endometrioma.* Gynecol Endocrinol, 2011. **27**(10): p. 733-6.
28. Casadei, L., et al., *Anti-Mullerian hormone levels and spontaneous pregnancy in women undergoing surgery for benign ovarian cysts.* Gynecol Endocrinol, 2018: p. 1-4.
29. Mehdizadeh Kashi, A., et al., *The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometrioma.* Int J Gynaecol Obstet, 2017. **136**(2): p. 200-204.
30. Kang, J.H., et al., *Comparison of hemostatic sealants on ovarian reserve during laparoscopic ovarian cystectomy.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015. **194**: p. 64-7.
31. Chun, S., H.J. Cho, and Y.I. Ji, *Comparison of early postoperative decline of serum antiMullerian hormone levels after unilateral laparoscopic ovarian cystectomy between patients categorized according to histologic diagnosis.* Taiwan J Obstet Gynecol, 2016. **55**(5): p. 641-645.

32. Chan, C.C., et al., *Impaired ovarian blood flow and reduced antral follicle count following laparoscopic salpingectomy for ectopic pregnancy*. Hum Reprod, 2003. **18**(10): p. 2175-80.
33. Sarmadi, S., et al., *Histopathologic and sonographic analysis of laparoscopic removal ovarian nonendometriotic cyst: the evaluating effects on ovarian reserve*. Acta Medica Iranica, 2014: p. 4.
34. Dewailly, D., et al., *The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women*. Hum Reprod Update, 2014. **20**(3): p. 370-85.
35. Jamil, Z., et al., *Anti-Mullerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers*. Dis Markers, 2016. **2016**: p. 5246217.
36. Wu, C.H., et al., *Serum anti-Mullerian hormone predicts ovarian response and cycle outcome in IVF patients*. J Assist Reprod Genet, 2009. **26**(7): p. 383-9.
37. Broekmans, F.J., et al., *A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome*. Human Reproduction Update, 2006. **12**(6): p. 685-718.
38. de Vet, A., et al., *Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging*. Fertil Steril, 2002. **77**(2): p. 357-62.
39. Visser, J.A., et al., *Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function*. Reproduction, 2006. **131**(1): p. 1-9.
40. Sowers, M.R., et al., *Relating smoking, obesity, insulin resistance, and ovarian biomarker changes to the final menstrual period*. Ann N Y Acad Sci, 2010. **1204**: p. 95-103.
41. Pavlik, E.J., et al., *Frequency and disposition of ovarian abnormalities followed with serial transvaginal ultrasonography*. Obstet Gynecol, 2013. **122**(2 Pt 1): p. 210-7.
42. Cohen-Haguenauer, O., et al., *Mapping of the gene for anti-mullerian hormone to the short arm of human chromosome 19*. Cytogenet Cell Genet, 1987. **44**(1): p. 2-6.
43. Cate, R.L., et al., *Isolation of the bovine and human genes for mullerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells*. Cell. **45**(5): p. 685-698.
44. Baarends, W.M., et al., *A novel member of the transmembrane serine/threonine kinase receptor family is specifically expressed in the gonads and in mesenchymal cells adjacent to the mullerian duct*. Development, 1994. **120**(1): p. 189-97.
45. Massague, J. and Y.G. Chen, *Controlling TGF-beta signaling*. Genes Dev, 2000. **14**(6): p. 627-44.
46. Rajpert-De Meyts, E., et al., *Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(10): p. 3836-44.
47. Racine, C.e.a., *Receptors for anti-Mullerian hormone on Leydig cells are responsible for its effects on steroidogenesis and cell differentiation*. Developmental Biology, 1998. **95**: p. 594-599.
48. Lindhardt Johansen, M., et al., *Anti-mullerian hormone and its clinical use in pediatrics with special emphasis on disorders of sex development*. Int J Endocrinol, 2013. **2013**: p. 198698.

49. Munsterberg, A. and R. Lovell-Badge, *Expression of the mouse anti-mullerian hormone gene suggests a role in both male and female sexual differentiation*. *Development*, 1991. **113**(2): p. 613-24.
50. Carre-Eusebe, D., et al., *Variants of the anti-Mullerian hormone gene in a compound heterozygote with the persistent Mullerian duct syndrome and his family*. *Hum Genet*, 1992. **90**(4): p. 389-94.
51. Josso, N., et al., *AMH and AMH receptor defects in persistent Mullerian duct syndrome*. *Hum Reprod Update*, 2005. **11**(4): p. 351-6.
52. Martin, E.L., A.H. Bennett, and W.J. Cromie, *Persistent Müllerian Duct Syndrome with Transverse Testicular Ectopia and Spermatogenesis*. *The Journal of Urology*, 1992. **147**(6): p. 1615-1617.
53. Durlinger, A.L., et al., *Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary*. *Endocrinology*, 2002. **143**(3): p. 1076-84.
54. Weenen, C., et al., *Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment*. *Mol Hum Reprod*, 2004. **10**(2): p. 77-83.
55. Fanchin, R., et al., *Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3*. *Hum Reprod*, 2003. **18**(2): p. 323-7.
56. Kuiri-Hanninen, T., et al., *Postnatal developmental changes in the pituitary-ovarian axis in preterm and term infant girls*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. **96**(11): p. 3432-9.
57. Lee, M.M., et al., *Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. **81**(2): p. 571-6.
58. Kelsey, T.W., et al., *A Validated Model of Serum Anti-Müllerian Hormone from Conception to Menopause*. *PLoS ONE*, 2011. **6**(7): p. e22024.
59. La Marca, A. and A. Volpe, *Anti-Mullerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool?* *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006. **64**(6): p. 603-10.
60. Elgindy, E.A., D.O. El-Haieg, and A. El-Sebaey, *Anti-Mullerian hormone: correlation of early follicular, ovulatory and midluteal levels with ovarian response and cycle outcome in intracytoplasmic sperm injection patients*. *Fertility and Sterility*. **89**(6): p. 1670-1676.
61. van Disseldorp, J., et al., *Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Mullerian hormone and antral follicle counts*. *Hum Reprod*, 2010. **25**(1): p. 221-7.
62. La Marca, A., et al., *Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology*. *Hum Reprod*, 2007. **22**(3): p. 766-71.
63. Dewailly, D., *[Usefulness of inhibin B, serum progesterone, and AMH concentrations obtained during controlled ovarian hyperstimulation (COH) in predicting ovarian response and oocyte quality]*. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2006. **35**(5 Pt 2): p. 2S44-2S46.
64. Karkanaki, A., C. Vosnakis, and D. Panidis, *The clinical significance of anti-Mullerian hormone evaluation in gynecological endocrinology*. *Hormones (Athens)*, 2011. **10**(2): p. 95-103.

65. Durlinger, A.L., et al., *Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary*. *Endocrinology*, 1999. **140**(12): p. 5789-96.
66. Behringer, R.R., M.J. Finegold, and R.L. Cate, *Müllerian-inhibiting substance function during mammalian sexual development*. *Cell*, 1994. **79**(3): p. 415-425.
67. Durlinger, A.L., J.A. Visser, and A.P. Themmen, *Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone*. *Reproduction*, 2002. **124**(5): p. 601-9.
68. Gnath, C., et al., *Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program*. *Human Reproduction*, 2008. **23**(6): p. 1359-1365.
69. Lehmann, P., et al., *Anti-Mullerian hormone (AMH): a reliable biomarker of oocyte quality in IVF*. *J Assist Reprod Genet*, 2014. **31**(4): p. 493-8.
70. Dayal, M., et al., *Anti-mullerian hormone: a new marker of ovarian function*. *J Obstet Gynaecol India*, 2014. **64**(2): p. 130-3.
71. van Rooij, I.A., et al., *Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study*. *Fertil Steril*, 2005. **83**(4): p. 979-87.
72. Somunkiran, A., et al., *Anti-Mullerian hormone levels during hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007. **134**(2): p. 196-201.
73. Streuli, I., et al., *Serum antimullerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids*. *Fertil Steril*, 2008. **90**(2): p. 395-400.
74. Deb, S., et al., *Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Mullerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2012. **39**(5): p. 574-80.
75. Seifer, D.B. and D.T. Maclaughlin, *Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance*. *Fertil Steril*, 2007. **88**(3): p. 539-46.
76. Kristensen, S.L., et al., *The association between circulating levels of antimullerian hormone and follicle number, androgens, and menstrual cycle characteristics in young women*. *Fertil Steril*, 2012. **97**(3): p. 779-85.
77. Kallio, S., et al., *Antimullerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route*. *Fertil Steril*, 2013. **99**(5): p. 1305-10.
78. Johnson, L.N., et al., *Antimullerian hormone and antral follicle count are lower in female cancer survivors and healthy women taking hormonal contraception*. *Fertil Steril*, 2014. **102**(3): p. 774-781.e3.
79. Birch Petersen, K., et al., *Ovarian reserve assessment in users of oral contraception seeking fertility advice on their reproductive lifespan*. *Hum Reprod*, 2015. **30**(10): p. 2364-75.
80. Shaw, C.M., et al., *Serum antimüllerian hormone in healthy premenopausal women*. *Fertility and sterility*, 2011. **95**(8): p. 2718-2721.
81. D'Arpe, S., et al., *Ovarian function during hormonal contraception assessed by endocrine and sonographic markers: a systematic review*. *Reproductive BioMedicine Online*, 2016. **33**(4): p. 436-448.

82. Bentzen, J.G., et al., *Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception*. *Reprod Biomed Online*, 2012. **25**(6): p. 612-9.
83. Freeman, E.W., et al., *Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women*. *Fertil Steril*, 2007. **87**(1): p. 101-6.
84. Plante, B.J., et al., *The impact of smoking on antimüllerian hormone levels in women aged 38 to 50 years*. *Menopause*, 2010. **17**(3): p. 571-6.
85. Barriere, P., et al., *Normal anti-mullerian hormone (AMH) levels in young smoking women undergoing IVF have no predictive value for ovarian response, inversely to non smokers*. *Fertility and Sterility*. **88**: p. S172.
86. Freour, T., et al., *Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve*. *Reprod Biomed Online*, 2008. **16**(1): p. 96-102.
87. Dafopoulos, A., et al., *Smoking and AMH levels in women with normal reproductive history*. *Arch Gynecol Obstet*, 2010. **282**(2): p. 215-9.
88. Nardo, L.G., et al., *Anti-Müllerian hormone levels and antral follicle count in women enrolled in in vitro fertilization cycles: Relationship to lifestyle factors, chronological age and reproductive history*. *Gynecological Endocrinology*, 2007. **23**(8): p. 486-493.
89. Waylen, A.L., G.L. Jones, and W.L. Ledger, *Effect of cigarette smoking upon reproductive hormones in women of reproductive age: a retrospective analysis*. *Reproductive BioMedicine Online*. **20**(6): p. 861-865.
90. Mensink, G., et al., *Übergewicht und Adipositas in Deutschland*. *Bundesgesundheitsblatt*, 2013. **56**: p. 786-794.
91. Butler, M.G., A. McGuire, and A.M. Manzardo, *Clinically relevant known and candidate genes for obesity and their overlap with human infertility and reproduction*. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2015. **32**(4): p. 495-508.
92. Hartz, A.J., et al., *The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women*. *Int J Obes*, 1979. **3**(1): p. 57-73.
93. Jungheim, E.S., et al., *Obesity and reproductive function*. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2012. **39**(4): p. 479-93.
94. Wise, L.A., et al., *An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy*. *Hum Reprod*, 2010. **25**(1): p. 253-64.
95. Steiner, A.Z., et al., *Antimullerian hormone and obesity: insights in oral contraceptive users*. *Contraception*, 2010. **81**(3): p. 245-8.
96. Buyuk, E., et al., *Elevated body mass index is associated with lower serum anti-mullerian hormone levels in infertile women with diminished ovarian reserve but not with normal ovarian reserve*. *Fertil Steril*, 2011. **95**(7): p. 2364-8.
97. Bernardi, L.A., et al., *Relationship between obesity and anti-Mullerian hormone in reproductive-aged African American women*. *Obesity (Silver Spring)*, 2017. **25**(1): p. 229-235.
98. Moy, V., et al., *Obesity adversely affects serum anti-mullerian hormone (AMH) levels in Caucasian women*. *J Assist Reprod Genet*, 2015. **32**(9): p. 1305-11.

99. Halawaty, S., et al., *Effect of obesity on parameters of ovarian reserve in premenopausal women*. J Obstet Gynaecol Can, 2010. **32**(7): p. 687-90.
100. Iliodromiti, S., et al., *Can anti-Mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(8): p. 3332-40.
101. Sahmay, S., et al., *Is there any correlation between amh and obesity in premenopausal women?* Arch Gynecol Obstet, 2012. **286**(3): p. 661-5.
102. Prasad, S. and C.H. Chui, *Laparoscopic-Assisted Transumbilical Ovarian Cystectomy in a Neonate*. JSLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons, 2007. **11**(1): p. 138-141.
103. Castillo, G., J.L. Alcazar, and M. Jurado, *Natural history of sonographically detected simple unilocular adnexal cysts in asymptomatic postmenopausal women*. Gynecol Oncol, 2004. **92**(3): p. 965-9.
104. Buys, S.S., et al., *Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) cancer screening trial: findings from the initial screen of a randomized trial*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **193**(5): p. 1630-9.
105. Gilbert, L., et al., *Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: results from the prospective DOvE pilot project*. Lancet Oncol, 2012. **13**(3): p. 285-91.
106. Kinkel, K., et al., *Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization--meta-analysis and Bayesian analysis*. Radiology, 2005. **236**(1): p. 85-94.
107. Sohn, C. and P.M. Baier, *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2003: Thieme.
108. Dürr, W., *Transvaginale Sonographie in der Gynäkologie*. 2015: De Gruyter.
109. Myers, E.R., et al., *Management of adnexal mass*. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2006(130): p. 1-145.
110. Kobayashi, E., et al., *Biomarkers for screening, diagnosis, and monitoring of ovarian cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012. **21**(11): p. 1902-12.
111. Vasilev, S.A., et al., *Serum CA 125 levels in preoperative evaluation of pelvic masses*. Obstet Gynecol, 1988. **71**(5): p. 751-6.
112. Weyerstahl, T. and M. Stauber, *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2013: Thieme.
113. Weyerstahl, T., ed. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. Vol. 4. 2013.
114. Stegner, H.E., *Pathologie der weiblichen Genitalorgane II: Pathologie der Ovarien und Eileiter*. 2013: Springer Berlin Heidelberg.
115. Jagfeld, E.P. and B.C. Heuschkel, *Frauenheilkunde natürlich: Das Fachbuch für die Praxis*. 2014: Books on Demand.
116. Godinjak, Z., N. Bilalović, and E. Idrizbegović, *Laparoscopic treatment of ovarian dermoid cysts is a safe procedure*. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences, 2011. **11**(4): p. 245-247.
117. Bel Haj Salah, M., et al., *[Mixed germ cell tumor of the ovary with rhabdomyosarcomatous component. A case report]*. Ann Pathol, 2010. **30**(5): p. 394-7.

118. Richardson, G., et al., *Malignant transformation occurring in mature cystic teratomas of the ovary*. Can J Surg, 1990. **33**(6): p. 499-503.
119. Nezhat, C.R., et al., *Laparoscopic management of ovarian dermoid cysts: ten years' experience*. Jsls, 1999. **3**(3): p. 179-84.
120. Perlman, S. and J.J. Kjer, *Ovarian damage due to cyst removal: a comparison of endometriomas and dermoid cysts*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2016. **95**(3): p. 285-90.
121. Diedrich, K., M. Ludwig, and G. Griesinger, *Reproduktionsmedizin*. 2013: Springer Berlin Heidelberg.
122. Giudice, L.C. and L.C. Kao, *Endometriosis*. Lancet, 2004. **364**(9447): p. 1789-99.
123. Sinaii, N., et al., *Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease*. Fertil Steril, 2008. **89**(3): p. 538-45.
124. Kennedy, S., H. Mardon, and D. Barlow, *Familial endometriosis*. J Assist Reprod Genet, 1995. **12**(1): p. 32-4.
125. Giudice, L.C., *Clinical practice. Endometriosis*. N Engl J Med, 2010. **362**(25): p. 2389-98.
126. Redwine, D.B., *Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease*. Fertil Steril, 1999. **72**(2): p. 310-5.
127. Kennedy, S., et al., *ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis*. Human Reproduction, 2005. **20**(10): p. 2698-2704.
128. Diebold, J., *Serous ovarian tumors*. Der Pathologe, 2014. **35**(4): p. 314-321.
129. Meinhold-Heerlein, I., et al., *The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications*. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2016. **293**(4): p. 695-700.
130. Deville, F.A.T.P., ed. *WHO Classifications of Tumors; Pathology and Genetics; Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. 2003.
131. Wacker, J., et al., *Therapiehandbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2013: Springer Berlin Heidelberg.
132. Kaufmann, M., S.-D. Costa, and A. Scharl, eds. *Die Gynäkologie*. Vol. 3. 2013. 831.
133. Levine, D., et al., *Management of asymptomatic ovarian and other adnexal cysts imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement*. Radiology, 2010. **256**(3): p. 943-54.
134. Benezra, V., U. Verma, and R.W. Whitted, *Comparison of laparoscopy versus laparotomy for the surgical treatment of ovarian dermoid cysts*. Gynecological Surgery, 2005. **2**(2): p. 89-92.
135. Hachisuga, T. and T. Kawarabayashi, *Histopathological analysis of laparoscopically treated ovarian endometriotic cysts with special reference to loss of follicles*. Hum Reprod, 2002. **17**(2): p. 432-5.
136. Malik, E. and K. Diedrich, *Gynäkologische Endoskopie pro und contra*. 2013: Steinkopff.
137. Shakiba, K., et al., *Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery*. Obstet Gynecol, 2008. **111**(6): p. 1285-92.

138. Liehn, M., et al., *OP-Handbuch: Grundlagen, Instrumentarium, OP-Ablauf*. 2016: Springer London, Limited.
139. Kim, J.Y., et al., *Preoperative serum anti-mullerian hormone level in women with ovarian endometrioma and mature cystic teratoma*. *Yonsei Med J*, 2013. **54**(4): p. 921-6.
140. Uncu, G., et al., *Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve*. *Hum Reprod*, 2013. **28**(8): p. 2140-5.
141. Loh, F.H., et al., *Ovarian response after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts in 132 monitored cycles*. *Fertil Steril*, 1999. **72**(2): p. 316-21.
142. Litta, P., et al., *Anti-Mullerian hormone trend after laparoscopic surgery in women with ovarian endometrioma*. *Gynecol Endocrinol*, 2013. **29**(5): p. 452-4.
143. Jadoul, P., et al., *Surgical treatment of ovarian endometriomas: state of the art?* *Fertil Steril*, 2012. **98**(3): p. 556-63.
144. Oz, M.C., et al., *Controlled clinical trial of a novel hemostatic agent in cardiac surgery. The Fusion Matrix Study Group*. *Ann Thorac Surg*, 2000. **69**(5): p. 1376-82.
145. Muzii, L., et al., *Histologic analysis of specimens from laparoscopic endometrioma excision performed by different surgeons: does the surgeon matter?* *Fertility and Sterility*, 2011. **95**(6): p. 2116-2119.
146. Henes, M., et al., *Ovarian cyst removal influences ovarian reserve dependent on histology, size and type of operation*. *Womens Health (Lond)*, 2018. **14**: p. 1745506518778992.
147. Schindler, A., *Ovarialzysten—Diagnostik und Therapie*. *Frauenarzt*, 2005. **46**: p. 32-34.
148. Agostini, A., et al., *In situ methotrexate injection for treatment of recurrent endometriotic cysts*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007. **130**(1): p. 129-31.
149. Yazbeck, C., et al., *Ethanol sclerotherapy: a treatment option for ovarian endometriomas before ovarian stimulation*. *Reprod Biomed Online*, 2009. **19**(1): p. 121-5.
150. Zaitoun, M.M., M.M. Zaitoun, and M.M. El Behery, *Comparing long term impact on ovarian reserve between laparoscopic ovarian cystectomy and open laprotomy for ovarian endometrioma*. *J Ovarian Res*, 2013. **6**(1): p. 76.
151. Chang, H.J., et al., *Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Mullerian hormone levels*. *Fertility and Sterility*. **94**(1): p. 343-349.

## 6.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Serum-AMH-Werte (ng/ml) in Abhängigkeit vom Alter bei Mädchen und Frauen....	7
Abbildung 2: AMH: Bildung und Wirkweise .....	9
Abbildung 3: Lösen einer Dermoidzyste am Ovar mittels Zug-Gegenzug-Technik.....	23
Abbildung 4: Dermoidzyste ist vollständig vom rechten Ovar gelöst.....	23
Abbildung 5: rechtes Ovar nach vollständiger Zystenextirpation bei Dermoidzyste .....	23
Abbildung 6: Boxplot zum Vergleich der AMH- Werte der Proben A und B.....	43
Abbildung 7: Boxplot: AMH A und AMH B (ng/ml) bei unterschiedlichen Zystenarten .....	53
Abbildung 8: Boxplot AMH A und AMH B in ng/ml bei bi- und unilateralen Zysten.....	55

## 6.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: BMI-Klassifikation; Quelle: WHO 1995, 2002, 2004 .....	12
Tabelle 2: Erfasste Parameter, Quelle des Parameters und ursprüngliches Skalenniveau .....	33
Tabelle 3: Normwerte für AMH in ng/ml; Quelle: Labor Enders (Stand 11/2016) .....	34
Tabelle 4a: Alter der Patientinnen bei Probeentnahme AMH A und bei Menarche.....	40
Tabelle 4b: Anzahl der Geburten und Fehlgeburten im Kollektiv.....	40
Tabelle 4c: Daten des Kollektivs.....	41
Tabelle 5: Mittelwert, Maximum und Minimum der BMI-Werte; Anzahl der Fälle $\leq/\geq 25 \text{ kg/m}^2$ .....	41
Tabelle 6: Anzahl (= N) und Prozentanteil (%) der Zystenarten .....	41
Tabelle 7: AMH-Werte präoperativ Probe A in ng/ml und postoperativ Probe B in ng/ml .....	42
Tabelle 8: Prä- und postoperative AMH-Mittelwerte mit Standardabweichung in ng/ml und Signifikanzwert des t-Test für verbundene Stichproben der Gruppen „AMH-Zunahme“ und „AMH-Abnahme“.....	44
Tabelle 9a: Daten des Kollektivs mit postoperativer AMH-Zunahme .....	44
Tabelle 9b: Daten des Kollektivs mit postoperativer AMH-Zunahme.....	45
Tabelle 10a: Daten des Kollektivs mit postoperativer AMH-Abnahme (Anzahl N =37) .....	45
Tabelle 10b: Daten des Kollektivs mit postoperativer AMH-Abnahme (Anzahl N =37) .....	45
Tabelle 11: Chi-Quadrat-Test für AMH-Abfall/-Zunahme und Variablen .....	46
Tabelle 12: Mittelwerte der präoperativen AMH-Serumwerte in ng/ml in den jeweiligen Untergruppen mit Angabe der Standardabweichung, Minimum und Maximum.....	47
Tabelle 13: Vergleich der Mittelwerte der AMH-Ausgangswerte (AMH A) der jeweiligen Untergruppen mittels t-Test für unverbundene Stichproben.....	48
Tabelle 14: AMH A (ng/ml) in Zysten-Untergruppen mit Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (= SD), Minimum, Maximum.....	48

Tabelle 15: Mittelwerte der postoperativen AMH-Serumwerte in ng/ml (AMH B) in den jeweiligen Untergruppen mit Angabe der Standardabweichung, Minimum und Maximum.....	49
Tabelle 16: Vergleich der Mittelwerte der postoperativen AMH-Werte (AMH B) in ng/ml innerhalb der jeweiligen Untergruppen mittels t-Test für unverbundene Stichproben. ....	50
Tabelle 17: AMH B (ng/ml) in Zysten-Untergruppen mit Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (= SD), Minimum, und Maximum.....	50
Tabelle 18: prä- und postoperativ bestimmte AMH-Werte in ng/ml mit Standardabweichung (= SD), Vergleich der Mittelwerte mittels t-Test für verbundene Stichproben.....	51
Tabelle 19: Mittelwerte der AMH-Serumspiegel präoperativ (AMH A) und postoperativ (AMH B) in ng/ml bezüglich verschiedener Zystenarten.....	52
Tabelle 20: Mittelwert-Vergleich der prä- und postoperativ bestimmten AMH-Werte innerhalb der Zystengruppen mittels t-Test für unverbundene Stichproben.....	52
Tabelle 21: Mittelwerte der AMH-Serumspiegel präoperativ (AMH A) und postoperativ (AMH B) in ng/ml in den Altersklassen $\leq 27$ Jahre und $> 27$ Jahre.....	53
Tabelle 22: Mittelwert-Vergleich der prä- und postoperativ bestimmten AMH-Werte in den Altersklassen $\leq 27$ Jahre und $> 27$ Jahre .....	53
Tabelle 23: Mittelwerte der AMH-Differenzen in den Untergruppen der Variablen mit Standardabweichung (= SD) in ng/ml.....	54
Tabelle 24: Vergleich der Mittelwerte der AMH-Differenzen innerhalb der Variablen mittels t-Test für unverbundene Stichproben. ....	55
Tabelle 25: Mittelwerte der AMH-Differenz in den Zysten-Untergruppen mit Standardabweichung (= SD) und maximaler Abnahme und Zunahme in ng/ml. ....	56

## 7. Anhang

### 7.1. Patienteninformationsblatt

	<b>Universitätsklinikum Tübingen</b>		
Frauenklinik, Calwerstraße 7, 72076 Tübingen	<b>Frauenklinik</b> Perinatalzentrum Universitäts-Brustzentrum Europäisches Ausbildungszentrum für ambulante und minimal-invasive Chirurgie Südwestdeutsches Beckenbodenzentrum  Ärztlicher Direktor <b>Prof. Dr. med. Diethelm Waltwieser</b> Calwerstraße 7 72076 Tübingen  Praxis / Notfälle: (07071) 29-82681 Fax: (07071) 29-5381 <a href="http://www.ukt-frauenklinik-tuebingen.de">www.ukt-frauenklinik-tuebingen.de</a> Diethelm.Waltwieser@med.uni-tuebingen.de		
<b>Patienteninformation</b>			
<b>Bestimmung des Markers für die <u>ovarielle</u> Reserve (Anti-Müller-Hormon = AMH) bei Patientinnen vor und nach laparoskopischer <u>Ovarialzystenentfernung</u></b>			
<b>Ansprechpartner:</b> OÄ Dr. <u>med. Barbara Lawrenz</u> (Tel.: 07071 – 2983117) PD Dr. Sven Becker (Tel.: 07071-2982211) Dr. <u>med. Melanie Henes</u> (Tel.: 07071 – 2983117)			
Sehr geehrte Patientin,  wir bitten Sie um die Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie. Bei Ihnen wird aufgrund einer beim Frauenarzt festgestellten Zyste am Eierstock eine Bauchspiegelung zur Entfernung dieser Zyste durchgeführt. Auch bei extrem vorsichtigem operativem Vorgehen kann nicht immer verhindert werden, dass zur vollständigen Entfernung der Zyste in geringem Umfang auch gesundes <u>Eierstocksgewebe</u> in Mitleidenschaft gezogen			
<b>Call-Center und ambulante OP</b> 8.00 bis 17.00 Uhr ☎ (07071) 29-82224 ☎ (07071) 29-82237 ☎ (07071) 29-4500  <b>Chirurgisch-gynäkologisch</b> ☎ (07071) 29-82248 ☎ (07071) 29-2202  <b>Perinatalzentrum und -sprechstunde</b> ☎ (07071) 29-82212 ☎ (07071) 29-5389  <b>Gynäkologisch-sprechstunde</b> ☎ (07071) 29-88301 ☎ (07071) 29-2553  <b>Krebsambulanz</b> ☎ (07071) 29-82111  <b>Schwangerschaftsambulanz</b> ☎ (07071) 29-88200  <b>Präventivgynäkologie</b> ☎ (07071) 29-84807  <b>Gynäkologische Sprechstunde</b> ☎ (07071) 29-82228  <b>Gynäkologische Spezialambulanz</b> ☎ (07071) 29-82228  <b>Lebensorientierung</b> ☎ (07071) 29-4525  <b>Endometriologie und Reproduktionsprechstunde</b> ☎ (07071) 29-82117			
<b>Universitätsklinikum Tübingen</b> Anstalt des öffentlichen Rechts Sitz Tübingen Calwerstr. 3 - 72076 Tübingen Telefon (07071) 29-0 <a href="http://www.medizin.uni-tuebingen.de">www.medizin.uni-tuebingen.de</a> Steuer-Nr. 85138/0942 USt-Nr. DE 148 059 874	<b>Aufsichtsrat</b> Dr. Rainer Mühlke (Vorsitzender)	<b>Vorstand</b> Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender) Rüdiger Stroh (Stellv. Vorsitzender) Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzender) Prof. Dr. Karl Ulrich Bartsch-Schmidt Prof. Dr. Ingo B. Aumann Günther Storz *wechselseitige Vertretungsbefugnis	<b>Bank am</b> Baden-Württembergische Bank Stuttgart (BLZ 600 501 01) Konto-Nr. 7477 5027 93 IBAN: DE41 600 5010 1747 5027 93 SWIFT-Nr.: SOLAG333  <b>Kassapfasse Tübingen</b> (BLZ 841 500 20) Konto-Nr. 14 144 IBAN: DE79 841 5002 0000 0014 144 SWIFT-Nr.: SOLAGS33TUE

gezogen wird. Zu dem Ausmaß dieser unbeabsichtigten aber in der Regel unvermeidbaren Schädigung von gesundem Eierstocksgewebe gibt es bisher nur wenige Daten. Wir hoffen durch eine weitere Abklärung Erkenntnisse über die Beeinträchtigung des Eierstocksgewebes und damit der Eierstocksfunktion im Rahmen von Routine-Eingriffen wie laparoskopischen Eierstock-Zysten-Entfernungen zu gewinnen.

Für die Teilnahme an der Untersuchung wird bei Ihnen im Rahmen der Operationsvorbereitung eine zusätzliche Blutprobe mit abgenommen, und wir bitten Sie um eine weitere Blutabnahme frühestens 1 Woche nach dem operativen Eingriff.

Ihre Daten werden streng vertraulich behandelt. Müssen Daten weitergegeben werden, erfolgt dies in pseudonymisierter Form. Pseudonymisierung bedeutet eine Verschlüsselung von Daten / Proben ohne Namensnennung. Die Daten / Proben werden nur mit Nummern und ggf. mit dem Geburtsdatum codiert. Die Zuordnung der Daten oder Proben zu einer Person ist nur möglich, wenn hierfür der Schlüssel eingesetzt wird, mit dem die Daten pseudonymisiert wurden. Die Daten werden 10 Jahre gespeichert im Zentralarchiv der Universität Tübingen (Daimlerstraße 2, 72411 Bodelshausen)

Die Teilnahme an dieser Untersuchung ist freiwillig. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit, ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile der medizinischen Versorgung, zurückziehen.

Bei Rücktritt von der Studie kann auf Wunsch bereits gewonnenes Daten- und Probenmaterial vernichtet werden. Sie können nach Ausscheiden aus der Untersuchung entscheiden, ob Sie mit der Auswertung der Daten einverstanden sind oder nicht. Sollten sie zu einem späteren Zeitpunkt Ihre Entscheidung ändern wollen, setzen Sie sich bitte mit uns in Verbindung.

Selbstverständlich werden auch die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz im Rahmen dieser Studie eingehalten. So erhalten Dritte keinen Einblick in personenbezogene Unterlagen.

Wir danken Ihnen herzlich für Ihr Interesse und Ihre Mitarbeit. Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung und verbleiben mit freundlichen Grüssen

## 7.2. Einverständniserklärung

### Einverständniserklärung

#### Bestimmung des Markers für die ovarielle Reserve (Anti-Müller-Hormon = AMH) bei Patientinnen vor und nach laparoskopischer Ovarialzystenentfernung

\_\_\_\_\_

Name /Vorname der Patientin

\_\_\_\_\_

Geburtsdatum

Die schriftliche Patienteninformation habe ich erhalten und bin darüber hinaus von \_\_\_\_\_ mündlich aufgeklärt worden. Dabei wurden alle meine Fragen beantwortet.

Ich stimme der Teilnahme an der Studie freiwillig zu. Ich weiß, dass ich die Zustimmung jederzeit, ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile für die medizinische Versorgung, widerrufen kann.

**Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die im Rahmen dieser Untersuchung erhobenen Daten in pseudonymisierter Form dokumentiert, weitergegeben und für weitere Auswertungen archiviert werden. Dritte erhalten keinen Einblick in personenbezogenen Unterlagen.**

Ich erkläre mich bereit, an der oben beschriebenen Studie teilzunehmen,

Ort, Datum

\_\_\_\_\_

Unterschrift der Patientin

\_\_\_\_\_

Unterschrift des Arztes

### 7.3. Fragebogen

#### FRAGEBOGEN

Pat.-Name: \_\_\_\_\_

Geb.-Datum: \_\_\_\_\_

Wie alt waren Sie, als Sie Ihre Periode das erste Mal hatten? \_\_\_\_\_

Haben Sie Kinder geboren? \_\_\_\_\_

Hatten Sie eine oder mehrere Fehlgeburten? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie die „Pille“ oder ein Hormonpräparat? \_\_\_\_\_

wenn ja, welches? \_\_\_\_\_

Ist bei Ihnen eine Endometriose bekannt? \_\_\_\_\_

Haben / Hatten Sie schwerwiegende Vorerkrankungen? \_\_\_\_\_

Mussten Sie sich schon einmal einer Chemotherapie unterziehen? \_\_\_\_\_

Wenn ja: wann? \_\_\_\_\_

Weshalb? \_\_\_\_\_

Sind Sie schon einmal am Eierstock operiert worden? \_\_\_\_\_

Wenn ja: wann? \_\_\_\_\_

Aus welchem Grund? \_\_\_\_\_

Ist ein Eierstock entfernt worden? \_\_\_\_\_

## 7.4. Informationsblatt für niedergelassene/n Gynäkologen/in



Frauenklinik - Calwerstraße 7 - 72076 Tübingen

Universitätsklinikum Tübingen

**Frauenklinik**

Perinatalzentrum  
Universitäts-Brustzentrum  
Europäisches Ausbildungszentrum für  
ambulante und minimal invasive Chirurgie  
Südwestdeutsches Beckenbodenzentrum

Ärztlicher Direktor

Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener

Calwerstraße 7

72076 Tübingen

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

Ihre Patientin, Frau \_\_\_\_\_ hat sich freundlicherweise bereit erklärt, an unserer Studie „Bestimmung des Markers für die ovarielle Reserve (Anti-Müller-Hormon = AMH) bei Patientinnen vor und nach laparoskopischer Ovarialzystenentfernung“ teilzunehmen.

Anhand der Bestimmung des Anti-Müller-Hormons im Blut prä- und postoperativ gehen wir der Frage nach, welchen Einfluss die Entfernung von benignen Ovarialzysten auf die ovarielle Reserve hat.

Wir bitten Sie deshalb um die Blutabnahme in das von der Patientin mitgebrachte Serumröhrchen bei Ihrer Nachuntersuchung postoperativ.

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung und bedanken uns ganz herzlich für Ihre Mitarbeit.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Wallwiener

OA PD Dr. Becker

OÄ Dr. Lawrenz

Call-Center

und

ambulante OP

8.00 bis 17.00 Uhr  
☎ (07071) 29-82224

29-82237

☎ (07071) 29- 4500

Chefartzsekretariat  
☎ (07071) 29-82246

☎ (07071) 29- 2202

Privatanmeldung  
und -sprechstunde  
☎ (07071) 29-82212

☎ (07071) 29- 5289

Oberarztsprechstunde  
☎ (07071) 29-86301

☎ (07071) 29- 5593

Universitätsklinikum Tübingen  
Anstalt des öffentlichen Rechts  
Sitz Tübingen  
Geisweg 3 - 72076 Tübingen  
Telefon (07071) 29-0  
www.medicin.uni-tuebingen.de  
Steuer-Nr. 86156/09402  
USt.-ID: DE 146 889 674

**Aufsichtsrat**  
Dr. Rainer Hägele  
(Vorsitzender)

**Vorstand**  
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)  
Rüdiger Strehl (Stellv. Vorsitzender)\*  
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)\*  
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt  
Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth  
Günther Brenzel  
\* wechselseitige Vertretungsbefugnis

**Banken**  
Baden-Württembergische Bank Stuttgart  
(BLZ 600 501 01) Konto-Nr. 7477 5037 93  
IBAN: DE41 6005 0101 7477 5037 93  
SWIFT-Nr.: SOLADEST

Kreissparkasse Tübingen  
(BLZ 641 500 20) Konto-Nr. 14 144  
IBAN: DE79 6415 0020 0000 0141 44  
SWIFT-Nr.: SOLADES1TUB



## 8. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Universitätsfrauenklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Andreas Hartkopf durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. Melanie Henes (Leitende Oberärztin Kinderwunsch/Endokrinologie, Spezielle Weiterbildung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin Universitätsfrauenklinik Tübingen).

Der Ethikantrag wurde von Frau PD Dr. med. Barbara Lawrenz am 05.05.2009 bei der zuständigen Ethikkommission eingereicht.

Die Erstellung des Fragebogens, der Einverständniserklärung und des Anschreibens an die niedergelassenen Gynäkologen erfolgte durch Frau PD Dr. Melanie Henes und Frau PD Dr. Barbara Lawrenz.

Die Auswertung der Fragebögen und Erhebung der Daten aus den Patientenakten erfolgte durch mich.

Die Bestimmung der AMH-Werte erfolgte durch die MitarbeiterInnen des Labors der Universitätsfrauenklinik Tübingen.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Beratung durch Herrn Dr. Gunnar Blumenstock (Stellv. Institutsleitung Klinischer Epidemiologe, Versorgungsforscher) und Herrn Prof. Dr. Andreas Hartkopf.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

## 9. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Henes, M. et al., *Ovarian cyst removal influences ovarian reserve dependent on histology, size and type of operation*. *Womens Health (Lond)*, 2018. **14**: p. 1745506518778992.

## 10. Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Andreas Hartkopf und meiner Betreuerin Frau PD Dr. Melanie Henes, durch deren freundliche, kompetente und zuverlässige Betreuung und Unterstützung die Erstellung dieser Dissertation möglich war.

Bei den MitarbeiterInnen des Kinderwunschzentrums der Universitäts-Frauenklinik Tübingen bedanke ich mich herzlich für die Hilfsbereitschaft und Kooperation.

Ich danke den MitarbeiterInnen des Labors der Universitätsfrauenklinik Tübingen für die Bestimmung der AMH-Werte.

Für die Bereitstellung der fotografischen Abbildungen zur Zystenexstirpation möchte ich mich bei Herrn Dr. Felix Neis und dem Department für Frauengesundheit des Universitätsklinikums Tübingen bedanken.

Für diese Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Für die Unterstützung möchte ich mich bei Herrn Dr. Gunnar Blumenstock herzlich bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und Florian, die mich geduldig und mit liebevollem Verständnis auf meinem Weg durch das Studium und bei der Erstellung dieser Arbeit begleitet haben.