

Diplomarbeit

**Basale Androgene und ihr Zusammenhang mit der
Qualität von Embryonen (bei der In-vitro-Fertilisation)**

eingereicht von

Johanna Sophie Resch

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von:

Dr.in med.univ. Hofer Neli, MSc

Research Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. Dr.in scient.med. Martina
Kollmann, MSc

Graz, am 17.11.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 17.11.2025

Johanna Sophie Resch eh.

Zusammenfassung

Einleitung:

In der vorliegenden Diplomarbeit wird der Einfluss von Androgenen, insbesondere des freien Testosterons (fT) und des Dehydroepiandrosterons (DHEA), auf die Qualität von Embryonen im Rahmen einer In-vitro-Fertilisationen (IVF) untersucht. Androgene nehmen eine zentrale Rolle in der Reproduktionsmedizin ein, da sie die Follikelreifung, Embryonalentwicklung und Endometriumrezeptivität beeinflussen können. Bisherige Studien zeigten widersprüchliche Ergebnisse zum Einfluss von Androgenen auf die IVF-Ergebnisse. Das Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob und inwiefern der Androgenspiegel mit der Embryoqualität und den Erfolgen der IVF-Methoden in den unterschiedlichen Altersgruppen der Patientinnen zusammenhängen.

Methodik:

Für diese retrospektive Studie wurden 211 Patientinnen aus der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz berücksichtigt, die im Zeitraum von April 2019 bis Mai 2021 eine IVF-Behandlung durchliefen. Die Daten wurden aus der geburtshilflichen Datenbank Open MEDOCS sowie den Krankengeschichten erhoben und pseudonymisiert verarbeitet. Die Patientinnen wurden nach Altersgruppen (unter 35 Jahre und 35 Jahre oder älter) und basalen Androgenspiegeln (fT und DHEA) unterteilt. Zu den erfassten Parametern gehörten die Anzahl der gewonnenen Oozyten, die Fertilisationsrate, die Embryoqualität, die insgesamt verabreichte FSH-Dosis und die Schwangerschaftsraten (insgesamt und pro Embryotransfer).

Ergebnisse:

Die Analyse ergab, dass bei Patientinnen unter 35 Jahren der größte Anteil der Embryonen der besten Qualitätsstufe zugeordnet werden kann. In der Gruppe mit einem fT < 1,3 pg/mL war der Anteil der Embryonen von höchster Qualität 46,2 %, in der Gruppe mit fT \geq 1,3 pg/mL entfielen 53,8 % der Embryonen auf Qualität 1, abhängig vom DHEA-Spiegel lagen die Anteile in den Gruppen obere und untere Norm jeweils bei 50 %. Die Gesamtschwangerschaftsraten betrugen 48,7 % bei fT \geq 1,3 pg/mL, 35,9 % bei fT < 1,3 pg/mL, 46,9 % bei DHEA \geq 1,4 μ g/mL und 39,1 % bei DHEA < 1,4 μ g/mL. Bei den Frauen ab 35 Jahren gingen Androgenspiegel der oberen Norm mit einer geringeren Anzahl an gewonnenen Eizellen einher. Die Qualitätsstufe 1 wurde in der

Gruppe mit $fT \geq 1,3$ pg/mL in 52,5 % und bei $fT < 1,3$ pg/mL in 47,8 % erzielt. In der Gruppe $DHEA \geq 1,4$ μ g/mL erzielten 52,9 % der Embryonen Qualität 1 und 49,3 % in der Gruppe $DHEA < 1,4$ μ g/mL. Die Gesamtschwangerschaftsraten betragen 22,5 % bei $fT \geq 1,3$ pg/mL, 28,2 % bei $fT < 1,3$ pg/mL, 17,6 % bei $DHEA \geq 1,4$ μ g/mL und 27,5 % bei $DHEA < 1,4$ μ g/mL.

Schlussfolgerung:

Diese Studie bietet einen Überblick über die altersabhängige Verteilung basaler Androgenspiegel sowie die Ergebnisse der IVF, darunter die Qualität der Embryonen und die Schwangerschaftsraten. Die Aussagekraft ist aufgrund methodischer Einschränkungen begrenzt. Zu diesen Limitationen gehören unter anderem ein retrospektives Design, eine geringe Fallzahl, eine deskriptive Darstellung der Daten, das Fehlen einer inferenzstatistischen Analyse und die fehlende Kontrolle relevanter Confounder. Aus diesen Gründen lassen sich keine kausalen Aussagen ableiten. Der mögliche prognostische Wert normwertiger Androgenspiegel für IVF-Ergebnisse ist bislang nicht eindeutig geklärt. Die Arbeit liefert jedoch eine Grundlage für zukünftige, multivariate und inferenzstatistische Studien, die notwendig sind, um den Einfluss von Androgenen auf IVF-Ergebnisse differenzierter zu untersuchen.

Abstract

Introduction:

This thesis examines the influence of androgens, in particular free testosterone (fT) and dehydroepiandrosterone (DHEA), on the quality of embryos in the context of in vitro fertilisation (IVF). Androgens play a central role in reproductive medicine as they can influence follicular maturation, embryonic development and endometrial receptivity. Previous studies have shown conflicting results regarding the influence of androgens on IVF outcomes. The aim of this study was to investigate whether and to what extent androgen levels are related to embryo quality and the success of IVF methods in different age groups of patients.

Methodology:

This retrospective study included 211 patients from the University Clinic for Gynaecology and Obstetrics in Graz who underwent IVF treatment between April 2019 and May 2021. The data was collected from the obstetric database Open MEDOCS and medical records and processed in pseudonymised form. The patients were divided into age groups (under 35 years and 35 years or older) and basal androgen levels (fT and DHEA). The parameters recorded included the number of oocytes retrieved, the fertilisation rate, embryo quality, the total FSH dose administered and pregnancy rates (overall and per embryo transfer).

Results:

The analysis showed that in patients under 35 years of age, the largest proportion of embryos can be classified as being of the highest quality. In the group with fT < 1.3 pg/mL, the proportion of embryos of the highest quality was 46.2%, while in the group with fT \geq 1.3 pg/mL, 53.8% of embryos were classified as quality 1. Depending on the DHEA level, the proportions in the upper and lower normal groups were 50% each. The overall pregnancy rates were 48.7% for fT \geq 1.3 pg/mL, 35.9% for fT < 1.3 pg/mL, 46.9% for DHEA \geq 1.4 μ g/mL and 39.1% for DHEA < 1.4 μ g/mL.

In women aged 35 and over, androgen levels in the upper normal range were associated with a lower number of eggs retrieved. Quality grade 1 was achieved in 52.5% of the group with fT \geq 1.3 pg/mL and in 47.8% of the group with fT <

1.3 pg/mL. In the DHEA \geq 1.4 $\mu\text{g/mL}$ group, 52.9% of embryos achieved quality 1 and 49.3% in the DHEA $<$ 1.4 $\mu\text{g/mL}$ group. The overall pregnancy rates were 22.5% for fT \geq 1.3 pg/mL, 28.2% for fT $<$ 1.3 pg/mL, 17.6% for DHEA \geq 1.4 $\mu\text{g/mL}$ and 27.5% for DHEA $<$ 1.4 $\mu\text{g/mL}$.

Conclusion:

This study provides an overview of the age-dependent distribution of basal androgen levels and the results of IVF, including embryo quality and pregnancy rates. The validity is limited due to methodological restrictions. These limitations include a retrospective design, a small number of cases, a descriptive presentation of the data, the lack of an inferential statistical analysis and the lack of control for relevant confounders. For these reasons, no causal statements can be derived. The possible prognostic value of normal androgen levels for IVF outcomes has not yet been clearly established. However, the study provides a basis for future multivariate and inferential statistical studies, which are necessary to investigate the influence of androgens on IVF outcomes in a more differentiated manner.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	4
1. Einleitung	5
1.1 Reproduktive Physiologie und Pathophysiologie.....	5
1.1.1 Zyklusphysiologie	5
1.1.2 Gametentransport und frühe Embryonalentwicklung.....	10
1.1.3 Infertilität	12
1.2 In-vitro-Fertilisation (IVF)	15
1.2.1 Kontrollierte ovarielle Stimulation.....	16
1.2.2 Ovarielles Hyperstimulationssyndrom	17
1.2.3 Poor ovarian response.....	18
1.2.4 Follikelpunktion	18
1.2.5 Fertilisation, Spermienaufbereitung und Vorkern-Entwicklung	18
1.2.6 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion.....	19
1.2.7 Embryoqualitäten	19
1.2.8 Embryotransfer	21
1.2.9 Kryokonservierung	22
1.2.10 IVF-Erfolge, prädiktive Marker und adjuvante Therapien.....	22
1.3 Physiologie der Androgene	24
1.3.1 Synthese der Steroidhormone.....	24
1.3.2 Synthese von Androgenen.....	26
1.3.3 Regulierung der Androgensynthese.....	28
1.3.4 Einfluss der Androgene aufs Ovar.....	29
1.4 Pathophysiologie der Androgene.....	30
1.4.1 Hypoandrogenämie.....	30
1.4.2 Hyperandrogenämie und PCOS.....	30
2. Material und Methoden	34
2.1 Patientinnenkollektiv	34
2.2 Haupt- und Nebenzielgrößen.....	34
2.3 Datenerfassung	34

2.4	Datenerhebung.....	35
2.5	Auswertung.....	35
2.6	Statistische Verfahren.....	36
3.	Ergebnisse.....	37
3.1	Studienkollektiv.....	37
3.2	Altersabhängige Serumandrogenspiegel	37
3.3	Embryo Qualität und freies Testosteron.....	38
3.3.1	Altersgruppe <35 (n=78).....	38
3.3.2	Altersgruppe ≥ 35 (n=86).....	42
3.4	Embryo Qualität und DHEA	46
3.4.1	Alter <35 (n=78).....	46
3.4.2	Alter ≥ 35 (n=86).....	49
4.	Diskussion	53
5.	Schlussfolgerung	61
	Literaturverzeichnis	62

Abkürzungen und deren Erklärung

ACTH: Adrenocorticotropes Hormon

AFC: antral follicle count/antrale Follikelzählung

AGS: Adrenogenitales Syndrom

AMH: Anti-Müller-Hormon

AR: Androgenrezeptor

BMI: Body-Mass-Index

BZW: beziehungsweise

COH: Controlled Ovarian Hyperstimulation

CRH: Corticotropin-Releasing-Hormon

DHEA: Dehydroepiandrosteron

DHEA-S: Dehydroepiandrosteron-Sulfat

DHT: Dihydrotestosteron

DNA: Desoxyribonukleinsäure

ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology

FET: Frozen embryo transfer/Kryotransfer

FSH: Follikelstimulierendes Hormon

GH: growth hormone/Wachstumshormone

GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon

HCG: humanes Choriongonadotropin

HMG: humanes Menopausengonadotropin

HSG: Hysterosalpingographie

HVL: Hypophysenvorderlappen

ICM: innere Zellmasse

IGF: insulin-like growth factor/ Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor

IUI: intrauterine Insemination

IVF: In-vitro-Fertilisation

LBR: life-birth-rate/Lebendgeburtenrate

LDL: low-density-lipoprotein

LH: Luteinisierendes Hormon

NNR: Nebennierenrinde

OHSS: ovarian hyperstimulation syndrome/ovarielles
Hyperstimulationssyndrom
ORT: ovarian reserve test/Ovarialreservetest
PCOS: polycystic ovary syndrome/polyzystisches Ovarialsyndrom
RCT: Randomized Controlled Trial/randomisierte kontrollierte Studie
RH: releasing hormone /Freisetzung-Hormone
SHBG: Sexualhormonbindendes Globulin
SHG: Sonohysterographie
SRH: Somatotropin-Releasing-Hormon
TE: Trophektoderm
TRH: Thyrotropin-Releasing-Hormon
VEGF: vascular endothelial growth factor/Endothelwachstumsfaktor
VS: versus
WHO: World Health Organization/Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Regulation der Ovarialfunktion Eine schematische Darstellung der Regulation der Ovarialfunktion durch den Hypothalamus und die Hypophyse aus: Marischler, BASICS Endokrinologie, 4. Auflage 2024. Mit freundlicher Genehmigung von © Elsevier, GmbH, Urban & Fischer, München.	9
Abbildung 2: Synthese der Steroidhormone Diese schematische Darstellung zeigt den Syntheseweg der Steroidhormone. Die Wirkweise der Hormone ist anhand der farblichen Codierung ersichtlich.....	25
Abbildung 3: Vergleich der Anzahl gewonnener Oozyten zwischen Frauen mit freiem Testosteron im unteren und im oberen Normbereich, Altersgruppe <35	39
Abbildung 4: Embryoqualität und fT-Spiegel der Altersgruppe < 35.....	40
Abbildung 5: Vergleich der Anzahl gewonnener Oozyten zwischen Frauen mit freiem Testosteron im unteren und im oberen Normbereich, Altersgruppe ≥ 35	43
Abbildung 6: Embryoqualität und fT-Spiegel der Altersgruppe ≥ 35.....	44
Abbildung 7: Vergleich der Anzahl gewonnener Oozyten zwischen Frauen mit freiem Testosteron im unteren und im oberen Normbereich, Altersgruppe <35	47
Abbildung 8: Embryoqualität und DHEA-Spiegel der Altersgruppe < 35	47
Abbildung 9: Vergleich der Anzahl gewonnener Oozyten zwischen Frauen mit freiem Testosteron im unteren und im oberen Normbereich, Altersgruppe ≥ 35	50
Abbildung 10: Embryoqualität und DHEA-Spiegel der Altersgruppe ≥ 35	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abnahme der Testosteron-Spiegel und zunehmendem Alter	37
Tabelle 2: Abnahme der DHEA-Spiegel mit zunehmendem Alter	37
Tabelle 3: Serum Testosteron bei Frauen unter 35 und ab 35 Jahren.....	38
Tabelle 4: Serum DHEA bei Frauen unter 35 und ab 35 Jahren	38
Tabelle 5: Vergleich der Patientinnencharakteristika zwischen Frauen mit freiem Testosteron im unteren und im oberen Normbereich, Altersgruppe <35	38
Tabelle 6: Verteilung der erzielten Embryoqualität bei fT-Spiegeln in oberer und unterer Norm.....	40
Tabelle 7: Sonstige Outcomes in den Gruppen niedriger und oberer Norm des Testosteron- Spiegels.....	41
Tabelle 8: Vergleich der Patientinnencharakteristika zwischen Frauen mit freiem Testosteron im unteren und im oberen Normbereich, Altersgruppe ≥ 35	42
Tabelle 9: Verteilung der erzielten Embryoqualität bei fT-Spiegeln in oberer und unterer Norm.....	44
Tabelle 10: Sonstige Outcomes in den Gruppen niedriger und oberer Norm des fT- Spiegels, ≥ 35	45
Tabelle 11: Vergleich der Patientinnencharakteristika zwischen Frauen mit DHEA im unteren und im oberen Normbereich, Altersgruppe < 35	46
Tabelle 12: Verteilung der erzielten Embryoqualität DHEA-Spiegeln in oberer und unterer Norm, <35.....	48
Tabelle 13: Sonstige Outcomes in den Gruppen niedriger und oberer Norm des DHEA- Spiegels, < 35	49
Tabelle 14: Vergleich der Patientinnencharakteristika zwischen Frauen mit DHEA im unteren und im oberen Normbereich, Altersgruppe ≥ 35	49
Tabelle 15: Verteilung der erzielten Embryoqualität DHEA-Spiegeln in oberer und unterer Norm, ≥ 35	51
Tabelle 16: Sonstige Outcomes in den Gruppen niedriger und oberer Norm des DHEA- Spiegels, ≥ 35	52

1. Einleitung

1.1 Reproduktive Physiologie und Pathophysiologie

1.1.1 Zyklusphysiologie

Der weibliche hormonelle Zyklus setzt sich aus Follikelphase, Ovulation und Lutealphase zusammen. Die Follikelphase beginnt mit dem ersten Tag der Menstruation, der als erster Tag des Zyklus gilt. Die gesamte Zyklusdauer beträgt durchschnittlich 28 Tage, kann jedoch abweichen und wird zwischen 26 und 34 Tagen als physiologisch angesehen (1).

Die Steuerung des hormonellen Zyklus erfolgt über die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse. Der Hypothalamus setzt das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) pulsatil frei. Dies führt zur Stimulierung der Hypophyse, welche wiederum die Gonadotropine Follikelstimulierendes Hormon (FSH) und Luteinisierendes Hormon (LH) ausscheidet. Die Ovarien produzieren als Antwort auf die Gonadotropin-Stimulation Steroidhormone, vor allem Östrogene und Progesteron, zusätzlich Androgene. Östrogen und Progesteron wirken durch negativen Rückkopplungsmechanismen hemmend auf FSH und LH, während anhaltend hohe Östradiolspiegel in der Zyklusmitte eine positive Rückkopplung auslösen und dadurch den LH-Gipfel induzieren. In **Abbildung 1** werden diese Regulationen bildlich dargestellt (1–3).

Am Ende der Lutealphase kommt es zum Abfall von Progesteron und Östradiol, die Hemmung von Hypothalamus und Hypophyse nimmt ab. Die GnRH-Sekretion steigt wieder an und FSH wird vermehrt freigesetzt. Die aufgebaute Endometriumschleimhaut (Stratum functionale) wird abgestoßen, man spricht von der Desquamationsphase der Gebärmutter Schleimhaut (1–3).

Die Follikelphase beginnt mit dem ersten Tag der Menstruation und endet mit dem Eisprung. In dieser Phase wird unter FSH-Einfluss das Follikelwachstum stimuliert und es erfolgt die Selektion eines dominanten Follikels. Aus einer von Granulosazellvorläufern umgebenen Oozyte entsteht zunächst der Primärfollikel. Die Proliferation der Granulosazellen sowie ein Follikelwachstum führen zur Ausbildung des Sekundärfollikels. Ab diesem Stadium wird die Entwicklung gonadotropinabhängig, da die Granulosazellen

nun Rezeptoren für das FSH, für Östrogene und für Androgene exprimieren. Die Bindung des FSH an die Rezeptoren führt zur Induktion der Expression weiterer FSH-Rezeptoren. Darüber hinaus wird die Aktivität der Aromatase gesteigert, und in den Granulosazellen wird die Bildung von Insulin-ähnlichem Wachstumsfaktor-2 (IGF-2) stimuliert. IGF-2 diffundiert in das Ovarialstroma, wo es die Differenzierung von Thekalzellen zur Theka interna fördert. In dieser Phase steigt die Expression von LH an. Die Zellen zeigen eine Reaktion auf das zirkulierende LH. Sie produzieren aus Cholesterin den Östrogenvorläufer Androstendion und stellen somit das Substrat für die Östradiolsynthese in den Granulosazellen bereit. Niedrige Androgenkonzentrationen fördern die Aromataseaktivität und somit die Östrogenbildung. Hohe Androgenspiegel erhöhen die Aktivität der 5-Alpha-Reduktase, Androstendion wird zu Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt. Die Follikelatresie wird dadurch gefördert, weil DHT nicht mehr zu Östrogen aromatisiert werden kann. Zusätzlich wird Aktivin durch Granulosazellen sezerniert. Dies führt zu einer Begrenzung der Androgenproduktion der Theka interna und fördert zugleich die Freisetzung des FSH aus der Hypophyse. Im Verlauf der weiteren Reifung sammelt sich Flüssigkeit zwischen den Granulosazellen an. Der Sekundärfollikel geht in das sogenannte Tertiärstadium über. Die Granulosazellschichten, welche die Eizelle umgeben, lagern sich exzentrisch als Cumulus oophorus an. Große Tertiärfollikel werden als Graaf-Follikel bezeichnet. Etwa eine Woche vor der Ovulation setzt sich ein Follikel als dominant durch. Der Follikel weist eine erhöhte Anzahl an Granulosazellen, eine verstärkte Präsenz von FSH-Rezeptoren sowie eine gesteigerte Aromataseleistung auf. Außerdem produziert er mehr Östrogen als die übrigen Follikel. Diese erhöhte Östrogenproduktion führt in Kombination mit Inhibin zu einer Senkung der Konzentration des FSH. In der Folge geraten Follikel mit einer ungünstigen Androgen-Östrogen-Balance in Atresie. Der dominante Follikel zeigt eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber LH. Bei einer niedrigen LH-Konzentration ist eine Fortsetzung der Steroidbildung möglich. Bereits 24 bis 48 Stunden vor dem Eisprung beginnt in der dominanten Follikelumgebung die Progesteronsynthese, die 12 bis 24 Stunden vor der Ovulation einen deutlicheren Anstieg aufweist (1–3).

Die hormonelle Dynamik der Follikelphase ist dadurch gekennzeichnet, dass das FSH zu Beginn leicht ansteigt und die Follikelrekrutierung ermöglicht, anschließend durch negative Rückkopplung wieder abnimmt. Der Östradiolspiegel steigt kontinuierlich an und sensibilisiert Hypothalamus und Hypophyse. Das Luteinisierende Hormon bleibt zunächst

basal. Im Endometrium findet unter Östradiol eine verstärkte Proliferation statt, das Stratum basale (Basalis) wird zum Stratum functionale (Funktionalis) (1–3). Erreicht und hält der Östradiolspiegel einen kritischen Schwellenwert, kommt es zu einer positiven Verlagerung der Rückkopplung. Damit die positive Rückkoppelung einsetzt und so der LH-Anstieg ausgelöst werden kann, muss die Östrogenkonzentration über etwa 50 Stunden hinweg über 200 pg/ml betragen. Die positive Rückkoppelung bedingt dann eine GnRH-Ausschüttung, welches einen LH-Gipfel mit gleichzeitigem Anstieg des FSH zur Folge hat. Innerhalb eines 28-tägigen Zyklus liegt der LH-Gipfel typischerweise um den vierzehnten Tag und der Eisprung folgt in der Regel nach etwa 36 Stunden. Das LH induziert die Synthese von Prostaglandinen. Diese fördern wiederum die Proteaseaktivität in der Follikelwand. Die Basalmembran zwischen Ovarialstroma und Granulosaschicht wird durchlässig und der Cumulus-Oozyten-Komplex freigesetzt. Die Fimbrien des Eileiters nehmen die Eizelle auf. Gewinnt der Follikelinhalt Anschluss ans Gefäßsystem, kommt es zur Aufnahme von Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-Cholesterin), welches anschließend zu Progesteron synthetisiert wird. In den Thekazellen findet die Umwandlung von Progesteronmolekülen zu Delta 4-Androgenen statt, die anschließend in den Granulosazellen aromatisiert werden. Der LH-Gipfel induziert eine vorübergehende Verminderung der LH-Sensitivität der Thekazellen. In der Folge kommt es zu einem sinkenden Androgen- und Östrogenspiegel und einer Rückkehr der Regulation in die negative Rückkopplung (1–4).

Auf die Ovulation folgt die sogenannte Lutealphase. Unter LH-Einfluss wird der rupturierte Graaf'sche Follikel zum Gelbkörper, Corpus luteum, umgebaut. Das Corpus luteum wird durch rasche Neovaskularisation zum Corpus rubrum. Basic Fibroblast Growth Factor und VEGF fördern diese Angiogenese. VEGF wird in den Granulosazellen gebildet und die Produktion wird durch LH oder Humanes Choriongonadotropin hCG stimuliert. Die neue Gefäßversorgung stellt Vorläufer für die Steroidgenese bereit und ermöglicht den schnellen Abtransport der gebildeten Hormone zu Endometrium, Hypothalamus und Hypophyse. In den ersten vier Tagen nach der Ovulation ist der Gelbkörper unabhängig von Gonadotropinen. Danach ist eine kontinuierliche Stimulation durch LH erforderlich, woraufhin die Produktion von Progesteron erfolgt. Täglich werden etwa 250 mg Progesteron gebildet. Progesteron ist das vorherrschende Hormon der Lutealphase, Östradiol ist in Moderaten Mengen vorhanden. Gemeinsam hemmen

Progesteron und Östradiol durch die negative Rückkoppelung die Freisetzung der Gonadotropine, insbesondere FSH (1–3).

Während der Lutealphase wird das Endometrium umgewandelt und differenziert. Die Drüsen werden gewunden und sekretorisch aktiv, Spiralarterien differenzieren und die Schleimhaut wird erneut aufgebaut. Dieser Prozess wird als Sekretionsphase des Endometriums bezeichnet und dient der Vorbereitung der Schleimhaut des Uterus auf die mögliche Nidation, die Einnistung der befruchteten Eizelle.

Wird keine befruchtete Eizelle eingenistet, kommt es zu einer Degeneration des Gelbkörpers ca. zwei Wochen nach dem Eisprung. Die Spiegel von Progesteron und Östradiol sinken, die negative Rückkopplung auf Hypothalamus und Hypophyse lässt nach und die Ausschüttung von GnRH und FSH nimmt erneut zu. Mit dem Einsetzen der Menstruation setzt der nächste Zyklus ein. Im Falle einer Schwangerschaft produziert die befruchtete Eizelle β -HCG und übernimmt somit die Funktion des Corpus luteum, bis die Plazenta die Steroidproduktion vollständig übernimmt (1–3).

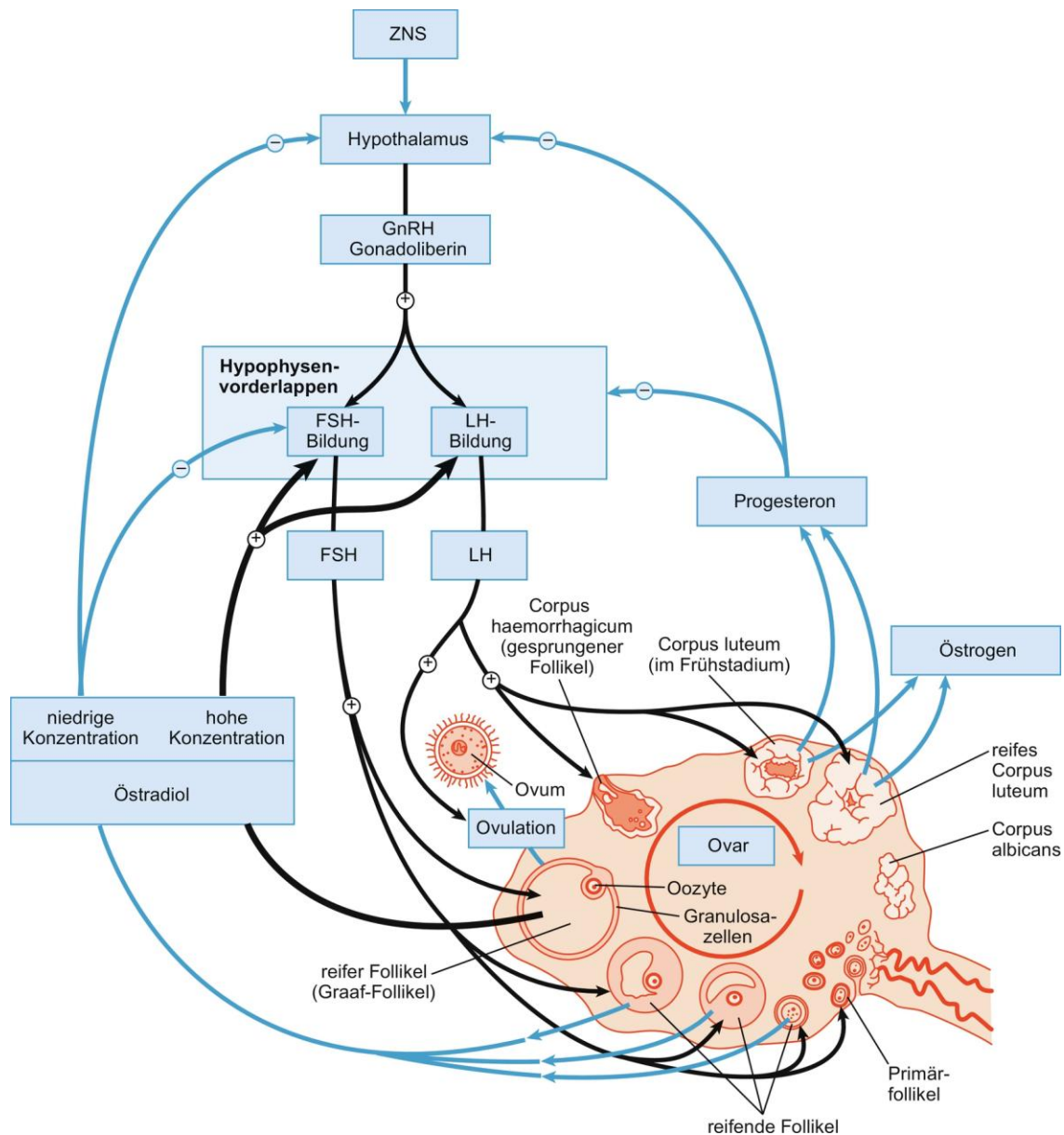


Abbildung 1: Regulation der Ovarialfunktion

Eine schematische Darstellung der Regulation der Ovarialfunktion durch den Hypothalamus und die Hypophyse aus: Marischler, BASICS Endokrinologie, 4. Auflage 2024. Mit freundlicher Genehmigung von © Elsevier, GmbH, Urban & Fischer, München.

Der klimakterische Übergang manifestiert sich in der Regel 2–8 Jahre vor dem Einsetzen der Menopause und äußert sich in Zyklusunregelmäßigkeiten. Trotz des Vorhandenseins verbleibender Primärfollikel kommt es durch Atresie und eine reduzierte Gonadotropin-Sensitivität nur noch selten zur Reifung einer Eizelle, was zu einem raschen Abfall der Östradiolspiegel führt. Die negative Rückkopplung durch Östradiol und Inhibin B entfällt, was zu einem Anstieg von FSH und LH führt, während das Anti-Müller-Hormon (AMH) kontinuierlich abfällt. Der Großteil der Östrogene stammt postmenopausal aus der

peripheren Aromatisierung von Androgenen. Für die Androgene ist festzustellen, dass die Theka- und Stromazellen des Ovars auch in der frühen Postmenopause LH-abhängig hohe Mengen synthetisieren können, während die adrenale Androgensekretion mit zunehmendem Alter über einen Zeitraum von Jahren abnimmt (Adrenopause) (1).

1.1.2 Gametentransport und frühe Embryonalentwicklung

Schon vor der Geburt eines Mädchens entstehen im fetalen Ovar Primordialfollikel mit primären Oozyten. Diese "pausieren" in der Prophase der ersten Reifeteilung. Mit der Pubertät reifen einzelne Follikel weiter. Kurz vor dem Eisprung wird die erste Reifeteilung abgeschlossen. Es entsteht die sekundäre Oozyte und ein erstes Polkörperchen. Die zweite Reifeteilung beginnt und stoppt in der Metaphase II (5).

Während der Ovulation wird eine reife Eizelle aus dem Ovar freigesetzt und wird über die Fimbrien des Eileiters (Tuba uterina) aufgenommen. Spermien gelangen nach dem Geschlechtsverkehr durch den Zervixkanal in die Gebärmutter und weiter in die Eileiter. Die Passage der Spermien erfolgt durch die eigenständige, aktive Bewegung der Spermien und durch passive Faktoren. Als passive Transporthilfen zählen die uterinen Kontraktionen, welche durch die myometrische Peristaltik eine Strömung Richtung Uteruslumen erzeugen. Der rhythmische Zilienschlag in den Eileitern und die peristaltischen Kontraktionen des Eileiters erzeugt ebenso eine Flüssigkeitsströmung, welche die Eizelle Richtung Uterus transportiert (6,7).

Die Befruchtung findet typischerweise in der Ampulle der Tuba uterina statt. Von den Millionen Spermien einer Ejakulation erreichen nur wenige Hunderte die Tuba uterina. Fehlgeformte sowie schlecht bewegliche Spermien schaffen es meist nicht, den Zervixkanal und Uterus zu passieren. Diese Selektion führt dazu, dass im Eileiter hauptsächlich gut motile und morphologisch intakte Spermien zu finden sind. Während der Ovulation ist der Zervixschleim durch den hohen Östrogeneinfluss eher flüssig, sodass die Spermien ihn durchdringen können. Unter Progesteroneinfluss wird der Zervixschleim wieder zäh und für Spermien kaum passabel (1,7).

Verschmelzen Spermium und Eizelle, werden durch einen Enzymfaktor des Spermiums in der Eizelle stundenlange Kalzium-Oszillationen initiiert. Dadurch werden folgende Schritte ausgelöst: Erstens werden Kortikalgranula ausgeschüttet, somit kann kein weiteres Spermium in die Eizelle eindringen. Zweitens endet der meiotische Stillstand der Eizelle und sie vollzieht die Meiose. Mit der Befruchtung beginnt die frühe

Embryonalentwicklung. Es werden zwei Vorkerne (ein weiblicher und ein männlicher) gebildet und die Eizelle geht in den ersten mitotischen Zellzyklus über. Die dadurch gebildete Zygote durchläuft eine Reihe von Teilungen vom 2-, 4-, 8-Zell-Stadium weiter zur Morula.(1,8,9) Nach der Morula-Phase bildet sich eine mit Flüssigkeit gefüllte Höhle (Blastocoel) und die Zellen differenzieren sich in eine äußere Zellschicht (das Trophektoderm) und eine innere Zellmasse (inner cell mass, ICM). Ab diesem Stadium spricht man von der Blastozyste (10).

Etwa fünf Tage nach der Befruchtung erreicht die Blastozyste den Uterus und kann dort die Implantation beginnen (1,8,9).

Um im Endometrium zu implantieren, muss die Blastozyste aus der Zona pellucida schlüpfen. Dieser Vorgang wird als Hatching bezeichnet (11).

Auf das Hatching folgt die Adhäsion an das Endometrium. Durch Integrine, Zytokine und weitere Adhäsionsmoleküle vermittelt, erfolgt die Invasion des TE in das Endometrium (12).

Die Implantation findet am 6.-7. Tag nach der Befruchtung statt. Die Blastozyste reorganisiert und differenziert sich weiter: Trophektoderm (bildet im Verlauf die Plazenta), Epiblast (entwickelt sich zum Embryo) und Hypoblast/Primitivendoderm (bildet u.a. der Dottersack) werden ausgebildet (13).

Aus verschmelzenden TE-Zellen entwickelt sich ein mehrkerniger Synzytiotrophoblast. Dieser durchdringt das Endometriumepithel und darunter liegende dezidual differenzierte Stroma. Der Embryo wird von Trophoblastenschichten umhüllt und es entsteht eine frühe, kugelförmige Plazenta. Parallel dazu differenziert sich der Embryoblast. Die Amnionhöhle, der primitive Dottersack und das dazwischenliegende extraembryonale Mesoderm werden gebildet. Im Verlauf wird aus diesem Stadium die zweischichtige Keimscheibe entwickelt, welche als Ausgangspunkt der weiteren Embryogenese dient (5).

Im Trophoblasten entstehen die ersten Zotten und es kommt zum Einwachsen von extraembryonalem Bindegewebe und Ausbildung plazentarer Gefäße. Der Embryo wird zu diesem Zeitpunkt histiotroph (über Drüsensekrete) ernährt. Die Anbindung ans Gefäßsystem der Mutter wird bereits angelegt, der vollständige Einstrom von mütterlichem Blut in den intervillösen Raum etabliert sich aber erst nach dem ersten Drittel der Schwangerschaft (5).

Die Gastrulation beginnt im Verlauf der dritten Entwicklungswoche. Dabei wandern Zellen des Epiblasten durch die Primitivrinne und bilden die drei primären Keimblätter: Ektoderm, Mesoderm und Endoderm. Diese Keimblätter stellen die Grundlage für alle Gewebe und Organe des Körpers dar (13,14).

Bis zum Ende der achten Schwangerschaftswoche und somit dem Ende der Embryonalentwicklung sind alle Organe angelegt. In der darauffolgenden Fetalperiode wächst und reift der Fötus weiter (5).

1.1.3 Infertilität

Nach Definition der WHO (world health organization) liegt Infertilität vor, wenn trotz regelmäßigen, ungeschützten Geschlechtsverkehrs über einen Zeitraum von 12 Monaten keine Schwangerschaft eintritt. Die Hauptursachen für die Infertilität eines Paares sind ovulatorische Dysfunktionen, männliche Sterilität und tubare Sterilität. Lebensstil- und Umweltfaktoren wie Rauchen und Fettleibigkeit können sich negativ auf die Fruchtbarkeit auswirken. Infertilität kann auch ein Hinweis auf eine zugrunde liegende chronische Erkrankung sein (15,16).

Infertilität wird in primäre und sekundäre Formen unterteilt. Man spricht von primärer Infertilität, wenn eine Frau noch kein Kind geboren hat. Tritt die ungewollte Kinderlosigkeit nach der Geburt von mindestens einem Kind auf, handelt es sich um sekundäre Infertilität (17).

Im Jahr 2002 schätzte die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO), dass weltweit etwa 80 Millionen Menschen von Unfruchtbarkeit betroffen sind. Infertilität betrifft 10–15 % der Paare im Laufe ihres Lebens. Die Prävalenz ist hoch, mit bis zu 21,9 %; davon sind 3,5 % primär und 18,4 % sekundär infertil (17).

In der Meta-Analyse „Infertility prevalence estimates, 1990–2021“ der WHO vom Jahr 2023 wird die weltweite Prävalenz von Infertilität mit 17,5% angegeben. Somit ist etwa jede sechste Person weltweit im Laufe ihres Lebens von Infertilität betroffen (18).

Häufige Ursachen für Infertilität sind:

a. Ovulationsstörungen und Anovulation

Laut der WHO sind 25% der Infertilitätsdiagnosen auf Ovulationsstörungen zurückzuführen. Treten Menstruationszyklen regelmäßig auf, deutet dies auf eine physiologische Ovulation hin. An eine mögliche Anovulation, also dem Ausbleiben der Ovulation, sollte gedacht werden, wenn Menstruationszyklen unregelmäßig (kürzer als 21 oder länger als 35 Tage) sind bzw. wenn eine Oligo-/Amenorrhoe besteht. Die häufigste Ursache für Ovulationsstörungen ist das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS), welches 70% der Frauen mit Anovulation betrifft. Adipositas, Schilddrüsenerkrankungen, Hypophysenerkrankungen wie Prolaktinome, Hyperandrogenämie, idiopathisch chronische Anovulation und funktionelle hypothalamische Amenorrhoe (z.B. durch Untergewicht, Essstörungen oder übermäßigem Sport) sind weitere Ursachen für Ovulationsstörungen (15).

b. Tubenfunktionsstörung

Tubenfunktionsstörungen, auch Tubenfaktor genannt, sind häufig auf eine stattgehabte Infektion zurückzuführen. Endometriose, Adhäsionen nach operativen Eingriffen und ektopische Schwangerschaften zählen als weitere Ursachen (1).

Um das Vorliegen eines Tubenfaktors (ein- oder beidseitig) zu diagnostizieren können eine Hysterosalpingographie (HSG), einer Röntgenuntersuchung, bei der ein Kontrastmittel durch den Gebärmutterhals injiziert wird und so der Uterus und die Eileiter-Durchgängigkeit dargestellt wird, eine Sonohysterographie (SHG) oder eine diagnostische Laparoskopie mit Chromopertubation eingesetzt werden. Sind die Tuben beidseits verschlossen und es besteht ein Kinderwunsch, kann eine In-Vitro-Fertilisation (IVF) in Betracht gezogen werden. Bei einseitigem Hydrosalpinx, einem flüssigkeitsgefülltem Eileiter, wird eine Entfernung der betroffenen Tube empfohlen, da die Schwangerschaftsrate somit signifikant erhöht wird (15).

c. Endometriose

Das Vorkommen von Endometrium und Endometrium ähnlichem Gewebe außerhalb der Gebärmutterhöhle, wird als Endometriose definiert (1). Tiefe infiltrierende Endometriose

führt oft zu Adhäsionen, welche die Ovulation oder die Tubendurchgängigkeit behindern können. Durch Endometriose können chronische Entzündungen im Becken entstehen. Erhöhte Spiegel von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Sauerstoffradikalen können Ovulation, Spermienfunktion, Befruchtung und Embryotransport beeinträchtigen (19).

d. Ovarielle Reserve

Mit zunehmendem Alter lässt sich ein Rückgang der Fertilität nachweisen. Dies ist auf den Verlust von Ovarialfollikeln und Eizellen, die sogenannte ovarielle Reserve, zurückzuführen. Zusätzlich kommt es zu einer zunehmenden Verschlechterung der Gameten-Qualität. Iatrogene Faktoren können sich ebenso auf die ovarielle Reserve auswirken. Beispiele hierfür sind frühere ovarielle Eingriffe, zytotoxische Therapien wie Chemo- oder Strahlentherapie, sowie eine positive Familienanamnese auf eine vorzeitige Menopause (15).

Vor dem 30. Lebensjahr ist die spontane Konzeptionsrate am höchsten, danach nimmt sie kontinuierlich ab. In der Allgemeinbevölkerung liegt die kumulative Schwangerschaftsrate innerhalb von 12 Zyklen bei etwa 79 % in der Altersgruppe der 25- bis 27-Jährigen und sinkt auf rund 56 % in der Altersgruppe der 40- bis 45-Jährigen (20,21).

Bei Frauen, welche unter Infertilität leiden, beträgt die Spontankonzeptionsrate mit 35 Jahren rund 24%, mit 42 Jahren etwa 13% (21).

Die ovarielle Reserve kann einerseits laborchemisch über das Anti-Müller-Hormon (AMH) und andererseits durch sonographische Untersuchungen eingeschätzt werden. AMH wird von Ovarialfollikeln freigesetzt und nimmt mit steigendem Alter ab. Die Größe des verbleibenden Follikelpools korreliert mit dem AMH-Spiegel. AMH kann auch als Prädiktor für das Ansprechen auf ovarieller Stimulation dienen (15).

e. Uterusanomalien und zervikaler Faktor

Uterusanomalien gehen mit einer erhöhten Abortrate und mit einem erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit einher. Veränderungen im Uterus wie Polypen, Myome, Synechien oder angeborene Fehlbildungen (z.B. Uterus septus oder Uterus bicornis) können den Uterus deformieren und werden häufig chirurgisch korrigiert. Die Entfernung von Endometriumpolypen kann die Schwangerschaftsrate verbessern, die Evidenz für Operationen andere strukturelle Veränderungen ist unzureichend, auch die Rolle der

hysteroskopische Myomentfernung bleibt unklar (22).

Eine Operation wird häufig aufgrund von störenden Symptomen, wie beispielsweise Hypermenorrhoe, erwogen. Der zervikale Faktor kann durch verminderte Schleimproduktion, anatomische Defekte oder postoperative Vernarbungen verursacht werden und behindert das Vordringen der Spermien in den Uterus. Eine Stenose des Zervikalkanals kann nach einer elektrochirurgischen Schlingenexzision oder Konisation auftreten, jedoch fehlen aussagekräftige Daten zu deren Einfluss auf die Fertilität (15).

f. Male factor

Männliche Fertilitätsstörungen spielen bei 35% der infertilen Paare eine Rolle. Dazu zählen beispielsweise Störungen der Spermatogenese, obstruktive Ursachen, systemische Erkrankungen und erektile Dysfunktionen. Um die männliche Fertilität zu bestimmen, wird eine ausführliche Anamnese erhoben und ein Spermiogramm durchgeführt. Die Testungen sollten parallel zu den weiblichen Untersuchungen erfolgen, da mehrere Faktoren an der Infertilität beteiligt sein können (15).

1.2 In-vitro-Fertilisation (IVF)

Die Reproduktionsmedizin bietet durch ovarielle Stimulation, Insemination und/oder In-vitro-Fertilisation verschiedene Möglichkeiten zur Therapie des unterfüllten Kinderwunsches. Unter In-vitro-Fertilisation versteht man das Befruchten von Eizellen im Reagenzglas und das Einbringen des entstandenen Embryos in den Uterus (15).

Die zuvor erwähnten, unterschiedlichen Ursachen für Infertilität sind, sofern sie nicht therapiert oder behoben werden können, die häufigste Indikation für eine IVF. Eine IVF kann auch indiziert sein, wenn eine Präimplantationsdiagnostik stattfinden soll, beispielsweise um das Vererben einer genetischen Erkrankung zu verhindern. Bevor gonadotoxische Therapien durchgeführt werden, zum Erhalt der Fertilität, kann eine IVF erfolgen und die Oozyten oder Embryonen können für eine zukünftige Schwangerschaft eingefroren werden (23).

Die Behandlung mittels IVF beinhaltet eine ovarielle Stimulation auf diese folgt die Punktion der gereiften Follikel. Nachdem die Spermien aufbereitet wurden, werden die gewonnen Eizellen in Reagenzgläsern befruchtet. Es kommt zur Entwicklung von

Vorkernen und Embryonen, diese können in den Uterus transferiert werden oder für einen späteren Zyklus kryokonserviert werden (1).

1.2.1 Kontrollierte ovarielle Stimulation

Anders als bei der monofollikulären Eizellreifung im Rahmen der natürlichen Empfängnis, findet bei der IVF eine kontrollierte ovarielle Hyperstimulation statt, um mehrere Eizellen während eines Zyklus gewinnen zu können. Früher punktierte man bei der IVF nur den im Spontanzyklus gereiften Follikel, wodurch lediglich eine Eizelle verfügbar war. Bald erkannte man jedoch, dass die Gabe von Gonadotropinen das Wachstum mehrerer Follikel ermöglicht. Die Methode der Superovulation, machte die IVF von einer experimentellen Technik zu einer etablierten Behandlung mit realistischen Erfolgsaussichten (1).

Ein Problem war jedoch der vorzeitige LH-Anstieg, der eine frühzeitige Luteinisierung der Follikel verursachte und sowohl die Effizienz der Stimulation als auch die Qualität der Eizellen und Embryonen beeinträchtigte. Mit dem Einsatz von GnRH-Agonisten konnte dieser Nachteil weitgehend behoben und die Abbruchrate der Stimulationszyklen auf 2 % gesenkt werden. Die Unterdrückung der Produktion endogener Hormone mittels GnRH-Analoga ab dem sechsten Stimulationstag mit Gonadotropin hat sich als effektive Stimulationstechnik bewährt (1).

Um den individuellen Bedürfnissen der Patientinnen gerecht zu werden, haben sich IVF und assistierte Reproduktionstechniken im Verlauf weiterentwickelt. Es wurden niedrige, mittlere oder hohe ovarieller Reaktionen (low, intermediate and high responders) beobachtet und unterschiedliche Protokolle zur optimalen Behandlung entwickelt (24). Die Vorhersage einer extremen ovariellen Reaktion ist sowohl für ÄrztInnen als auch für PatientInnen wichtig, da sie die Behandlung personalisieren und über Erfolgsaussichten, Risiken und Komplikationen informieren kann. Antraler Follikelcount (AFC) und Anti-Müller-Hormon sind die zuverlässigsten Marker für die Vorhersage der ovariellen Reaktion. Basales FSH, Inhibin B, Östradiol, Alter und Body Mass Index (BMI) allein sind nicht ausreichend aussagekräftig (25).

Die Auswahl von Medikament, Dosierung und Protokoll zur kontrollierten Stimulation wird individuell in Abhängigkeit von Alter, ovarieller Reserve und Komorbiditäten (insbesondere PCOS) getroffen (25).

1.2.2 Ovarielles Hyperstimulationssyndrom

Das ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS) ist eine potenziell schwerwiegende Komplikation, die bei einer ovariellen Stimulation im Rahmen der assistierten Reproduktion auftreten kann. Bei einem OHSS kommt es zur einer gesteigerten Gefäßpermeabilität, was zu einem Flüssigkeitsverlust aus dem intravasalen Raum in den extravasalen Raum führt. Eine Klassifikation erfolgt nach Schweregrade (mild, moderat, schwer, kritisch) und Zeitpunkt des Auftretens (früh oder spät) (26).

Ein erhöhtes Risiko für OHSS besteht insbesondere bei jungen Frauen und Patientinnen mit PCOS. Weitere Risikofaktoren sind eine Erhöhung des AMH-Wertes über 3,4 ng/ml und eine hohe Antralfollikelzahl von mehr als 24. Auch eine starke multifollikuläre Reaktion mit über 25 sichtbaren Follikeln, ein Östradiol-Spiegel von über 3.500 pg/ml am Tag des Triggers sowie die Entnahme von 24 oder mehr Eizellen erhöhen das Risiko für die Entwicklung eines OHSS (27).

Zur Vorbeugung von OHSS kann der Einsatz von Gonadotropin-Releasing-Hormon - Antagonisten anstelle von GnRH-Agonisten helfen, da dies das Risiko für eine übermäßige ovarielle Stimulation reduziert. Es wird empfohlen, die Anzahl der gewonnenen Eizellen auf maximal 15 zu begrenzen, da höhere Werte das Risiko für OHSS deutlich erhöhen, ohne die Erfolgsraten zu verbessern. Statt HCG sollte zur Auslösung der endgültigen Eizellreifung ein GnRH-Agonist verwendet werden. Eine weitere Maßnahme zur Risikoreduktion ist die Kryokonservierung aller Embryonen, um die Exposition gegenüber HCG zu vermeiden. Zusätzlich kann die Gabe von Dopaminagonisten wie Cabergolin helfen, die Gefäßdurchlässigkeit zu verringern und damit das Risiko für OHSS zu senken. Eine Calciumgluconat-Infusion nach der Eizellentnahme kann ebenfalls präventiv wirken. Zudem reduziert der Transfer eines einzelnen Embryos das Risiko für eine späte Form des OHSS, da die HCG-Konzentration bei Mehrlingsschwangerschaften höher ist. Durch diese Maßnahmen kann das Risiko für ein moderates bis schweres OHSS deutlich gesenkt werden (27).

Typische Symptome des ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS) sind Flüssigkeitsverschiebungen aus den Blutgefäßen ins Gewebe, was zu Hypovolämie und Elektrolytstörungen (Hyponatriämie, Hyperkaliämie) führen kann. Schwere Formen und potentiell lebensbedrohliche Komplikationen von OHSS sind akutes Nierenversagen,

respiratorische Insuffizienz durch Pleuraergüsse oder venöse Thromboembolien durch Hyperkoagulabilität (27).

1.2.3 Poor ovarian response

Mit steigendem Alter nimmt die ovarielle Reserve der Frau ab, die Raten für spontane und behandlungsinduzierte Schwangerschaften sinken (28).

Aktuelle Kriterien zur Definition einer eingeschränkten ovariellen Reaktion wurden von einer Arbeitsgruppe der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) formuliert. Eine Patientin gilt als „Poor Responder“, wenn mindestens zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sind:

1. Fortgeschrittenes maternales Alter oder ein sonstiger Risikofaktor für eine verminderte ovarielle Reaktion,
2. eine dokumentierte niedrige Reaktion auf eine frühere ovarielle Stimulation,
3. ein auffälliges Testergebnis zur ovariellen Reserve (ORT, ovarian reserve test), welcher Laborwerte und Ultraschalluntersuchung beurteilt (29).

1.2.4 Follikelpunktion

Auf die ovarielle Stimulation folgt die ultraschallgezielte transvaginale Follikelpunktion. Hierfür wird eine Punktionsnadel durch eine Führungseinrichtung geführt, welche an einer Vaginalsonde angebracht wird. Das Darstellen einer Führungslinie am Ultraschallmonitor macht eine kontrollierte Punktion der Follikel möglich und vermeidet Verletzungen von umliegenden Strukturen, wie Darm, Blase und Blutgefäßen. Durch Unterdruck werden die Oozyten-Cumulus-Komplexe eingesaugt. Der Eingriff dauert in der Regel 5-10 Minuten und kann mit oder ohne Narkose durchgeführt werden. Eine Analgosedierung, also eine leichte Sedierung mit Schmerzausschaltung, hat sich bewährt (1).

1.2.5 Fertilisation, Spermienaufbereitung und Vorkern-Entwicklung

Die Oozyten mit umliegenden Granulosazellen werden mikroskopisch aus der gewonnenen Follikelflüssigkeit entfernt und in Reagenzgläser, mit vorgeheiztem Medium, überführt. Während alle Punktate untersucht werden, werden die Reagenzgläser in feuchter Atmosphäre gelagert (1).

Die Ejakulatprobe des Partners wird nach Gewinnung liquifiziert und aufbereitet. Zur Aufbereitung bieten sich mehrere Verfahren (die Dichtegradientenzentrifugation, die

Glaswollfiltration und das Swim up-Verfahren) an.(1) Auf diese Verfahren wird in dieser Arbeit nicht näher eingegangen.

Pro Eizelle werden ca. 100.000 Spermien ins Reagenzglas hinzugefügt, welches dann über Nacht im Inkubator aufbewahrt wird. Bei eingetretenem Befruchtungsprozess können, 16-18 Stunden nach Insemination der Oozyte, Vorkerne gesehen werden. Mit dem Vorkernstadium beginnt ein mehrstufiger Prozess, wobei ein individuelles Genom entsteht. Die Entwicklungsfähigkeit der Vorkerne lässt sich anhand von Polarisationsmustern einfach beurteilen. Der Punkte-Score nach Scott & Smith (30) bewertet neben dem Zytoplasma auch die Position der Vorkerne und die Anordnung der Nukleoli.(1) Kriterien für ein optimales Vorkernstadium sind: ein homogenes Zytoplasma, beieinanderliegende Vorkerne und in einer Reihe stehende Nukleoli, an der Kontaktstelle positioniert. Dies ermöglicht eine frühe Einschätzung der Eizellqualität und ihr Potenzial zur Embryonalentwicklung und Implantation (1).

1.2.6 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion

Die Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) ist eine Methode der Befruchtung, bei der ein Spermium direkt mittels Mikromanipulation in das Zytoplasma einer reifen Eizelle injiziert wird. Die Zona pellucida und Eizellmembran der Oozyte müssen daher nicht vom Spermium selbst durchdrungen werden. ICSI wird hauptsächlich bei schwerer männlicher Infertilität, z.B. bei Oligozoospermie, Asthenozoospermie, Teratozoospermie oder nach Befruchtungsversagen in der konventionellen IVF angewandt (31).

1.2.7 Embryoqualitäten

Embryologen nutzen sowohl invasive als auch nicht-invasive Methoden, um die Qualität von Embryonen zu bewerten. Eine der häufigsten nicht-invasiven Methoden ist das morphologische Scoring während verschiedener Entwicklungsstadien (32).

Einteilung der Embryonenqualität

Das Istanbul-Konsensus aus dem Jahr 2011 definiert Kriterien zur Beurteilung von Embryonen:

Ein Embryo wird am zweiten Tag nach der Befruchtung (44 ± 1 Stunden) als von guter Qualität eingestuft, wenn er vier gleich große, mononukleäre Blastomeren mit weniger als 10 % Fragmentierung aufweist. Am dritten Tag (68 ± 1 Stunden) sollte ein qualitativ hochwertiger Embryo acht gleich große, mononukleäre Blastomeren mit weniger als 10 %

Fragmentierung besitzen, die morphologischen Kriterien werden im Anschluss erläutert. Eine optimal entwickelte Blastozyste (116±2 Stunden) ist vollständig expandiert oder bereits geschlüpft. Sie zeichnet sich durch eine gut sichtbare innere Zellmasse (ICM) aus, die aus vielen dicht zusammenliegenden Zellen besteht. Das Trophektoderm (TE) sollte ebenfalls aus zahlreichen Zellen bestehen, die eine kohäsive Epithelschicht bilden. Die Beurteilung erfolgt anhand des Gardner-Scores (32).

Der **Gardner-Score** bewertet menschliche Blastozysten anhand von zwei Hauptkriterien:

1. Expansionsgrad der Blastozyste (1–6):

- 1 = Frühe Blastozyste (weniger als die Hälfte des Embryos ist mit Flüssigkeit gefüllt)
- 2 = Blastozyste (mehr als die Hälfte ist mit Flüssigkeit gefüllt)
- 3 = Volle Blastozyste (vollständig gefüllt)
- 4 = Expandierte Blastozyste (größer als der frühe Embryo, Zona pellucida beginnt zu verdünnen)
- 5 = Schlüpfende Blastozyste (Trophektoderm beginnt aus der Zona auszutreten)
- 6 = Geschlüpfte Blastozyste (vollständig aus der Zona entwichen) (33)

2. Qualität der inneren Zellmasse (ICM) und des Trophektooderms (TE):

- **ICM (Innenzellen):**

A = Dicht gepackt, viele Zellen

B = Locker gruppiert, mehrere Zellen

C = Sehr wenige Zellen (33)

- **TE (äußere Zellschicht):**

A = Viele Zellen, gut organisierte Epithelschicht

B = Wenige Zellen, lose angeordnet

C = Sehr wenige, große Zellen (33)

Hochwertige Blastozysten (z. B. 3AA, 4AA) haben eine bessere Einnistungs- und Schwangerschaftsrate (33).

Die Beurteilung der Embryonen am dritten Tag nach der Befruchtung erfolgt ebenso anhand spezifischer morphologischer Kriterien. Diese Kriterien sind Prädiktoren für die spätere Blastozystenentwicklung und das Schwangerschaftspotenzial:

- **Anzahl der Blastomere:** 7-8 Zellen werden als optimal angesehen, eine Zellzahl unter 6 wird mit einer verminderten Wahrscheinlichkeit einer Blastozystenbildung und reduzierten Lebendgeburtenrate assoziiert.
- **Fragmentierungsgrad:** Ein niedriger Fragmentierungsgrad (unter 20-25%, optimalerweise unter 10%) wirkt sich positiv auf die weitere Entwicklung aus.
- **Gleichmäßigkeit der Blastomere:** Eine gleichmäßige Größe der Blastomere wirkt sich günstig auf die weitere Entwicklung aus.
- **Multinukleation:** Mehrkernige Blastomere sind ein Qualitätsmerkmal, das negativ zu bewerten ist.
- **Beginnende Kompaktierung:** Eine gute Entwicklung kann durch eine frühe Kompaktierung angezeigt werden (34).

1.2.8 Embryotransfer

Ziel der Kinderwunschbehandlung ist grundsätzlich die Einlingsgravidität. Der elective Single-Embryotransfer zielt darauf ab, das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften zu reduzieren. Dabei wird ein einzelner, sorgfältig ausgewählter Embryo transferiert (1).

Eine Standardmethode der Reproduktionsmedizin ist der Blastozystentransfer. Embryonen werden dabei bis zum Blastozystenstadium (Tag 5/6) im Labor kultiviert und anschließend in die Gebärmutter übertragen werden. In den frühen Entwicklungsstadien erfolgt das Zellwachstum zunächst durch mütterliche Proteine, bis die embryonale Desoxyribonukleinsäure (DNA) aktiviert wird und die Zellprozesse eigenständig steuert. Bleibt diese Aktivierung aus oder treten Fehler in der Proteininteraktion auf, kann es zu einem Entwicklungsstillstand („embryonic arrest“) und einer fehlgeschlagenen Einnistung kommen (1).

Der Transferzeitpunkt wird individuell gewählt. Die verlängerte Kultivierung bis zum Blastozystenstadium erhöht die Erfolgsrate des Transfers, da gezielt Embryonen mit

höherer Implantationswahrscheinlichkeit ausgewählt werden. Studien zeigen Implantationsraten von etwa 30 % und Schwangerschaftsraten von 70 bis 80 %, insbesondere bei jungen Patientinnen mit ausreichender Eizellzahl (1).

1.2.9 Kryokonservierung

Bei der Kryokonservierung werden befruchtete Oozyten im Vorkernstadium, Embryonen im Teilungsstadium, Spermien oder Ovarialgewebe (zur Erhaltung der Fertilität z.B. vor onkologischen Therapien) bei einer Temperatur von -196°C in flüssigem Stickstoff gelagert (1,35).

Die Dauer der Kryokonservierung beeinflusst die Qualität bzw. die Entwicklungsfähigkeit des Materials nicht. Der Vorgang des Einfrierens und des Auftauens reduziert den Anteil der nutzbaren Zellen auf 30%. Daher geht der Kryotransfer mit niedrigeren Schwangerschaftsraten einher als der Transfer frischer Embryonen. Unter einer Vitrifikation versteht man ein schockartiges Einfrieren, bei diesem Prozess bilden sich keine Eiskristalle. Diese moderne Methode stellt sich als effizienter dar als die langsame Kryokonservierung und geht mit besseren Überlebensraten (bis zu 70%) einher, dahingehend fehlen jedoch noch Langzeitstudien (1).

1.2.10 IVF-Erfolge, prädiktive Marker und adjuvante Therapien

Durchschnittlich liegt die klinische Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer bei ca. 24 %, die Geburtenrate (Baby-take-home-Rate) bei 18 %. Nach bis zu vier Embryotransfers kann die Erfolgsrate für ein Paar auf 50–60 % steigen. Mit zunehmendem Alter nimmt die Schwangerschaftsrate ab, während die Fehlgeburtenrate steigt (1).

ESHRE veröffentlichte eine Datensammlung über ART-Verfahren im Jahr 2019 mit 40 teilnehmenden europäischen Ländern. Die Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer lagen bei 34,6 % für IVF und 33,5 % für ICSI. Bei einem stattgefundenen Kryotransfer (Frozen embryo transfer, FET) erfolgte eine separate Beurteilung, wobei eine Schwangerschaftsrate von 35,8 % festgestellt wurde. Die entsprechenden Geburtenraten betragen 25,3 % (IVF), 24,1 % (ICSI) und 25,6 % (FET) (36).

Das Vorhersagen der individuellen ovariellen Reaktion auf die hormonelle Stimulation ist wichtig, um eine unzureichende, aber auch eine überschießende Reaktion, ein OHSS, zu verhindern. Das Alter der Patientin, der BMI und der FSH-Spiegel sind bekannte

prädiktive Marker der ovariellen Reserve bzw. der ovariellen Reaktion. Die Anzahl der Antralfollikel bzw. der antral follicle count (AFC) ist ebenso sehr aussagekräftig für die bevorstehende ovarielle Reaktion. Auch der Einfluss der Größe dieser Antralfollikel wird als prädiktiver Wert angesehen, dabei sind Follikel mit einer Größe von 6-7mm mit den besten Ergebnissen in Zusammenhang gebracht worden (37).

Erhöhte frühe folliculäre Östradiol-Spiegel wurden mit einer verminderten ovariellen Reaktion in Verbindung gebracht (38). Aufgrund uneinheitlicher Studienergebnisse ist basales Östradiol laut ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group kein zuverlässiger prädiktiver Marker der ovariellen Reaktion (25).

Basales Inhibin B wurde auch als endokrinologischer, prognostischer Faktor untersucht, wobei die Ergebnisse hierzu uneinheitlich sind (28,39,40). ESHRE beurteilte eine Vielzahl von Studien und kam zum Schluss, dass basales Inhibin B allein keine ausreichende prädiktive Zuverlässigkeit zum Einschätzen der ovariellen Reaktion bietet (25).

Das Anti-Müller-Hormon wird als zuverlässigster Prädiktor der ovariellen Reserve im reproduktiven Alter angesehen. Auch die ovarielle Reaktion bei IVF-Zyklen kann mithilfe des AMH-Spiegels vorhergesagt werden. Serum-AMH-Werte $\geq 1,10$ ng/ml gehen mit einer größeren Anzahl gewonnener Oozyten, einer guten Qualität der Eizellen und höheren Befruchtungsraten einher (41).

AMH ist somit ein signifikanter Wert zur Vorhersage des IVF-Behandlungserfolgs (25,42).

Eine Übersichtsarbeit, welche die Einflüsse einer Behandlung mit DHEA bei Patientinnen mit bekannter POR analysiert, zeigt, dass die Anwendung von DHEA mit einer verbesserten klinischen Schwangerschaftsrate und niedrigeren Fehlgeburtenrate einher geht. Die Anzahl der gewonnenen Eizellen wird durch die DHEA-Einnahme nicht beeinflusst. Die genaue Wirkung, wie es möglicherweise zur verbesserten Eizellqualität und Endometriumrezeptivität kommt, ist bisher nicht gänzlich geklärt (43).

Manche Ergebnisse zeigen, dass Testosteron $\geq 0,20$ ng/mL als Marker für eine gute ovarielle Reaktion dienen kann (z. B. Follikelentwicklung, Embryoqualität). Testosteron $< 0,20$ ng/mL kann ein Risikofaktor für eine suboptimale Reaktion auf die Controlled

Ovarian Hyperstimulation (COH) sein. Somit können die basalen Testosteronspiegels zur individuellen Stimulationsplanung nützlich sein, jedoch würden sie nicht zur Prognose des IVF-Erfolgs dienen (44).

Studien, welche den Einfluss von Androgenen auf IVF-Erfolge untersuchen, zeigten widersprüchliche Ergebnisse. In früheren Studien wurden schwach positive Korrelationen von basalen Androgenen mit der gewonnenen Eizellanzahl oder der Follikelgröße beschrieben. Die Evidenz aus Metaanalysen ist jedoch uneinheitlich und somit ist die Wirkung der Androgene, sowie die Wirkung der Androgen-Supplementierung, unklar (42).

Die ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group hat zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer adjuvanten Testosteron-Vorbehandlung im Rahmen der ovariellen Stimulation bei IVF/ICSI systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) sowie einzelne RCTs berücksichtigt und analysiert. Die Evidenzlage der Wirksamkeit einer adjuvanten Behandlung mit Testosteron und die damit einhergehende verbesserte ovarieller Reaktion, gesteigerte Anzahl gewonnener Eizellen und Lebendgeburtenrate (LBR) ist uneinheitlich. Somit wird keine generelle Empfehlung zum Einsatz von Testosteron ausgesprochen (25).

Auch die Evidenzlage von adjuvanter DHEA-Behandlung wird als uneinheitlich eingestuft. Die Ergebnisse zur ovariellen Reaktion, LBR oder fortlaufenden Schwangerschaften bei POR waren gegensätzlich. Daten zur optimalen Anwendungsdauer und Sicherheit liegen unzureichend vor. Daher empfiehlt die ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group derzeit keine DHEA-Einnahme (25).

1.3 Physiologie der Androgene

1.3.1 Synthese der Steroidhormone

Alle Steroidhormone haben ein Grundgerüst aus Cholesterin. Den molekularen Aufbau von Androgenen bilden 19 Kohlenstoffatome, welche für die Bezeichnung der C19-Steroide verantwortlich sind. Wie in der **Abbildung 2** ersichtlich, entstehen über enzymatische Umwandlungen neben den Androgenen (Dehydroepiandrosteron oder

DHEA, Androstendion, Testosteron und Dihydrotestosteron) auch andere Steroidhormone wie Glukokortikoide (z.B. Kortisol), Östrogene und Gestagene (45,46).

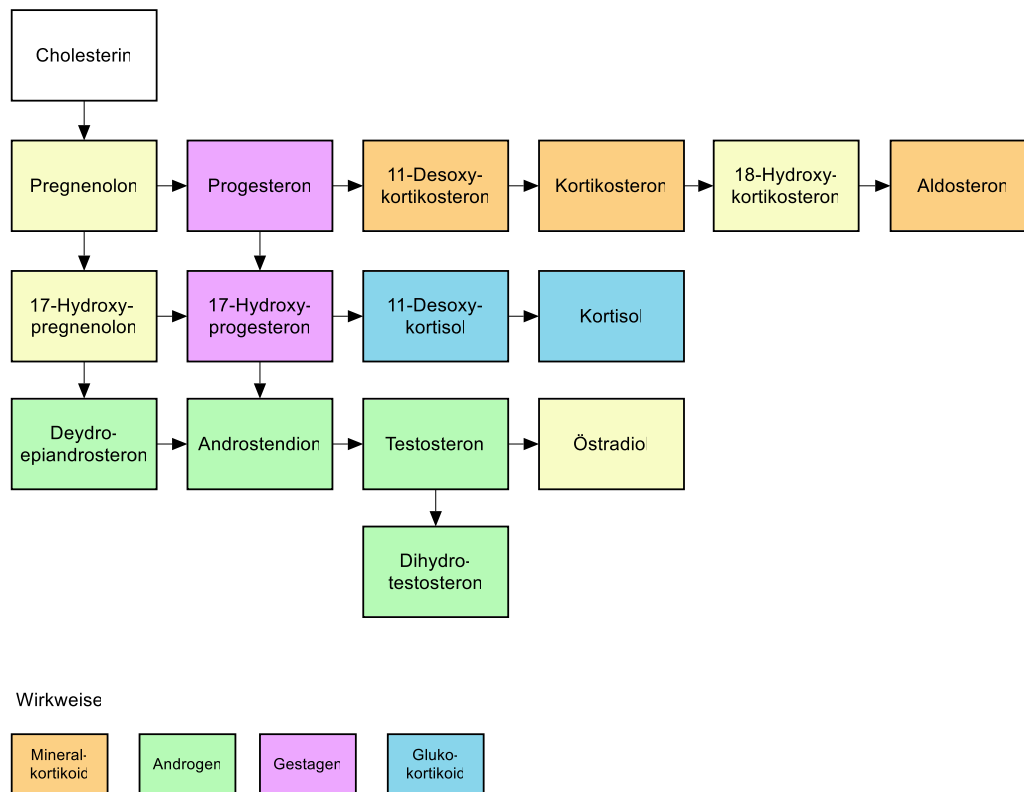


Abbildung 2: Synthese der Steroidhormone

Diese schematische Darstellung zeigt den Syntheseweg der Steroidhormone. Die Wirkweise der Hormone ist anhand der farblichen Codierung ersichtlich.

Eigene Grafik, modifiziert nach: (45)

Die Mehrheit der Enzyme, die an der Steroidgenese beteiligt sind, zählen entweder zu den Hydroxysteroiddehydrogenasen oder den Cytochrom-P450-Enzymen. Die Aktivitäten dieser Enzyme werden durch post-translationale Modifikationen und Kofaktoren, vor allem durch elektronenabgebende Redox-Partner, reguliert. P450_{scc} katalysiert den ersten und entscheidenden Schritt der Steroidgenese (47).

DHEAS ist das im Blut mengenmäßig am häufigsten vorkommende Steroidhormon und erreicht hohe mikromolare Konzentrationen – deutlich über denen anderer Steroidhormone, die sich meist im nanomolaren Bereich bewegen. Die DHEAS-Spiegel verändern sich im Laufe des Lebens. Sie steigen mit dem Beginn der Adrenarchie. Unter

Adrenarche versteht man den Übergang der Androgensynthese der Nebenniere vom kindlichen zum erwachsenen Androgenspiegel (1).

Der Höhepunkt wird zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr erreicht und anschließend sinkt der DHEAS-Spiegel mit zunehmendem Alter kontinuierlich ab. Im Gegensatz zu vielen anderen Hormonen zeigen DHEAS-Konzentrationen keine nennenswerte tageszeitliche Schwankung und sind auch über den Menstruationszyklus hinweg weitgehend stabil (48). 3,5 bis 20 mg DHEAS werden täglich in der Nebennierenrinde gebildet. Wie in **Abbildung 2** ersichtlich wirkt es geringfügig androgen, dient aber vor allem als Vorläufer für Androgene und Östrogene in peripheren Geweben (48).

Der Verlauf der DHEA-Konzentration im steigenden Alter ähnelt dem von DHEAS, jedoch weist DHEA, im Gegensatz zu DHEAS, zirkadiane Schwankungen auf. Die Konzentration von DHEA im Blut ist deutlich niedriger als die von DHEAS, mit typischen, altersabhängigen Werten zwischen 3 und 35 nmol/l. Die tägliche Produktion beträgt etwa 3–8 µg. Davon wird die Hälfte in den Nebennieren synthetisiert, die andere Hälfte stammt entweder aus der ovariellen Sekretion oder entsteht durch Umwandlung von DHEAS in der Peripherie (48).

Bei Frauen wird 50% des Testosterons ovarial und adrenal produziert, und die anderen 50% werden in der Peripherie aus Vorläufermolekülen umgewandelt. Die Testosteronkonzentration schwankt während des Menstruationszyklus sowie im Tagesverlauf. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Testosteronspiegel mit dem Alter abnehmen. Täglich werden 0,1 bis 0,4 mg Testosteron produziert (48).

1.3.2 Synthese von Androgenen

Androgene werden hauptsächlich in der Nebennierenrinde (adrenal) oder in den Gonaden (ovariell) gebildet (45).

1.3.2.1 Adrenale Androgensynthese

Die adrenalen Androgene entstehen in den paarig angelegten Nebennieren, welche von einer Kapsel umgeben sind und in Nebennierenrinde und -mark differenziert werden. Die Nebennierenrinde kann funktionell und histologisch in drei Abschnitte eingeteilt werden. Außen liegt die Zona glomerulosa, diese bildet Aldosteron. Die mittlere Schicht, die Zona

fasciculata, ist für die Synthese von Kortisol und Kortikosteroiden verantwortlich. Die Zona reticularis umgibt das Mark bzw. die Medulla und produziert hauptsächlich Androgene (46).

Adrenale Androgene werden in ungebundener Form sezerniert, Steroide sind in ungebundener Form funktionell aktiv. Androstendion, DHEA und DHEAS binden hauptsächlich an Albumin und zu einem kleinen Teil auch an das sexualhormonbindende Globulin (SHBG). Nach Freisetzung in die Zirkulation unterliegen adrenale Androgene zwei wesentlichen metabolischen Wegen: Entweder werden sie inaktiviert und ausgeschieden, oder sie werden peripher zu biologisch potenteren Androgenen wie Testosteron und DHT umgewandelt. Die Umwandlung erfolgt in verschiedenen Geweben, vor allem in Haarfollikeln und Talgdrüsen, in der männlichen Prostata, in äußeren Genitalien und im Fettgewebe (46).

Entscheidende Enzyme in diesen Prozessen sind die 17β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase für die Reduktion von Androstendion zu Testosteron sowie die 5α -Reduktase zur Bildung von DHT aus Testosteron.

DHEAS wird durch das Enzym Sulfotransferase vor allem in der Nebenniere, Leber, Niere und im Dünndarm gebildet. Die Serumkonzentrationen von DHEAS übersteigen die von freiem DHEA um das ca. 300-Fache.

Im peripheren Fettgewebe findet sowohl die aktive Aufnahme von Androgenen als auch die lokale Östrogensynthese statt. Letztere erfolgt durch drei Schlüsselenzyme: Aromatase (Umwandlung von Androstenedion zu Östron), Östron-Sulfatase (Freisetzung von Östron aus Östronsulfat) und 17β -HSD Typ 1 (Reduktion von Östron zu biologisch aktivem Östradiol). Bei Frauen trägt die periphere Umwandlung wesentlich zur Testosteronkonzentration bei, während bei Männern das Testosteron überwiegend testikulär gebildet wird (46).

1.3.2.2 Ovarielle Androgensynthese

Die ovarielle Androgensynthese stellt einen zentralen Aspekt der endokrinen Funktion der Ovarien dar. Androgene wie Testosteron und Androstendion werden primär in der vaskularisierten Thekazellschicht heranwachsender Follikel unter Stimulation von LH produziert. Die LH-Rezeptoren sind zunächst ausschließlich in Thekazellen exprimiert, werden aber in der späten Follikelphase auch in Granulosazellen präovulatorischer Follikel

sowie im Corpus luteum ausgebildet. Die Androgene diffundieren durch die basale Lamina zu den Granulosazellen und dienen dort als Substrat für die Aromatisierung zu Östradiol, ein Prozess, der durch FSH reguliert wird. Dieses komplementäre Zusammenspiel zweier Zelltypen und zweier Gonadotropine ist als „Zwei-Zell-Zwei-Gonadotropin-Modell“ etabliert (49).

Neben ihrer Rolle als Östrogenvorstufen erfüllen Androgene auch eigenständige regulatorische Funktionen in der Follikelreifung. Wie bereits im Abschnitt „Zyklusphysiologie“ erwähnt, tragen Androgene vor allem während der Auswahl des dominanten Follikels dazu bei, dass sich jene Follikel zurückbilden, die zwar zu Beginn des Zyklus durch den FSH-Anstieg aktiviert wurden, aber später nicht genug FSH erhalten und deshalb nicht heranreifen können. In solchen „androgendominierten“ Follikeln, in denen die Östrogensynthese unzureichend ist, tragen Androgene zur Rückbildung bzw. Atresie bei und unterstützen somit die Ovulation eines einzelnen Follikels (49).

1.3.3 Regulierung der Androgensynthese

1.3.3.1 Nebennierenrinde

Die Bildung und Ausschüttung von adrenalen Androgenen wird über das adrenocorticotrope Hormon, ACTH, reguliert. Synthetisiert wird das Hormon im Hypophysenvorderlappen (HVL), der Adenohypophyse. Die Hypophyse und somit auch die ACTH-Synthese und Sekretion unterliegt der Regulierung von CRH, Corticotropin-Releasing-Hormon (46).

Releasing (Freisetzungs-) Hormone (RH), Liberine, für den HVL sind das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH), Thyrotropin-Releasing-Hormon (TRH), Somatotropin-Releasing-Hormon (SRH) und das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH). Diese Liberine werden im Hypothalamus synthetisiert und freigesetzt, gelangen über den Blutweg zum HVL und bewirken dort die Freisetzung von glandotropen Hormone, welche ebenso über den Blutweg ihre Zielorgane erreichen. Das Prinzip der negativen Rückkoppelung sorgt hierbei für ein Abschwächen der Signalkette. Das bedeutet, dass eine hohe Signalantwort, z.B. eine hohe ACTH-Konzentration im Blut, hemmend auf den Hypothalamus wirkt (50).

1.3.3.2 Ovar

Die Regulation der Ovarialfunktion unterliegt ebenfalls einem komplexen Rückkoppelungsmechanismus, welcher die hypothalamische GnRH-Freisetzung, die Gonadotropinsekretion der Hypophyse und die zyklische Follikelreifung steuert (1).

Die Androgenproduktion des Ovars ist abhängig von den gonadotropinen Hormone LH und FSH. Diese werden durch pulsatile GnRH-Ausschüttung im Hypothalamus stimuliert. Wie zuvor bereits erwähnt, beschreibt die Zweizelltheorie die LH-abhängige Androgenproduktion der Thekazellen und die, in den Granulosazellen stattfindende, FSH-abhängige Aromatisierung der Androgene in Östrogene (51).

1.3.4 Einfluss der Androgene aufs Ovar

Androgene haben einen großen und direkten Einfluss auf die weibliche reproduktive Funktion, insbesondere auf Follikelreifung, Ovulation und Steroidgenese.

Androgene fördern das Wachstum von Follikeln, indem sie die FSH-Empfindlichkeit steigern und so die Selektion eines dominanten Follikels begünstigen (52,53).

Das Ausmaß und der Zeitpunkt der Androgenwirkung ist entscheidend. Bei einer fehlenden Androgenwirkung ist die Follikulogenese gestört, jedoch tragen Androgene bei einer übermäßigen Wirkung (wie typischerweise im polyzystischen Ovar) beispielsweise zu vermehrter Follikelatresie bei (54).

Androgene vermitteln ihre Wirkung in erster Linie über die Androgen-Rezeptoren (AR). AR liegen bereits in fetalen Ovarien vor und können in den meisten Stadien der Follikelphase nachgewiesen werden. In den unterschiedlichen Stadien liegen zeitlich und morphologisch verschiedene Muster der AR vor. Diese wechselnde Expression lässt auf unterschiedliche Funktionen während den Stadien der Follikelphase schließen (55,56). Sobald Follikel zu wachsen beginnen, werden AR exprimiert. Neben phosphorylierten Formen findet man ebenso nicht phosphorylierte Rezeptoren. Es wird angenommen, dass die Phosphorylierung einen Einfluss auf die Rezeptor-Funktion und -Aktivität hat (55).

Mausmodelle haben gezeigt, dass auch die Ovulation ein AR-abhängiger Vorgang ist. Ebenso ist eine physiologische Androgen-Konzentration notwendig, um FSH zu erhöhen und somit den Follikelwachstum zu regulieren (56).

1.4. Pathophysiologie der Androgene

1.4.1 Hypoandrogenämie

Zu den wichtigsten Aspekten der sehr selten auftretenden Hypoandrogenämie bei Frauen gehören ein vermindertes sexuelles Verlangen, anhaltende, unerklärte Müdigkeit sowie ein reduziertes allgemeines Wohlbefinden. Oft treten diese Symptome auch in Kombination mit depressiver Verstimmung und Motivationsverlust auf. Die Diagnose basiert auf den typischen Symptomen in Kombination mit erniedrigten freien Testosteronwerten. Die Ursachen für die Hypoandrogenämie sind vielfältig. Sie können in hypopituitären Zuständen, einer Oophorektomie, einer primären Ovarial- oder Nebenniereninsuffizienz sowie der exogenen Östrogengabe liegen (57–59).

1.4.2 Hyperandrogenämie und PCOS

Die Hyperandrogenämie, die erhöhte Konzentration von Serum-Androgenen, kann unterschiedliche Ursachen haben, welche man in adrenale und ovarielle unterscheiden kann. Beispiele für adrenale Hyperandrogenämie sind: Morbus Cushing, ACTH-produzierende Tumore, adrenogenitales Syndrom, paraneoplastisches Syndrom und Stress. Ist die Hyperandrogenämie auf Tumore zurückzuführen, beginnen die klinischen Symptome der Androgenisierung sehr rasch. Das typische klinische Bild zeigt: Seborrhoe, Hirsutismus, Akne, Zyklusstörungen, Klitorishypertrophie, Umverteilung des Fettgewebes und Zunahme von Muskulatur. Die Klitorishypertrophie, Umdifferenzierung des Fett- und Muskelgewebes, tieferwerdende Stimme und alopecia androgenetica (Androgen bedingter Haarausfall) verdeutlichen die stärkste Form der Androgenisierung, die Virilisierung. Als Hirsutismus versteht man einen vermehrten Haarwuchs an Prädilektionsstellen wie beispielsweise der Oberlippe, perimamillär und an der Linea alba. Das adrenogenitale Syndrom (AGS) beschreibt einen autosomal rezessiv vererbten oder erworbenen Enzymdefekt der Nebennierenrinde, was zu einer verstärkten Androgensynthese führt. Testosteron, DHEA und Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S) sind, wenn eine adrenale Hyperandrogenämie vorliegt, immer erhöht, während der Androstendion-Spiegel die

Normgrenzen nicht überschreitet. LH, FSH und Progesteron können im Normbereich liegen oder durch eine zentrale Störung pathologisch verändert sein (1,60).

Wie im Abschnitt „Regulierung der Androgensynthese“ bereits beschreiben, ist die Androgensynthese im Ovar ein FSH- und LH-abhängiger Prozess. In den Thekazellen wird aus Androgenvorstufen vor allem Androstendion gebildet und im Ovarialstroma in erster Linie Testosteron. Die Aromatase in den Granulosazellen bewirkt die Umwandlung in Östradiol. Diese Aromatase unterliegt ebenso der FSH-Steuerung. Kommt es zu Störungen im FSH- oder LH-Regelkreis, hat dies eine pathologische Androgenproduktion zur Folge (1). Ursachen für ovarielle Hyperandrogenämie sind androgenproduzierende Tumore, PCOS, Hyperthekosis ovarii und Hiluszell- und Stromahyperplasie (12).

Symptome der Hyperandrogenämie können ebenso durch eine gestörte bzw. verminderte Östrogensynthese hervorgerufen werden. Die ovarielle Hyperandrogenämie bedingt vor allem einen Anstieg der Androstendion- und Testosteron-Werte, DHEA-S ist meist nicht erhöht. Wenn eine adrenale und ovarielle Hyperandrogenämie in Kombination auftritt, was nicht selten der Fall ist, befinden sich alle Serumandrogene über den Normgrenzen und zudem kann auch Prolaktin erhöht sein (1).

Der häufigste Grund einer Hyperandrogenämie der Frau ist das Vorliegen eines PCO-Syndroms. Das polyzystische Ovarialsyndrom geht neben der Hyperandrogenämie mit einer ovariellen Dysfunktion, welche Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus bedingt, einher. Die Ätiologie dieser Erkrankung ist größtenteils unbekannt. Man weiß aber, dass es sich um eine polygenetische Störung mit familiärer Prädisposition handelt (3). Der sonographische Nachweis eines polyzystischen Ovars allein ist nicht ausreichend für die Diagnose eines PCOS und geht nicht mit einem erhöhten Infertilitätsrisiko einher (1). Die Diagnostik des polyzystischen Ovarialsyndroms bei erwachsenen Frauen orientiert sich an den Rotterdam-Kriterien. Für die Diagnosestellung müssen mindestens zwei von drei Hauptmerkmalen vorliegen, wobei andere Ursachen ausgeschlossen sein müssen. Hierzu zählen: 1. klinische oder laborchemische Hyperandrogenämie, 2. ovulatorische Dysfunktionen wie Oligo- oder Amenorrhoe sowie 3. sonographisch nachgewiesene polyzystische Ovarien oder erhöhte Spiegel des Anti-Müller-Hormons. Liegen sowohl Zyklusstörungen als auch Anzeichen eines Hyperandrogenismus vor, kann auf eine Sonographie und AMH-Bestimmung verzichtet werden (61).

Im Jugendalter ist die Diagnose PCOS mit größeren Unsicherheiten behaftet, da physiologische Veränderungen der Pubertät das klinische Bild überlagern können. Aus diesem Grund gelten strengere Anforderungen: Für eine Diagnose müssen sowohl Hyperandrogenämie als auch eine anhaltende Störung der Ovulation mindestens zwei Jahre nach der Menarche vorliegen. Aufgrund der geringen Spezifität wird bei Jugendlichen weder eine Ultraschalluntersuchung noch die Messung des AMH empfohlen (61).

Frauen mit PCOS weisen ein erhöhtes Risiko für eine Vielzahl metabolischer und internistischer Komorbiditäten auf. Hierzu zählen unter anderem ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen. Auch Schlafstörungen, insbesondere die obstruktive Schlafapnoe, treten häufiger auf. In der Schwangerschaft ist PCOS mit einer erhöhten Inzidenz von Gestationsdiabetes, hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (wie Präeklampsie) und erhöhter Frühgeburtlichkeit assoziiert. Psychische Begleiterkrankungen sind bei PCOS nicht selten. Sowohl depressive Verstimmungen als auch Angstsymptome treten signifikant häufiger auf als in der weiblichen Allgemeinbevölkerung. Essstörungen, ein negatives Körperbild sowie eine Einschränkung der Lebensqualität sind weitere häufige psychosoziale Belastungsfaktoren (61).

Ein gesundheitsfördernder Lebensstil bildet die Grundlage des therapeutischen Managements bei PCOS. Ziel ist neben der allgemeinen Gesundheitsverbesserung insbesondere die Vermeidung einer Gewichtszunahme. Falls erforderlich, sollte eine strukturierte und individuell angepasste Gewichtsreduktion erfolgen.

Medikamentös stehen kombinierte orale Kontrazeptiva im Vordergrund der symptomatischen Behandlung. Sie stellen die erste Wahl zur Regulation des Menstruationszyklus sowie zur Reduktion Androgen bedingter Symptome wie Hirsutismus dar. Metformin ist indiziert zur Behandlung metabolischer Dysregulationen und weist im Vergleich zu Inositolen, etwa Myo-Inositol, eine höhere Wirksamkeit auf (61).

Eine Hyperandrogenämie wurde mit ungünstigen Ergebnissen in der assistierten Reproduktion in Verbindung gebracht. Dabei kommt es, insbesondere bei Patientinnen mit PCOS, vermehrt zum Vorliegen einer Zervixinsuffizienz und zu einer erhöhten Fehlgeburtenrate (62,63).

Die prognostische Relevanz basaler Androgene im Normbereich für den Erfolg einer IVF ist jedoch bislang ungeklärt. In dieser retrospektiven Analyse wird ein Überblick über basale Androgenkonzentrationen und erzielte Embryoqualitäten sowie weitere IVF-Outcomes erstellt.

2. Material und Methoden

2.1 Patientinnenkollektiv

In die vorliegende retrospektive Studie wurden Frauen mit primärer und sekundärer eingeschlossen, welche sich im Zeitraum von April 2019 bis Mai 2021 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz einer IVF-Behandlung unterzogen und der Studienteilnahme schriftlich zustimmten. In diesem Zeitraum wurden 211 Therapiezyklen erfasst und in die Studie inkludiert.

Ausschlusskriterien waren fehlende relevante Daten sowie ein Alter unter 18 Jahren.

2.2 Haupt- und Nebenzielgrößen

Die Hauptzielgröße dieser Studie war der Zusammenhang zwischen den Androgenspiegeln (freies Testosteron und DHEA) und der Qualität der entstandenen Embryonen. Als Proxy für die Embryoqualität wurde die Qualitätsbewertung des besten, zuerst transferierten Embryos verwendet. Als Nebenzielgrößen wurden der Einfluss des Alters auf die Androgenkonzentration sowie der Effekt der Androgenspiegel auf weitere IVF-Ergebnisse wie die insgesamt verabreichte FSH-Dosis, die gewonnene Eizellzahl, die Fertilisationsrate und die Schwangerschaftsrate insgesamt und pro Embryotransfer, untersucht. Die Schwangerschaftsrate insgesamt bezog sich auf alle in die Studie inkludierten Patientinnen, welche einen Behandlungszyklus begonnen haben, unabhängig davon, ob es zu einem Embryotransfer gekommen ist oder nicht. Die Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer berücksichtigt die Untergruppe von Patientinnen, bei welchen tatsächlich ein Embryotransfer durchgeführt wurde.

2.3 Datenerfassung

Die PatientInnen-Daten wurden aus der geburtshilflichen Datenbank (PIA), sowie Open MEDOCS und den Krankengeschichten gesammelt. Die Daten wurden über ein passwortgeschütztes Excelprogramm bearbeitet, welches ausschließlich über einen passwortgeschützten Computer zugänglich war. Die Informationen der PatientInnen wurden durch fortlaufende Kodierung während der Datensammlung pseudoanonymisiert und in anonymisierter Form statistisch bearbeitet.

Bevor mit den sensiblen PatientInnendaten gearbeitet wurde, wurde ein Antrag bei der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt und bewilligt (Nummer: 34-459 ex 21/22).

2.4 Datenerhebung

Folgende Daten sind unter Zuhilfenahme der geburtshilflichen Datenbank (PIA), der Dokumentationssoftware Open MEDOCS, sowie den Krankengeschichten ab April 2023 erhoben worden:

- Datum der Studienteilnahme
- Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Follikelpunktion
- Klinische Symptome der Hyperandrogenämie (durchschnittliche Zyklusdauer, Hirsutismus, Alopezie, Akne)
- Laborchemische Parameter: Datum des Hormonstatus in der 1. Zyklushälfte, FSH, LH, LH/FSH, 17 β -Östradiol, Prolaktin basal, Testosteron gesamt, Androstendion, SHBG, 17-OH-Progesteron, Testosteron frei, DHEA, AMH
- Therapie: Stimulationsprotokoll, Stimulationsmedikament, Gesamtdosis
- Reproduktionsmedizinische Parameter: Anzahl der (reifen) Eizellen insgesamt, Anzahl der normal befruchteten Eizellen insgesamt
- Embryoqualität (Qualität 1, Qualität 2, Qualität 3 und keine Embryonen)
- Schwangerschaftsparameter: Schwangerschaft (ja/nein)

2.5 Auswertung

Um den Einfluss des Alters auf die Androgenkonzentration zu untersuchen, wurden alle eingeschlossenen Frauen in drei Altersgruppen eingeteilt (< 32, 32–38 und > 38 Jahre). Für jede Gruppe wurde die durchschnittliche Androgenkonzentration (\pm SD) berechnet.

Zur Analyse des Einflusses der physiologischen Androgenspiegel auf die Ergebnisse der In-vitro-Fertilisation (IVF) hinsichtlich Embryoqualität, FSH-Gesamtdosis, Eizellzahl, Fertilisationsrate und Schwangerschaftsrate wurden ausschließlich normoandrogene Frauen berücksichtigt und in zwei Gruppen unterteilt. Dabei wurden die Androgenwerte (fT und DHEA) oberhalb und unterhalb des 50. Perzentils als oberen bzw. unteren Normbereich definiert. Somit ergaben sich die folgenden Gruppen: fT < 1,3 pg/mL, fT \geq

1,3 pg/mL, DHEA < 1,4 mcg/mL und DHEA \geq 1,4 mcg/mL.

Aufgrund des in der Literatur bereits beschriebenen altersbedingten Androgenabfalls und des bekannten Einflusses des Alters auf IVF-Outcomes, erfolgte eine separate Auswertung für Frauen <35 und \geq 35 Jahre.

Die Gruppen mit Androgenwerten oberhalb bzw. unterhalb des 50. Perzentils wurden, hinsichtlich der IVF-prädiktiven Marker (durchschnittliches Alter, AMH-Spiegel und FSH basal) verglichen.

Für jede analysierte Gruppe wurden die Anteile der verschiedenen Embryoqualitäten (Qualität 1, Qualität 2, Qualität 3 und keine Embryonen) bestimmt. Im Blastozystenstadium wurden Embryonen mit den Graden 3–5AA oder 3–5AB als Qualität 1, solche mit den Graden 3–5BB als Qualität 2 und alle Blastozysten mit einer geringeren morphologischen Bewertung als Qualität 3 eingestuft. Tag-3-Embryonen wurden anhand der Zellzahl, Fragmentierung und Symmetrie morphologisch bewertet. Embryonen mit 7–8 regulären Blastomeren und einer Fragmentierung von maximal 10 % wurden als Qualität 1 eingestuft. Embryonen mit einer moderaten Fragmentierung (10–25 %) oder einer leicht unregelmäßigen Zellmorphologie wurden als Qualität 2 eingestuft. Embryonen mit einer starken Fragmentierung (> 25 %) oder einer ausgeprägten Asymmetrie wurden als Qualität 3 eingestuft.

Die durchschnittliche Anzahl der gewonnenen Eizellen, der befruchteten Eizellen und der Embryonen wurden ebenfalls für jede Gruppe bestimmt. Zudem wurden weitere IVF-Outcomes wie die Gesamtdosis FSH (IE \pm SD), die Fertilisationsrate (in %) und die Schwangerschaftsrate insgesamt (in %) sowie pro Embryotransfer (in %) für jede Gruppe berechnet.

2.6 Statistische Verfahren

Zur Datenauswertung, -analyse und graphischen Darstellung wurden Microsoft Excel und SPSS verwendet. Es erfolgte eine deskriptive Auswertung der Daten.

3. Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv

Insgesamt wurden von April 2019 bis einschließlich Mai 2021 211 PatientInnen identifiziert, welche die Einschlusskriterien erfüllten. 14 Patientinnen wurden aufgrund fehlender relevanter Daten ausgeschlossen.

3.2 Altersabhängige Serumandrogenspiegel

In der Gesamtkohorte zeigte sich eine altersabhängige Veränderung der Serumandrogene: Der fT-Spiegel nahm mit steigendem Alter ab (Tabelle 1), ebenso sank der DHEA-Spiegel (Tabelle 2).

Alter (J)	n	fT (pg/mL)
<32	57	1,61 ±0,57
≥ 32 und < 38	76	1,52 ±0,63
≥ 38	64	1,49 ±0,82

Tabelle 1: Abnahme der Testosteron-Spiegel und zunehmendem Alter

Alter (J)	n	DHEA (µg/mL)
<32	57	1,51 ±0,57
≥ 32 und < 38	76	1,37 ±0,74
≥ 38	64	1,18 ±1,22

Tabelle 2: Abnahme der DHEA-Spiegel mit zunehmendem Alter

Um den Einfluss normwertiger Androgenkonzentrationen auf den Ausgang einer IVF-Behandlung zu untersuchen, wurden 164 Patientinnen mit DHEA- und fT-Spiegeln im Normbereich in die weitere Analyse einbezogen.

Um den altersbedingten Rückgang der Androgenspiegel zu berücksichtigen, wurden zwei Altersgruppen definiert. 78 Frauen waren jünger als 35 Jahre, 86 Frauen waren 35 Jahre alt oder älter.

Alter (J)	n	fT (pg/mL)
<35	78	1,36 ± 0,46
≥ 35	86	1,24 ± 0,44

Tabelle 3: Serum Testosteron bei Frauen unter 35 und ab 35 Jahren

Der Serum Testosteron-Spiegel war in der Altersgruppe < 35 höher (1,36 ± 0,46 pg/mL) als in der Altersgruppe ≥ 35 (1,24 ± 0,44 pg/mL) (Tabelle 3).

Alter (J)	n	DHEA (µg/mL)
<35	78	1,34 ± 0,63
≥ 35	86	1,05 ± 0,51

Tabelle 4: Serum DHEA bei Frauen unter 35 und ab 35 Jahren

Die durchschnittliche DHEA-Konzentration war in der Altersgruppe < 35 höher (1,34 ± 0,63 µg/mL) als in der Altersgruppe ≥ 35 (1,05 ± 0,51 µg/mL) (Tabelle 4).

3.3 Embryo Qualität und freies Testosteron

3.3.1 Altersgruppe <35 (n=78)

	fT < 1.3 pg/mL (n=39)	fT ≥ 1.3 pg/mL (n=39)
Alter (J)	30,7 ± 2,7	30,1 ± 2,9
AMH (ng/mL)	3,7 ± 3,1	3,2 ± 2,8
FSH basal (IU/L)	8,3 ± 2,8	8,7 ± 3,6

Tabelle 5: Vergleich der Patientinnencharakteristika zwischen Frauen mit freiem Testosteron im unteren und im oberen Normbereich, Altersgruppe <35

78 der eingeschlossenen Patientinnen waren jünger als 35 Jahre. Bei 39 Patientinnen lag die Konzentration des freien Testosterons im unteren Normbereich ($fT < 1,3 \text{ pg/ml}$), bei weiteren 39 im oberen Normbereich ($fT \geq 1,3 \text{ pg/ml}$).

In Tabelle 5 wird ein Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich prädiktiver Marker des IVF-Ergebnisses dargestellt. Zu diesen zählen Alter, AMH- und FSH-Werte.

Das durchschnittliche Alter betrug in der Gruppe $fT < 1,3 \text{ pg/mL}$ $30,7 (\pm 2,7)$ Jahre und in der Gruppe $fT \geq 1,3 \text{ pg/mL}$ lag $30,1 (\pm 2,9)$ Jahre.

Der AMH-Wert lag in der Gruppe mit $fT < 1,3 \text{ pg/mL}$ bei durchschnittlich $3,7 \pm 3,1 \text{ ng/mL}$ und in der Gruppe mit $fT \geq 1,3 \text{ pg/mL}$ bei durchschnittlich $3,2 \pm 2,8 \text{ ng/mL}$, war somit in der Gruppe der unteren Norm etwas höher.

Der durchschnittliche basale FSH-Wert lag in der Gruppe mit $fT < 1,3 \text{ pg/mL}$ bei $8,3 \pm 2,8 \text{ IU/L}$ mit und in der Gruppe $fT \geq 1,3 \text{ pg/mL}$ bei $8,7 \pm 3,6 \text{ IU/L}$.

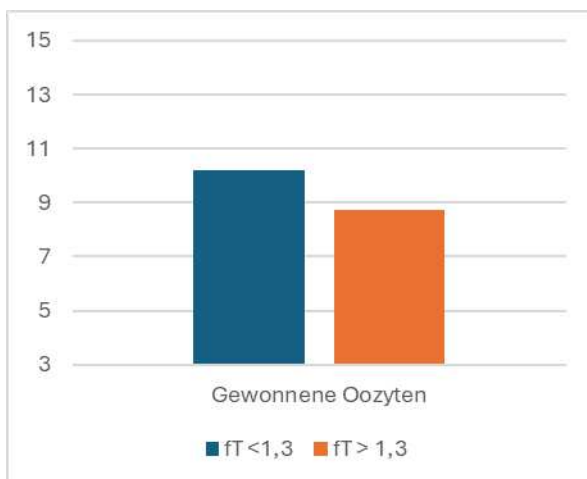


Abbildung 3: Vergleich der Anzahl gewonnener Oozyten zwischen Frauen mit freiem Testosteron im unteren und im oberen Normbereich, Altersgruppe <35

In der Gruppe mit einem Testosteronwert im unteren Normbereich ($fT < 1,3 \text{ pg/ml}$) wurden 10,2 Eizellen gewonnen, in der Gruppe mit einem Wert im oberen Normbereich ($fT > 1,3 \text{ pg/ml}$) 8,72 Eizellen. Somit wurden in der Gruppe des unteren Normbereichs im Durchschnitt 1,3 Eizellen mehr gewonnen (Abbildung 3).

Fertilisationsrate:

Die Fertilisationsrate betrug in der Gruppe fT <1,3 pg/mL 58,5 % und in der Gruppe fT >1,3 pg/mL 60,6 %.

Erzielte Embryo-Qualität bei fT-Spiegel in unterer und oberer Norm

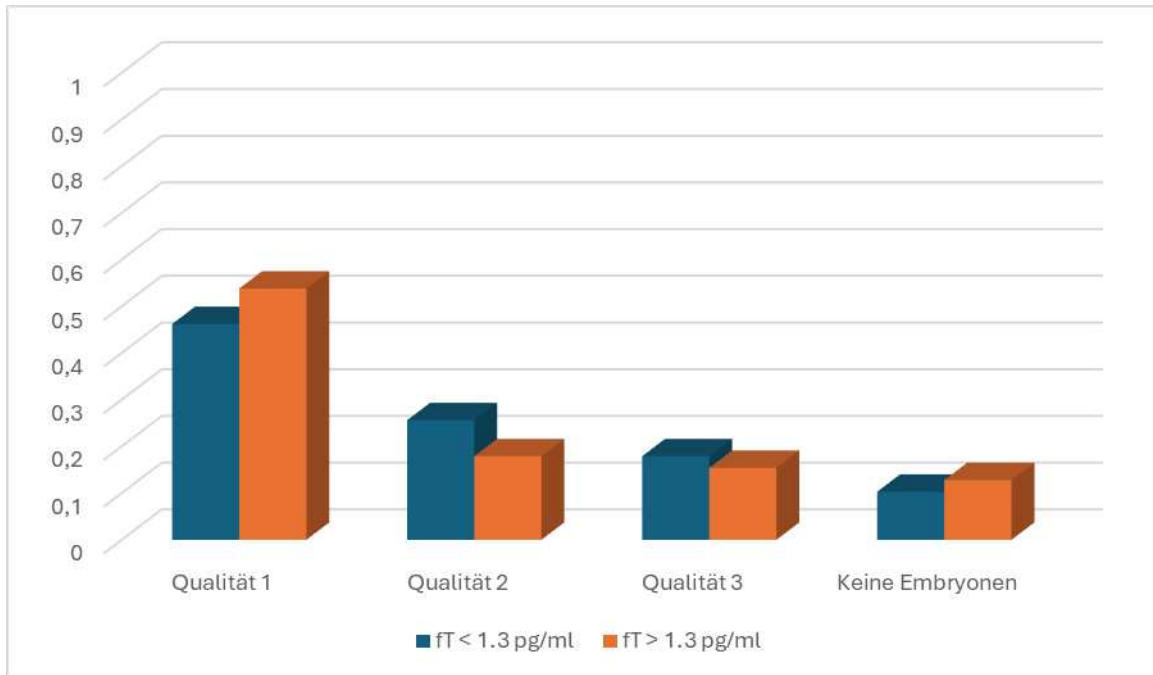


Abbildung 4: Embryoqualität und fT-Spiegel der Altersgruppe < 35

	Qualität 1	Qualität 2	Qualität 3	Keine Embryonen
fT < 1,3 pg/mL (n=39)	46,2 %	25,6 %	17,9 %	10,3 %
fT ≥ 1,3 pg/mL (n=39)	53,8 %	17,9 %	15,5 %	12,8 %

Tabelle 6: Verteilung der erzielten Embryoqualität bei fT-Spiegeln in oberer und unterer Norm

Von den 78 Frauen hatten etwa 69 Frauen (88,5 %) einen Embryotransfer, etwa 9 Frauen (11,5 %) hatten keine Embryonen und somit keinen Embryotransfer.

In der Gruppe fT ≥ 1,3 pg/mL wurden 53,8 % Embryonen der höchsten Qualitätsstufe (Qualität 1) erzielt, in der Gruppe fT < 1,3 pg/mL waren es 46,2 %. In der Gruppe der oberen Norm werden somit absolut 7,6 Prozentpunkte bzw. relativ 16,5 % mehr

Embryonen der höchsten Qualitätsstufe erzielt. Qualität 2 wurde von 25,6 % der Gruppe $fT < 1,3 \text{ pg/mL}$ und von 17,9 % der Gruppe $fT \geq 1,3 \text{ pg/mL}$ erzielt. Qualität 3 wurde von 17,9 % der Gruppe $fT < 1,3 \text{ pg/mL}$ und von 15,5 % der Gruppe $fT \geq 1,3 \text{ pg/mL}$ erzielt. Der Anteil ohne Embryonen liegt in der Gruppe fT im unteren Normbereich bei 10,3 % und in der Gruppe fT im oberen Normbereich bei 12,8 % (Abbildung 4 und Tabelle 6).

	$fT < 1,3 \text{ pg/mL}$ (n=39)	$fT \geq 1,3 \text{ pg/mL}$ (n=39)
Gesamtdosis FSH (IE \pm SD)	2066 \pm 809	2379 \pm 881
Fertilisationsrate (%)	58,5%	60,6%
Anzahl von Embryonen gesamt (n \pm SD)	3,15 \pm 2,35	3,01 \pm 3,65
Schwangerschaftsrate insgesamt (%)	35,9 % (\approx14 von 39 Patientinnen)	48,7 % (\approx19 von 39 Patientinnen)
Schwangerschaftsrate pro ET (%)	43,75 % (\approx14 von 35 Patientinnen)	55,9 % (\approx19 von 34 Patientinnen)

Tabelle 7: Sonstige Outcomes in den Gruppen niedriger und oberer Norm des Testosteron-Spiegels

Die Gesamtdosis FSH war in der Gruppe mit $fT < 1,3 \text{ pg/mL}$ mit 2066 IE \pm 809 etwas niedriger als in der Gruppe mit $fT \geq 1,3 \text{ pg/mL}$ 2379 IE \pm 881.

Die Fertilisationsrate war in beiden Gruppen ähnlich und lag bei 58,5 % in der Gruppe mit $fT < 1,3 \text{ pg/mL}$ und bei 60,6 % in der Gruppe mit $fT \geq 1,3 \text{ pg/mL}$. Die Anzahl der gewonnenen Embryonen war in der Gruppe mit fT im oberen Normbereich um 0,14 niedriger (3,01 \pm 3,65) als in der Gruppe mit fT im unteren Normbereich (3,15 \pm 2,35).

Unabhängig davon, ob ein Embryotransfer durchgeführt wurde oder nicht, waren die Schwangerschaftsraten in der Gruppe mit freiem Testosteron im oberen Normbereich ($fT \geq 1,3 \text{ pg/mL}$) mit 48,7 % um 12,8 Prozentpunkte höher als in der Gruppe mit freiem Testosteron im unteren Normbereich ($fT < 1,3 \text{ pg/mL}$) mit 35,9 %. Von den 39 Patientinnen der $fT < 1,3$ -Gruppe hatten 35 Frauen einen Embryotransfer, von welchen 14 (43,75%) schwanger wurden. In der $fT \geq 1,3$ -Gruppe erhielten 34 von 39 Patientinnen einen Embryotransfer, wobei es zu 19 Schwangerschaften (55,9 %) kam (Tabelle 7).

3.3.2 Altersgruppe ≥ 35 (n=86)

	fT < 1.3 pg/mL (n=46)	fT \geq 1.3 pg/mL (n=40)
Alter (J)	38,0 \pm 2,1	38,1 \pm 2,46
AMH (ng/mL)	1,9 \pm 1,6	2,1 \pm 1,96
FSH basal (IU/L)	8,9 \pm 2,7	9,7 \pm 3,9

Tabelle 8: Vergleich der Patientinnencharakteristika zwischen Frauen mit freiem Testosteron im unteren und im oberen Normbereich, Altersgruppe ≥ 35

86 der eingeschlossenen Patientinnen waren 35 Jahre alt oder älter. Bei 46 Patientinnen lag die Konzentration des fT im unteren Normbereich (fT < 1,3 pg/mL), bei 40 Patientinnen im oberen Normbereich (fT \geq 1,3 pg/mL).

Tabelle 8 zeigt einen Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich der prädiktiven Marker des IVF-Erfolgs: Alter, AMH- und FSH-Werten.

Das durchschnittliche Alter war in beiden Gruppen ähnlich und betrug in der Gruppe fT < 1,3 pg/mL 38,0 \pm 2,1 Jahre und in der Gruppe fT \geq 1,3 pg/mL 38,1 \pm 2,46 Jahre.

Der AMH-Wert betrug in der Gruppe fT < 1,3 pg/mL 1,9 \pm 1,6 ng/mL und in der Gruppe fT \geq 1,3 pg/mL 2,1 \pm 1,96 ng/mL.

Der basale FSH-Wert betrug in der Gruppe fT < 1,3 pg/mL 8,9 \pm 2,7 IU/L und in der Gruppe fT \geq 1,3 pg/mL 9,7 \pm 3,9 IU/L.

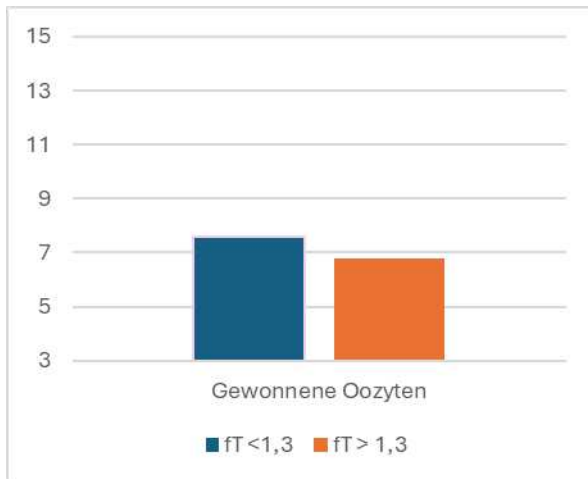


Abbildung 5: Vergleich der Anzahl gewonnener Oozyten zwischen Frauen mit freiem Testosteron im unteren und im oberen Normbereich, Altersgruppe ≥ 35

Im unteren Normbereich ($fT < 1,3 \text{ pg/mL}$) wurden im Mittel 7,6 Eizellen gewonnen, im oberen Normbereich ($fT \geq 1,3 \text{ pg/mL}$) waren es 6,78 Eizellen. In der Gruppe mit fT im unteren Normbereich wurden somit rund 0,8 Eizellen mehr gewonnen (Abbildung 5).

Fertilisationsrate:

Die Fertilisationsrate war in der Gruppe fT im unteren Normbereich niedriger (56 %) als in der Gruppe fT im oberen Normbereich (61,8 %).

Erzielte Embryo-Qualität 1-3 bei fT-Spiegel in unterer und oberer Norm:

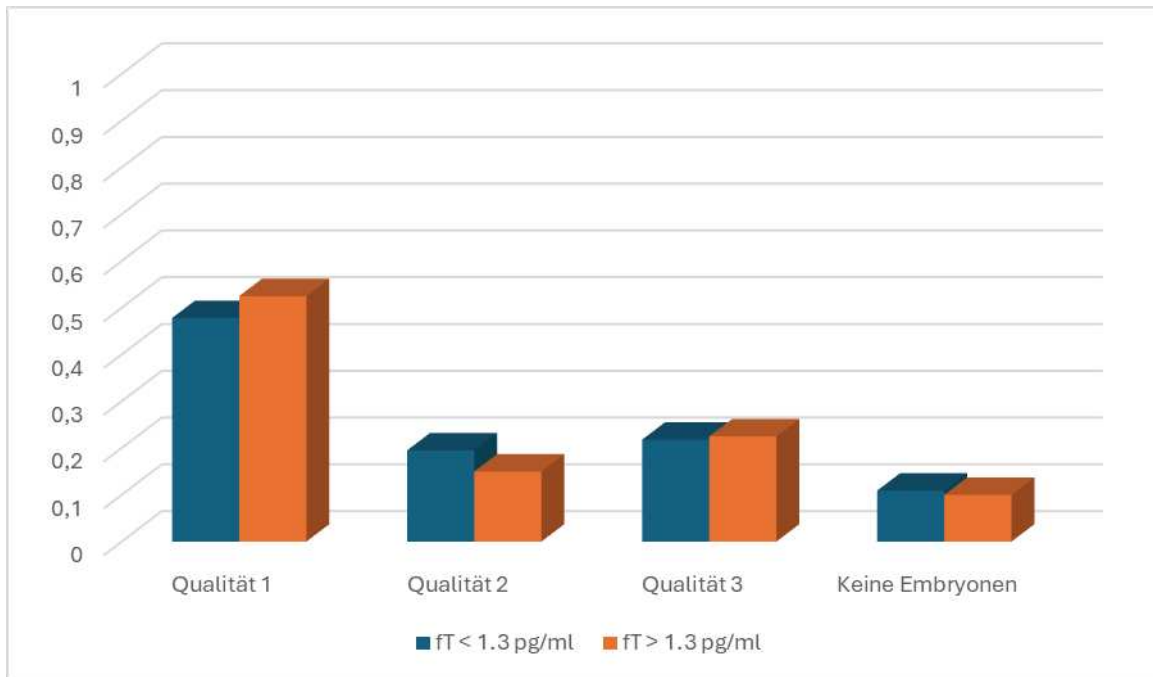


Abbildung 6: Embryoqualität und fT-Spiegel der Altersgruppe ≥ 35

	Qualität 1	Qualität 2	Qualität 3	Keine Embryonen
fT < 1,3 pg/mL (n=46)	47,8 %	19,5 %	21,8 %	10,9 %
fT \geq 1,3 pg/mL (n=40)	52,5 %	15 %	22,5 %	10 %

Tabelle 9: Verteilung der erzielten Embryoqualität bei fT-Spiegeln in oberer und unterer Norm

Von 86 Frauen in der Gruppe 35 Jahre oder älter hatten insgesamt rund 77 Frauen (89,5%) einen Embryotransfer, etwa 9 Frauen (10,5%) hatten keine Embryonen und somit keinen Embryotransfer.

In der Gruppe $fT \geq 1,3$ pg/mL wurden 52,5 % Embryonen der höchsten Qualitätsstufe (Qualität 1) erzielt, in der Gruppe $fT < 1,3$ pg/mL waren es 47,8 %. In der Gruppe der oberen Norm werden somit absolut 4,7 Prozentpunkte bzw. relativ rund 9,8 % mehr Embryonen der höchsten Qualitätsstufe erzielt. Qualität 2 wurde von 19,5 % der Gruppe $fT < 1,3$ pg/mL und von 15,0 % der Gruppe $fT \geq 1,3$ pg/mL erzielt. Qualität 3 wurde von 21,8 % der Gruppe $fT < 1,3$ pg/mL und von 22,5 % der Gruppe $fT \geq 1,3$ pg/mL erzielt. Der

Anteil ohne Embryonen liegt in der Gruppe fT im oberen Normbereich bei 10 % und in der Gruppe fT im unteren Normbereich bei 10,9 % (Abbildung 6 und Tabelle 9).

	fT <1,3 pg/mL (n=46)	fT ≥ 1,3 pg/mL (n=40)
Gesamtdosis FSH (IE± SD)	2746 ± 653	2691 ± 788
Fertilisationsrate (%)	56%	61,8%
Anzahl von Embryonen gesamt (n± SD)	1,93 ± 1,22	2,1 ± 1,9
Schwangerschaftsrate insgesamt (%)	28,2% (≈13 Patientinnen)	22,5% (≈ 9 Patientinnen)
Schwangerschaftsrate pro ET (%)	32,5% (≈13 von 41 Patientinnen)	25% (≈ 9 von 36 Patientinnen)

Tabelle 10: Sonstige Outcomes in den Gruppen niedriger und oberer Norm des fT-Spiegels, ≥ 35

Die Gesamtdosis FSH betrug in der Gruppe mit fT < 1,3 pg/mL im Mittel 2746 ± 653 IE und war geringfügig höher als in der Gruppe mit fT ≥ 1,3 pg/mL, wo die Gesamtdosis 2691 ± 788 IE betrug. Die Fertilisationsrate war bei fT im unteren Normbereich mit 56 % niedriger als bei fT im oberen Normbereich (61,8 %). Die Anzahl der Embryonen insgesamt betrug 1,93 ± 1,22 bei fT < 1,3 pg/mL und 2,10 ± 1,90 bei fT ≥ 1,3 pg/mL. Die Schwangerschaftsrate insgesamt, unabhängig vom ET, war in der Gruppe von fT der unteren Norm höher und lag bei 28,2 %. In der Gruppe von fT der oberen Norm lag die Schwangerschaftsrate insgesamt bei 22,5 %. Von den 46 Patientinnen der fT < 1,3 pg/mL - Gruppe hatten 41 (89,1 %) einen Embryotransfer, von welchen 13 (32,5 %) schwanger wurden. In der fT ≥ 1,3 pg/mL -Gruppe erhielten 36 von 40 Patientinnen (90 %) einen Embryotransfer, wobei es zu neun Schwangerschaften (25 %) kam (Tabelle 10).

3.4 Embryo Qualität und DHEA

3.4.1 Alter <35 (n=78)

Patientinnen-Charakteristika:

	DHEA < 1,4 µg/mL (n=46)	DHEA ≥ 1,4 µg/mL (n=32)
Alter (J)	30,4 ± 3,1	30,5 ± 2,5
AMH (ng/mL)	3,5 ± 3,3	3,2 ± 2,6
FSH basal (IU/L)	8,5 ± 2,9	8,5 ± 3,5

Tabelle 11: Vergleich der Patientinnencharakteristika zwischen Frauen mit DHEA im unteren und im oberen Normbereich, Altersgruppe < 35

78 der eingeschlossenen Patientinnen waren jünger als 35 Jahre. Bei 46 Patientinnen lag die DHEA-Konzentration im unteren Normbereich (DHEA < 1,4 µg/mL) und bei 32 Patientinnen im oberen Normbereich (DHEA ≥ 1,4 µg/mL). Tabelle 11 zeigt einen Vergleich der beiden Gruppen bezüglich Prädiktoren des IVF-Erfolgs: Alter, AMH- und FSH-Werten.

Das durchschnittliche Alter betrug in der Gruppe DHEA < 1,4 µg/mL 30,4 ± 3,1 Jahre. In der Gruppe DHEA ≥ 1,4 µg/mL lag das durchschnittliche Alter bei 30,5 ± 2,5 Jahren.

Der AMH-Wert lag in der Gruppe DHEA < 1,4 µg/mL bei 3,5 ± 3,3 ng/mL und in der Gruppe DHEA ≥ 1,4 µg/mL bei 3,2 ± 2,6 ng/mL, die Differenz betrug 0,3.

Der basale FSH-Wert unterschied sich nicht zwischen den Gruppen und lag jeweils bei 8,5 IU/L (bei einer Standardabweichung von 2,9 bei DHEA im unteren Normbereich und 3,5 bei DHEA im oberen Normbereich) (Tabelle 11).

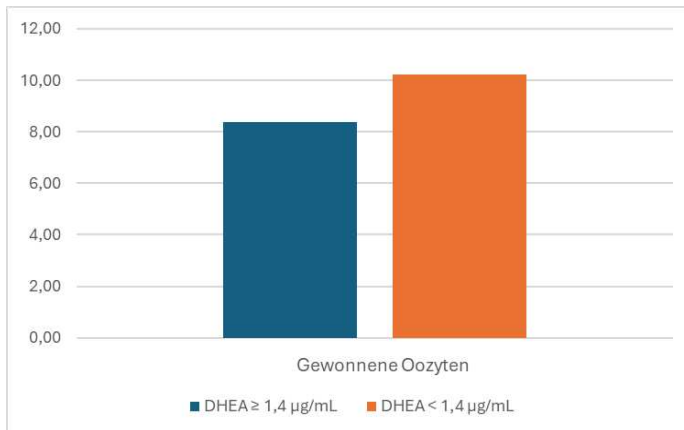


Abbildung 7: Vergleich der Anzahl gewonnener Oozyten zwischen Frauen mit freiem Testosteron im unteren und im oberen Normbereich, Altersgruppe <35

In der Gruppe der unteren DHEA-Norm wurden 10,21 Eizellen gewonnen. In der Gruppe der oberen Norm wurden 8,38 Eizellen gewonnen. Somit wurden in der Gruppe DHEA im unteren Normbereich durchschnittlich rund 1,8 Eizellen mehr gewonnen.

Fertilisationsrate:

Die Fertilisationsrate betrug in der Gruppe DHEA im unteren Normbereich 59,6 % und in der Gruppe DHEA im oberen Normbereich 59 %.

Erzielte Embryo-Qualität 1-3 bei DHEA in unterer und oberer Norm:

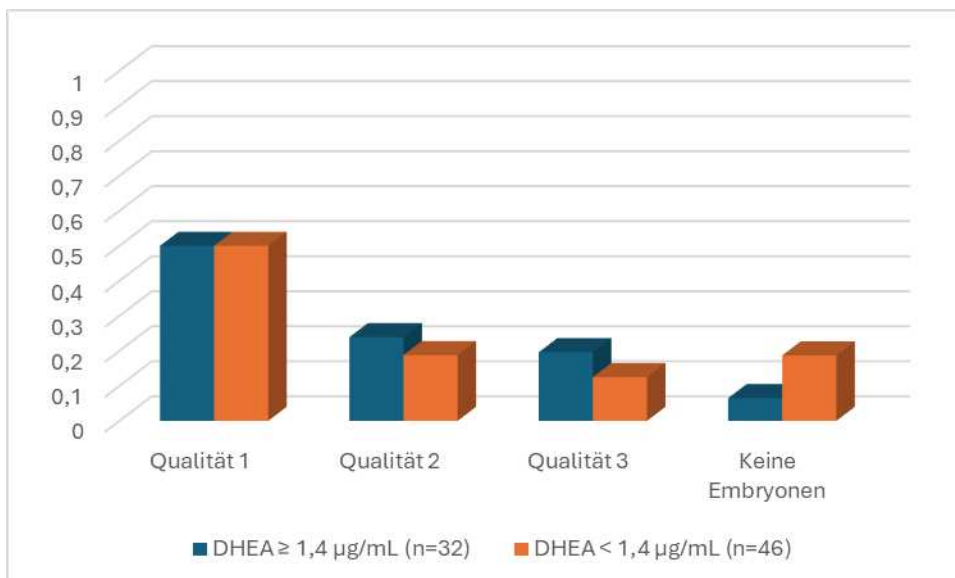


Abbildung 8: Embryoqualität und DHEA-Spiegel der Altersgruppe < 35

	Qualität 1	Qualität 2	Qualität 3	Keine Embryonen
DHEA < 1,4 µg/mL (n=46)	50 %	18,8 %	12,5 %	18,7 %
DHEA ≥ 1,4 µg/mL (n=32)	50 %	23,9 %	19,6 %	6,5 %

Tabelle 12: Verteilung der erzielten Embryoqualität DHEA-Spiegeln in oberer und unterer Norm, <35

Von den 78 Frauen hatten 67 (85,9 %) einen Embryotransfer, 11 (14,1 %) hatten keine Embryonen und somit keinen Embryotransfer.

In der Gruppe DHEA ≥ 1,4 µg/mL wurden 50 % Embryonen der höchsten Qualitätsstufe (Qualität 1) erzielt, in der Gruppe DHEA < 1,4 µg/mL waren es ebenfalls 50 %. Qualität 2 wurde von 18,8 % der Gruppe DHEA < 1,4 µg/mL und von 23,9 % der Gruppe DHEA ≥ 1,4 µg/mL erzielt. Qualität 3 wurde von 12,5 % der Gruppe DHEA < 1,4 µg/mL und von 19,6 % der Gruppe DHEA ≥ 1,4 µg/mL erzielt. Der Anteil ohne Embryonen lag in der unteren Norm mit 18,7 % absolut 12,2 Prozentpunkte höher als in der oberen Norm (6,5 %) (Abbildung 8 und Tabelle 12).

	DHEA < 1,4 µg/mL (n=46)	DHEA ≥ 1,4 µg/mL (n=32)
Gesamtdosis FSH (IE± SD)	2245 ± 869	2191 ± 834
Fertilisationsrate (%)	59,6%	59%
Anzahl von Embryonen gesamt (n± SD)	3,2 ± 2,2	2,47 ± 2,17
Schwangerschaftsrate insgesamt (%)	39,1 % (≈18 von 46 Patientinnen)	46,9 % (≈15 von 32 Patientinnen)
Schwangerschaftsrate pro ET (%)	48,6 % (≈18 von 37 Patientinnen)	50 % (≈15 von 30 Patientinnen)

Tabelle 13: Sonstige Outcomes in den Gruppen niedriger und oberer Norm des DHEA-Spiegels, < 35

Die Gesamtdosis FSH (2245 ± 869 IE vs. 2191 ± 834 IE) und die Fertilisationsrate (59,6 % vs. 59 %) waren in beiden Gruppen ähnlich. In der Gruppe DHEA im unteren Normbereich wurden durchschnittlich mehr Embryonen erzielt (3,2 ± 2,2 vs. 2,47 ± 2,17). Die Schwangerschaftsraten waren bei DHEA im oberen Normbereich höher – die Schwangerschaftsrate insgesamt betrug 46,9 % (im Vergleich zu 39,1 % im unteren Normbereich). Von den 46 Patientinnen der DHEA < 1,4 µg/mL -Gruppe hatten 37 einen Embryotransfer, von welchen 18 (48,6 %) schwanger wurden. In der DHEA ≥ 1,4 µg/mL - Gruppe erhielten 30 von 32 Patientinnen einen Embryotransfer, wobei es zu 18 Schwangerschaften (50 %) kam (Tabelle 13).

3.4.2 Alter ≥ 35 (n=86)

Patientinnen-Charakteristiken:

	DHEA < 1.4 µg/mL (n=69)	DHEA ≥ 1.4 µg/mL (n=17)
Alter (J)	38,2 ± 2,3	37,7 ± 2,4
AMH (ng/mL)	1,9 ± 1,6	2,3 ± 2,5
FSH basal (IU/L)	9,2 ± 2,8	10,2 ± 4,9

Tabelle 14: Vergleich der Patientinnencharakteristika zwischen Frauen mit DHEA im unteren und im oberen Normbereich, Altersgruppe ≥ 35

86 der eingeschlossenen Patientinnen waren 35 Jahre alt oder älter. Bei 69 Patientinnen lag die DHEA-Konzentration im unteren Normbereich ($\text{DHEA} < 1.4 \mu\text{g/mL}$), bei 17 Frauen im oberen Normbereich ($\text{DHEA} \geq 1.4 \mu\text{g/mL}$). Tabelle 14 zeigt einen Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich der Prädiktoren des IVF-Ergebnisses: Alter, AMH- und FSH-Werte. Das durchschnittliche Alter betrug durchschnittlich $38,2 \pm 2,3$ vs. $37,7 \pm 2,4$ Jahre. Die AMH-Werte lagen bei $1,9 \pm 1,6 \text{ ng/mL}$ im unteren Normbereich und bei $2,3 \pm 2,5 \text{ ng/mL}$ im oberen Normbereich. Die basalen FSH-Werte lagen bei $9,2 \pm 2,8 \text{ IU/L}$ im unteren Normbereich und bei $10,2 \pm 4,9 \text{ IU/L}$ im oberen Normbereich.

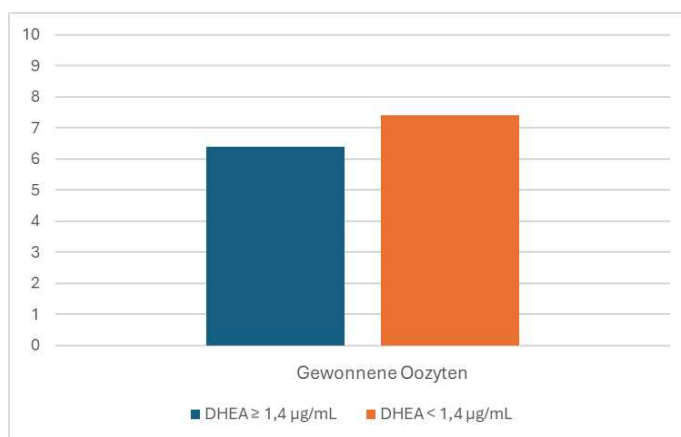


Abbildung 9: Vergleich der Anzahl gewonnener Oozyten zwischen Frauen mit freiem Testosteron im unteren und im oberen Normbereich, Altersgruppe ≥ 35

In der Gruppe DHEA im unteren Normbereich wurden 7,4 Eizellen gewonnen und in der Gruppe DHEA im oberen Normbereich 6,4 Eizellen. Somit konnte im unteren Normbereich durchschnittlich eine Eizelle mehr gewonnen werden.

Fertilisationsrate:

Fertilisationsrate betrug in der Gruppe DHEA im unteren Normbereich 59 % und in der Gruppe DHEA im oberen Normbereich 55,4%.

Erzielte Embryo-Qualität 1-3 bei DHEA in unterer und oberer Norm:

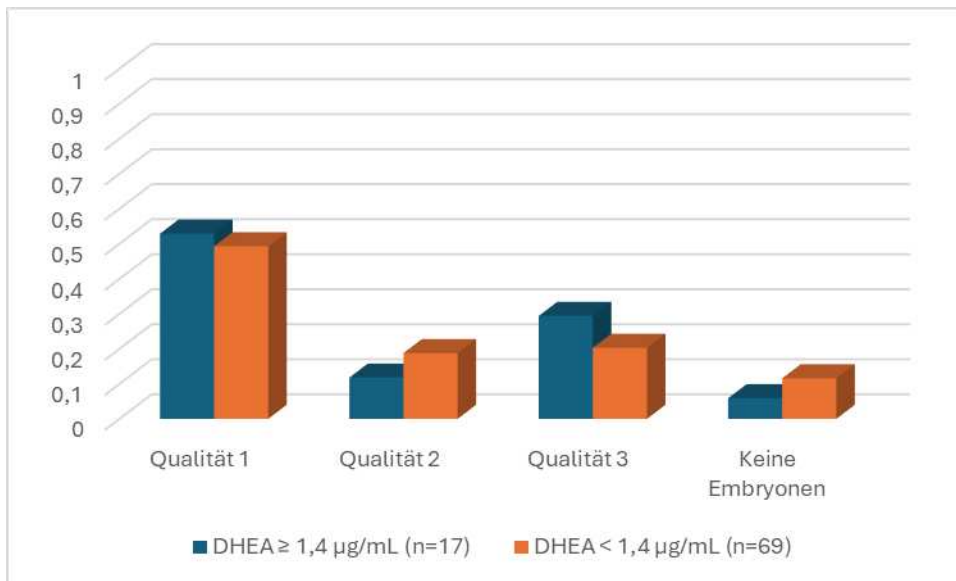


Abbildung 10: Embryoqualität und DHEA-Spiegel der Altersgruppe ≥ 35

	Qualität 1	Qualität 2	Qualität 3	Keine Embryonen
DHEA $< 1,4 \mu\text{g/mL}$ (n=69)	49,3%	18,8%	20,3%	11,6%
DHEA $\geq 1,4 \mu\text{g/mL}$ (n=17)	52,9%	11,8%	29,4%	5,9 %

Tabelle 15: Verteilung der erzielten Embryoqualität DHEA-Spiegeln in oberer und unterer Norm, ≥ 35

Von den 86 Frauen hatten etwa 77 Frauen (89,5 %) einen Embryotransfer, rund 9 Frauen (10,5 %) hatten keine Embryonen und somit keinen Embryotransfer.

In der Gruppe DHEA $\geq 1,4 \mu\text{g/mL}$ wurden 52,9 % Embryonen der höchsten Qualitätsstufe (Qualität 1) erzielt, in der Gruppe DHEA $< 1,4 \mu\text{g/mL}$ waren es 49,3 %. Damit wurden in der oberen Norm absolut 3,6 Prozentpunkte bzw. relativ rund 7,3 % mehr Embryonen der höchsten Qualitätsstufe erreicht. Qualität 2 wurde von 18,8 % der Gruppe DHEA $< 1,4 \mu\text{g/mL}$ und von 11,8 % der Gruppe DHEA $\geq 1,4 \mu\text{g/mL}$ erzielt. Qualität 3 wurde von 20,3 % der Gruppe DHEA $< 1,4 \mu\text{g/mL}$ und von 29,4 % der Gruppe DHEA $\geq 1,4 \mu\text{g/mL}$ erzielt. Der Anteil ohne Embryonen lag in der unteren Norm mit 11,6 % absolut 5,7 Prozentpunkte höher als in der oberen Norm (5,9 %) (Abbildung 10 und Tabelle 15).

	DHEA < 1,4 µg/mL (n=69)	DHEA ≥ 1,4 µg/mL (n=17)
Gesamtdosis FSH (IE± SD)	2744 ± 701	2624 ± 787
Fertilisationsrate (%)	59%	55,4%
Anzahl von Embryonen gesamt (n± SD)	2,04 ± 1,64	1,76± 1,25
Schwangerschaftsrate insgesamt (%)	27,5% (≈ 19 von 69 Patientinnen)	17,6% (≈ 3 von 17 Patientinnen)
Schwangerschaftsrate pro ET (%)	31,7% (≈ 19 von 61 Patientinnen)	18,7% (≈ 3 von 16 Patientinnen)

Tabelle 16: Sonstige Outcomes in den Gruppen niedriger und oberer Norm des DHEA-Spiegels, ≥ 35

In den Gruppen mit DHEA im unteren bzw. oberen Normbereich waren die Gesamtdosen FSH ähnlich (2744 ± 701 IE vs. 2624 ± 787 IE). Die Fertilisationsraten (59 % vs. 55,4 %) sowie die Anzahl der Embryonen insgesamt (1,76 ± 1,25 vs. 2,04 ± 1,64) waren in der Gruppe mit dem niedrigeren DHEA-Spiegel höher. Die Gesamt-Schwangerschaftsrate war in der Gruppe mit DHEA im unteren Normbereich um rund 10 Prozentpunkte höher (27,5 %) als in der Gruppe mit DHEA im oberen Normbereich (17,6 %).

Von den 69 Patientinnen der DHEA < 1,4 µg/mL -Gruppe hatten 61 einen Embryotransfer, von welchen 19 (31,7 %) schwanger wurden. In der DHEA ≥ 1,4 µg/mL -Gruppe erhielten 16 von 17 Patientinnen einen Embryotransfer, wobei es zu 3 Schwangerschaften (18,7 %) kam (Tabelle 16).

4. Diskussion

Das Ziel der Arbeit war es, einen Überblick über die basalen Androgenspiegel und IVF-Outcomes wie Embryoqualitäten und Schwangerschaftsraten bei Patientinnen unterschiedlicher Altersgruppen zu geben. Dabei wird der Fokus auf die Androgene fT und DHEA gelegt. Insgesamt wurden Daten von 211 Behandlungszyklen von Patientinnen erhoben, welche im Zeitraum von April 2019 und Mai 2021 an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz in IVF-Behandlung waren. Zur Analyse wurden 164 Patientinnen mit Androgenen im Normbereich berücksichtigt.

Wie bereits publiziert, sinken Androgenspiegel mit zunehmendem Alter kontinuierlich ab (48). Unsere Studie bestätigt einen altersabhängigen Rückgang der Testosteron- und DHEA-Spiegel. Bei Frauen unter 32 Jahren lag der fT-Wert im Durchschnitt bei $1,61 \pm 0,57$ pg/mL. Mit steigendem Alter nahm er auf $1,52 \pm 0,63$ pg/mL in der Gruppe der 32- bis 38-Jährigen sowie auf $1,49 \pm 0,82$ pg/mL in der Gruppe der über 38-Jährigen ab. Auch die DHEA-Spiegel nahmen mit zunehmendem Alter ab: Unter 32 Jahren betrug der Spiegel $1,51 \pm 0,57$ µg/mL, während er in der Gruppe der 32- bis 38-Jährigen auf $1,37 \pm 0,74$ µg/mL und in der Gruppe der über 38-Jährigen auf $1,18 \pm 1,22$ µg/mL sank. Aufgrund dessen erfolgte eine altersabhängige Analyse und die Unterteilung in zwei Altersgruppen: < 35 Jahre und ≥ 35 Jahre.

Der fT-Spiegel war in der Altersgruppe < 35 höher ($1,36 \pm 0,46$ pg/mL) als in der Altersgruppe ≥ 35 ($1,24 \pm 0,44$ pg/mL). Auch der DHEA-Spiegel war in Altersgruppe < 35 höher ($1,34 \pm 0,63$ µg/mL) als in der Altersgruppe ≥ 35 ($1,05 \pm 0,51$ µg/mL).

Der bereits bekannte Rückgang der weiblichen Fertilität mit zunehmendem Alter zeigt sich auch bei IVF-Behandlungen. In der Arbeit von Wang et al. (2024) wird beschrieben, dass das Alter der Frau einen entscheidenden Einfluss auf die Schwangerschaftsrate nach Embryotransfer hat (64). Auch in unserer Studie zeigen sich höhere Schwangerschaftsraten bei jüngeren Patientinnen (unabhängig von den Androgenspiegeln), was im Einklang mit den Ergebnissen der bisherigen Literatur steht.

Cimadomo et al. (2018) beschreiben, dass es zu altersbedingten meiotischen Störungen kommt, was zum vermehrten Vorkommen von Aneuploidien (Abweichung der

Chromosomenzahl) führen kann. Die Oozytenqualität nimmt im Alter ab, der Anteil euploider, entwicklungsfähiger und transferierbarer Blastozysten sinkt und gleichzeitig nimmt auch das Implantationspotenzial ab (65).

Bisher ist unklar, wie sich ein Androgenspiegel im Normbereich auf die Ergebnisse einer IVF-Behandlung, wie die Anzahl gewonnener Oozyten, die Qualität der Embryonen, die Fertilisations- und die Schwangerschaftsraten auswirkt.

Die Berechnungen unserer Analyse zeigen folgende Ergebnisse:

Bei den Patientinnen unter 35 Jahren werden im Durchschnitt 10,21 Eizellen in der Gruppe mit DHEA-Werten im unteren Normbereich und 8,38 Eizellen in der Gruppe mit DHEA-Werten im oberen Normbereich gewonnen. In der Gruppe mit einem fT-Wert $< 1,3$ pg/mL werden durchschnittlich 10,2 Eizellen gewonnen, während in der Gruppe mit einem fT-Wert $\geq 1,3$ pg/mL ein Mittelwert von 8,72 Eizellen erzielt wird.

In der Gruppe mit fT $< 1,3$ pg/mL ($n = 39$) liegt die Gesamtschwangerschaftsrate bei 35,9 %, in der Gruppe mit fT $\geq 1,3$ pg/mL ($n = 39$) bei 48,7 %. Die Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer beträgt 43,8 % in der Gruppe mit fT $< 1,3$ pg/mL und 55,9 % in der Gruppe mit fT $\geq 1,3$ pg/mL.

Bei der Beurteilung der Embryoqualität bei Patientinnen unter 35 Jahren entfallen in der Gruppe mit fT $< 1,3$ pg/mL 46,2 % der Embryonen auf Qualität 1, 25,6 % auf Qualität 2 und 17,9 % auf Qualität 3, während die entsprechenden Anteile in der Gruppe mit fT $\geq 1,3$ pg/mL bei 53,8 %, 17,9 % bzw. 15,5 % liegen. Der Anteil der Fälle ohne entstandene Embryonen beträgt 10,3 % in der Gruppe mit fT $< 1,3$ pg/mL und 12,8 % in der Gruppe mit fT $\geq 1,3$ pg/mL.

Die prozentuale Verteilung der Embryoqualitäten in Abhängigkeit vom DHEA-Spiegel zeigt bei Patientinnen unter 35 Jahren folgende Ergebnisse: In der Gruppe mit DHEA $< 1,4$ $\mu\text{g/mL}$ ($n = 46$) entfallen 50 % der Embryonen Qualität 1, 18,8 % auf Qualität 2 und 12,5 % auf Qualität 3. Der Anteil der Fälle ohne entstandene Embryonen beträgt 18,7 %. In der Gruppe mit DHEA $\geq 1,4$ $\mu\text{g/mL}$ ($n = 32$) entfallen 50 % auf Qualität 1, 23,9 % auf Qualität 2 und 19,6 % auf Qualität 3. In 6,5 % der Fälle entstehen keine Embryonen.

Die Gesamtschwangerschaftsrate beträgt 39,1 % in der Gruppe mit DHEA $< 1,4$ $\mu\text{g/mL}$ und 46,9 % in der Gruppe mit DHEA $\geq 1,4$ $\mu\text{g/mL}$. Nach durchgeführtem Embryotransfer wird eine Schwangerschaftsrate von 48,6 % in der Gruppe mit DHEA $< 1,4$ $\mu\text{g/mL}$ und von 50,0 % in der Gruppe mit DHEA $\geq 1,4$ $\mu\text{g/mL}$ beobachtet.

Ein fT-Spiegel von $\geq 1,3$ pg/mL bzw. DHEA von $\geq 1,4$ $\mu\text{g/mL}$ könnte sich daher förderlich auf die Follikelreifung und/oder das Endometrium auswirken, woraus hochwertige Blastozysten und bessere Implantations- und Schwangerschaftsraten resultieren.

Die IVF-Ergebnisse in der Altersgruppe der Patientinnen ab 35 Jahren präsentieren sich wie folgt: In der Gruppe mit einem fT-Wert von $< 1,3$ pg/mL liegt die durchschnittliche Zahl der gewonnenen Oozyten bei 7,6, in der Gruppe mit einem fT-Wert von $\geq 1,3$ pg/mL bei 6,8. Bei einem DHEA-Spiegel im unteren Normbereich (DHEA $< 1,4$ $\mu\text{g/mL}$) werden durchschnittlich 7,4 Oozyten gewonnen, im oberen Normbereich (DHEA $\geq 1,4$ $\mu\text{g/mL}$) 6,4.

Die prozentuale Verteilung der Embryoqualitäten in Abhängigkeit vom fT-Spiegel zeigte bei Patientinnen ab 35 Jahren folgende Werte: Embryonen der Qualitätsstufe 1 machen 52,5 % der Fälle in der Gruppe mit einem fT-Wert von $\geq 1,3$ pg/mL und 47,8 % der Fälle in der Gruppe mit einem fT-Wert von $< 1,3$ pg/mL aus. Der Anteil der Embryonen der Qualitätsstufe 2 liegt bei 19,5 % in der Gruppe mit einem fT-Wert von $< 1,3$ pg/mL und bei 15,0 % in der Gruppe mit einem fT-Wert von $\geq 1,3$ pg/mL. Für die Qualitätsstufe 3 ergeben sich Werte von 21,8 % bzw. 22,5 %. Der Anteil der Fälle ohne entstandene Embryonen beträgt 10,9 % in der Gruppe mit fT $< 1,3$ pg/mL und 10,0 % in der Gruppe mit fT $\geq 1,3$ pg/mL.

Die prozentuale Verteilung der Embryoqualitäten in Abhängigkeit vom DHEA-Spiegel ergibt bei den ≥ 35 -jährigen Patientinnen folgende Ergebnisse: In der Gruppe mit DHEA $\geq 1,4$ $\mu\text{g/mL}$ entfallen 52,9 % der Embryonen auf Qualität 1, 11,8 % auf Qualität 2 und 29,4 % auf Qualität 3, während die entsprechenden Werte in der Gruppe mit DHEA $< 1,4$ $\mu\text{g/mL}$ bei 49,3 %, 18,8 % bzw. 20,3 % liegen. Der Anteil ohne entstandene Embryonen beträgt 11,6 % bei einem DHEA-Spiegel von $< 1,4$ $\mu\text{g/mL}$ und 5,9 % bei einem DHEA-Spiegel von $\geq 1,4$ $\mu\text{g/mL}$.

Die Gesamtschwangerschaftsrate bei Patientinnen ab 35 Jahren beträgt 28,2 % in der Gruppe mit einem fT-Spiegel unter 1,3 pg/ml und 22,5 % in der Gruppe mit einem fT-Spiegel über 1,3 pg/ml. Die Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer liegt bei 32,5 % für fT $< 1,3$ pg/ml und bei 25 % für fT $\geq 1,3$ pg/ml.

In Bezug auf den DHEA-Spiegel ergeben sich folgende Werte: Die Gesamtschwangerschaftsrate beträgt 27,5 % bei einem DHEA-Spiegel von $< 1,4$ $\mu\text{g/mL}$ und 17,6 % bei einem DHEA-Spiegel von $\geq 1,4$ $\mu\text{g/mL}$. Die Schwangerschaftsrate pro

Embryotransfer liegt bei 31,7 % in der Gruppe mit DHEA < 1,4 µg/mL und bei 18,7 % in der Gruppe mit DHEA ≥ 1,4 µg/mL.

Im höheren reproduktiven Alter der Frau scheint der Einfluss von Androgenen auf das Behandlungsergebnis geringer zu sein. In manchen Fällen könnte er sogar nachteilig wirken. Zudem ist es möglich, dass mit zunehmendem Alter andere Faktoren, wie die ovarielle Reserve oder die Gametenqualität, einen größeren Einfluss auf die Ergebnisse einer IVF-Behandlung haben als die Androgenspiegel. Diese Beobachtungen betonen die Wichtigkeit der altersdifferenzierten Beurteilung hormoneller Marker. Ein identer Androgenspiegel könnte sich, je nach Alter der Patientin, unterschiedlich auf die IVF-Erfolge auswirken.

Die Wirkung der Androgene über den Androgenrezeptor (AR) im Ovar und Endometrium ist vielfältig. Ohne funktionsfähige Androgenrezeptoren ist eine physiologische Reifung der Follikel nicht möglich (55,56).

In einer experimentellen Studie von Neves et al. (2021) wurde mit AR- knockout-Mäusen gezeigt, dass ohne funktionellen AR der Übergang vom präantral Follikel zum frühen Antralfollikel nicht gelingt. Die AR-knockout-Mäuse zeigten eine deutlich verminderte Fertilität, eine gestörte Follikulogenese und eine vermehrte Atresie der Follikel. Androgene hingegen fördern die Empfindlichkeit der Granulosazellen gegenüber FSH und es werden in präantralen Follikeln mehr FSH-Rezeptoren exprimiert, was den Übergang ins antrale Stadium begünstigt. Fehlt diese Stimulation über AR in den Granulosazellen, können Follikel die präantrale Phase meist nicht überwinden und gehen eher zugrunde (66).

Diese Erkenntnisse könnten erklären, warum sich Androgenspiegel im oberen Bereich der Normgrenzen, wie bei unseren Patientinnen unter 35 Jahren, positiv auf die Oozytenreifung auswirken könnten. Androgene sensibilisieren die Follikel auf gonadotrope Signale und unterstützen die Follikelreifung (66), was zu einer besseren Qualität der Eizellen und entstehenden Embryonen führen könnte.

Die Endometriumrezeptivität, also die Implantationsfähigkeit der Gebärmutter Schleimhaut, ist von Androgenen abhängig. Während der Dezidualisierung, also dem Endometrium-Umbau zur Vorbereitung auf die Einnistung, werden lokale Androgene produziert, welche diesen Vorgang unterstützen (67). Ein Androgendefizit kann die Endometriumfunktion negativ beeinflussen (68).

Qin et al. (2011) zeigten, dass bei Frauen mit verminderter ovarieller Reserve (häufig ältere Patientinnen) höhere basale Testosteronwerte mit einer besseren Follikelantwort und höheren Schwangerschaftsraten einhergehen. Bei jüngeren Frauen und normalen ovariellen Reserven konnte kein Zusammenhang bestätigt werden (68). Zusätzlich wurde ein Schwellenwert des gesamt-Testosterons von 47,85 ng/dl als Prädiktor für einer erfolgreichen Schwangerschaft in Verbindung gebracht (68).

Gibson et al. (2018) beschrieben, dass die Zugabe von DHEA die intrazelluläre Androgenbildung vermehren könnte, was zu einer höheren Expression von Dezidualisierungsmarkern und Rezeptivitätsmarkern führen könnte. Zu diesen Markern zählen das Insulin-ähnliches Wachstumsfaktor-bindendes Protein 1, Prolaktin und sekretiertes Phosphoprotein 1/Osteopontin. Die Ausschüttung dieser Faktoren stieg unter DHEA-Zugabe signifikant an. Daraus wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass die DHEA-Gabe in der Lutealphase die Endometriumrezeptivität bei älteren Frauen verbessern könnte und somit die Einnistung und Schwangerschaftsrate positiv beeinflussen würde (67).

Eine Metaanalyse von Huang et al. (2025) ergab, dass die Verabreichung von DHEA die Endometriumdicke signifikant verbessern kann, was potenziell zu besseren Implantationsbedingungen für Embryonen führt (69).

Diese zwei Studien belegen, dass DHEA vorteilhafte Effekte auf die IVF-Erfolge haben kann, insbesondere auf die Empfängnisbereitschaft des Endometriums.

Chimone et al. (2015) stellten ebenfalls fest, dass höhere DHEA-S-Werte im Follikel mit signifikant besseren IVF-Ergebnissen korrelieren. Insbesondere die Gruppe mit hohen DHEA-S-Werten wies eine höhere Rate an reifen Eizellen (MII), eine höhere Befruchtungsrate, eine erhöhte Blastozystenbildung und eine höhere Lebendgeburtenrate auf als die Gruppen mit mittleren und niedrigen DHEA-S-Werten (70).

Die vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, dass ein höheres intraovarielles Androgenlevel die Qualität und Entwicklung von Embryonen positiv beeinflussen kann. Dieser Effekt manifestiert sich insbesondere bei jüngeren Frauen ohne Hyperandrogenämie.

Es gibt aber mit zunehmendem Alter auch andere Parameter, wie die Eizellqualität oder genetische Faktoren, die Bedeutung für das Behandlungsergebnis haben und eventuell stärker wirken als die Androgenspiegel.

Die Studie von Tartagni et al. (2015) war doppelblind, prospektiv und wurde als RCT durchgeführt. Sie umfasste Frauen im Alter von 36 bis 40 Jahren mit normaler ovarieller Reserve. Die Ergebnisse zeigen, dass eine DHEA-Supplementierung zwar keine signifikante Veränderung in der Qualität der transferierten Embryonen bewirkte, allerdings war sie mit verbesserten Schwangerschafts- und Geburtenraten assoziiert. Die prospektive Studie zeigt, dass eine Androgenerhöhung durch DHEA bei Frauen ab etwa 35 Jahren den altersbedingten Rückgang der IVF-Erfolgsraten entgegenwirken kann (71).

Gegensätzlich dazu, sind in unserer Analyse Androgenspiegel im oberen Normbereich bei Frauen ab 35 Jahren nicht mit besseren IVF-Outcomes verbunden.

Bei der Beurteilung unserer Ergebnisse, muss man bedenken, dass keine Regression zur Analyse der Daten gemacht worden ist, daher werden die Ergebnisse nicht auf altersbedingte Einschränkungen (wie die altersbedingte Abnahme der Eizellqualität, die Zunahme genetischer Aberrationen sowie Veränderungen der ovariellen Mikroumgebung) korrigiert.

Bei jüngeren Frauen könnten die Androgene im oberen Normbereich die FSH-Empfindlichkeit der Granulosazellen (in frühen Follikelstadien) erhöhen, sodass unter Stimulation die Follikelantwort zusätzlich verstärkt wird und daher mehr Oozyten und folglich auch mehr Embryonen mit besserer Qualität entstehen. Die Endometriumrezeptivität, welche durch Androgene positiv beeinflusst werden kann, könnte zudem zur verbesserten Implantationsfähigkeit führen und das Erhalten der Frühschwangerschaft positiv beeinflussen. Dies wären mögliche Erklärungen dafür, warum Embryoqualitäten und Schwangerschaftsraten bei jüngeren Patientinnen und Androgenen im oberen Normbereich positiv beeinflusst werden könnten, währenddessen bei älteren Frauen altersbedingte Veränderungen die IVF-Erfolge stärker determinieren als die Androgenkonzentration, solange sich diese im Normbereich befindet.

Limitationen:

Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie sind mehrere Limitationen zu berücksichtigen, die im Folgenden aufgeführt sind. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse in einem Einzelzentrum mit einer begrenzten Fallzahl ($n = 164$). Die Ergebnisse dieser deskriptiven Untersuchung beschreiben die Schwangerschaftsraten und die Verteilung der Embryoqualität in unterschiedlichen Altersgruppen bei variierenden basalen Androgenspiegeln, ohne inferenzstatistische Vergleiche durchzuführen. Da die Kohorte in mehrere Gruppen unterteilt wird, entstehen Subgruppe mit teilweise unter 40 Patientinnen. Dies würde die statistische Power für Regressionsmodelle erheblich einschränken. Aus diesem Grund erfolgt eine rein deskriptive Beschreibung der Daten, aus der sich keine Assoziationen abgeleitet lassen und die keine Aussagen über kausale Zusammenhänge ermöglicht.

Um den möglichen Zusammenhang zwischen Androgenen und Ergebnissen der IVF-Behandlung genauer zu untersuchen, müssten potenzielle Störfaktoren (Confounders) sowie relevante klinische und laborchemische Parameter in multivariaten Analysen berücksichtigt werden. Zwar liegen Messwerte zur ovariellen Reserve (AMH) vor, diese wurden aber nicht in Regressionsanalysen einbezogen. Ebenso wurden basale Gonadotropinwerte (FSH, LH), Östradiol-, Progesteron- sowie SHBG-Konzentrationen in der Auswertung nicht berücksichtigt, obwohl diese Parameter eine präzisere Einschätzung der endokrinen Situation der Patientinnen ermöglichen würden. Auch metabolische Parameter wie der Body-Mass-Index (BMI), Insulinresistenz, Diabetes und Dyslipidämien wurden nicht systematisch berücksichtigt, obwohl sie die Androgenspiegel beeinflussen und direkten Einfluss auf die Fertilität haben können.

Die Festlegung der Schwellenwerte für die Androgenspiegel (fT 1,3 pg/ml, DHEA 1,4 ng/ml) zur Einteilung in den Normbereich "niedrig" und "hoch" erfolgte anhand von Laborreferenzen und ist daher willkürlich. Es gibt keine allgemeingültige Definition dieser Unterteilung.

Die Analyse der Outcome-Parameter konzentrierte sich auf die Bewertung der Embryoqualität und der klinischen Schwangerschaften. Wesentliche Endpunkte wie die Lebendgeburtenrate und die Fehlgeburtenrate wurden in dieser Studie hingegen nicht

erhoben. Es wurde keine Untersuchung der Langzeitfolgen, beispielsweise des Gesundheitszustands der Neugeborenen, vorgenommen.

5. Schlussfolgerung

Diese Studie liefert einen Überblick über die altersabhängige Verteilung basaler Androgenspiegel und IVF-Outcomes wie Embryoqualitäten und Schwangerschaftsraten. Aufgrund der genannten methodischen Limitationen (retrospektives Design, geringe Fallzahl, deskriptive Beschreibung u.a.) ist die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt und es können keine kausalen Zusammenhänge zwischen normwertigen Androgenspiegeln und erzielten Embryoqualitäten beschrieben werden.

Der Stellenwert von Androgenen in der Reproduktionsmedizin ist weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Ob basale Androgenspiegel im Normbereich einen prognostischen Wert für den Ausgang von IVF-Behandlungen haben, ist bislang nicht eindeutig geklärt. Die Analyse bildet eine Grundlage für zukünftige inferenzstatistische Untersuchungen und multivariate Analysen. Diese sind erforderlich, um valide kausale Aussagen über den Einfluss von Androgenen auf die Embryoqualität, die Schwangerschaftsraten und andere Ergebnisse der IVF treffen zu können.

Literaturverzeichnis

1. Kaufmann M, Costa SD, Scharl A, Herausgeber. Die Gynäkologie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [zitiert 29. November 2023]. Verfügbar unter: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-20923-9>
2. Goerke K, Valet A, Herausgeber. Gynäkologie und Geburtshilfe. 1. Auflage. München: Elsevier; 2020. 1 S. (hoch2).
3. Marischler C. BASICS Endokrinologie. 4. Auflage. München: Elsevier; 2024. 1 S. (Basics).
4. Reed BG, Carr BR. The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, u. a., Herausgeber. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [zitiert 19. August 2025]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279054/>
5. Von Kaisenberg C, Klaritsch P, Hösli-Krais I, Herausgeber. Die Geburtshilfe [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2024 [zitiert 22. August 2025]. (Springer Reference Medizin). Verfügbar unter: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-662-63506-3>
6. Suarez SS, Pacey AA. Sperm transport in the female reproductive tract. *Hum Reprod Update*. 1. Januar 2006;12(1):23–37.
7. Croxatto HB. Physiology of gamete and embryo transport through the Fallopian tube. *Reprod Biomed Online*. Januar 2002;4(2):160–9.
8. Machaty Z. The signal that stimulates mammalian embryo development. *Front Cell Dev Biol*. 17. September 2024;12:1474009.
9. Tosti E, Ménézo Y. Gamete activation: basic knowledge and clinical applications. *Hum Reprod Update*. Juni 2016;22(4):420–39.
10. Rozema D, Maître JL. Forces Shaping the Blastocyst. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. Mai 2025;17(5):a041519.
11. Ma M, Zhang L, Liu Z, Teng Y, Li M, Peng X, u. a. Effect of blastocyst development on hatching and embryo implantation. *Theriogenology*. Januar 2024;214:66–72.
12. Atwood CS, Vadakkadath Meethal S. The spatiotemporal hormonal orchestration of human folliculogenesis, early embryogenesis and blastocyst implantation. *Mol Cell Endocrinol*. Juli 2016;430:33–48.
13. Zhai J, Xiao Z, Wang Y, Wang H. Human embryonic development: from peri-implantation to gastrulation. *Trends Cell Biol*. Januar 2022;32(1):18–29.
14. Rossant J, Tam PPL. Early human embryonic development: Blastocyst formation to gastrulation. *Dev Cell*. Januar 2022;57(2):152–65.

15. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 6. Juli 2021;326(1):65–76.
16. Infertility Workup for the Women’s Health Specialist: ACOG Committee Opinion Summary, Number 781. *Obstet Gynecol*. Juni 2019;133(6):1294.
17. Nik Hazlina NH, Norhayati MN, Shaiful Bahari I, Nik Muhammad Arif NA. Worldwide prevalence, risk factors and psychological impact of infertility among women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. März 2022;12(3):e057132.
18. Infertility Prevalence Estimates, 1990-2021. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2023. 1 S.
19. Vercellini P, Viganò P, Bandini V, Buggio L, Berlanda N, Somigliana E. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. *Fertil Steril*. Mai 2023;119(5):727–40.
20. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, u. a. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. Januar 2022;117(1):53–63.
21. Chua SJ, Danhof NA, Mochtar MH, Van Wely M, McLernon DJ, Custers I, u. a. Age-related natural fertility outcomes in women over 35 years: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod*. 1. August 2020;35(8):1808–20.
22. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BWJ, D’Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. In: The Cochrane Collaboration, Herausgeber. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011 [zitiert 8. Februar 2025]. S. CD009461. Verfügbar unter: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009461>
23. Jain M, Singh M. Assisted Reproductive Technology (ART) Techniques. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [zitiert 16. Mai 2024]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576409/>
24. Shrestha D, La X, Feng HL. Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. *Ann Transl Med*. Juni 2015;3(10):137.
25. The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, u. a. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Hum Reprod Open*. 1. Februar 2020;2020(2):hoaa009.
26. Prevention of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertil Steril*. Februar 2024;121(2):230–45.
27. Nelson SM. Prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Thromb Res*. März 2017;151:S61–4.
28. Bancsi LFJMM, Broekmans FJM, Eijkemans MJC, De Jong FH, Habbema JDF, Te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective

- study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril*. Februar 2002;77(2):328–36.
29. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, u. a. ESHRE consensus on the definition of „poor response“ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 1. Juli 2011;26(7):1616–24.
 30. Scott LA, Smith S. The successful use of pronuclear embryo transfers the day following oocyte retrieval. *Hum Reprod*. 1. April 1998;13(4):1003–13.
 31. Rosenwaks Z, Pereira N. The pioneering of intracytoplasmic sperm injection: historical perspectives. *Reproduction*. Dezember 2017;154(6):F71–7.
 32. ESHRE Guideline Group on the Number of Embryos to Transfer, Alteri A, Arroyo G, Baccino G, Craciunas L, De Geyter C, u. a. ESHRE guideline: number of embryos to transfer during IVF/ICSI. *Hum Reprod*. 3. April 2024;39(4):647–57.
 33. Schoolcraft WB, Gardner DK, Lane M, Schlenker T, Hamilton F, Meldrum DR. Blastocyst culture and transfer: analysis of results and parameters affecting outcome in two in vitro fertilization programs. *Fertil Steril*. Oktober 1999;72(4):604–9.
 34. Working Group on the update of the ESHRE/ALPHA Istanbul Consensus, Coticchio G, Ahlström A, Arroyo G, Balaban B, Campbell A, u. a. The Istanbul consensus update: a revised ESHRE/ALPHA consensus on oocyte and embryo static and dynamic morphological assessment†,‡. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1. Juni 2025;40(6):989–1035.
 35. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril*. Juli 2006;86(1):70–80.
 36. The European IVF Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Gliozheni O, Hambartsoumian E, Strohmer H, Petrovskaya E, Tishkevich O, u. a. ART in Europe, 2019: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod*. 4. Dezember 2023;38(12):2321–38.
 37. Lai Q, Chen C, Zhang Z, Zhang S, Yu Q, Yang P, u. a. The significance of antral follicle size prior to stimulation in predicting ovarian response in a multiple dose GnRH antagonist protocol. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(2):258–66.
 38. Evers JLH, Slaats P, Land JA, Dumoulin JCM, Dunselman GAJ. Elevated Levels of Basal Estradiol-17 β Predict Poor Response in Patients with Normal Basal Levels of Follicle-Stimulating Hormone Undergoing In Vitro Fertilization. *Fertil Steril*. Juni 1998;69(6):1010–4.
 39. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gárdiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril*. Januar 1997;67(1):110–4.

40. Hall JE, Weltand CK, Cramer DW. Inhibin A and inhibin B reflect ovarian function in assisted reproduction but are less useful at predicting outcome. *Hum Reprod.* 1. Februar 1999;14(2):409–15.
41. Vijay AS, Gopireddy MMR, Fyzullah S, Gollapalli P, Maheswar M, Rani U, u. a. Association Between AMH Levels and Fertility/Reproductive Outcomes Among Women Undergoing IVF: A Retrospective Study. *J Reprod Infertil* [Internet]. 23. Januar 2022 [zitiert 16. März 2025]; Verfügbar unter: <https://publish.kne-publishing.com/index.php/JRI/article/view/8453>
42. Abide Yayla C, Ozkaya E, Kayatas Eser S, Sanverdi I, Devranoglu B, Kutlu T. Association of basal serum androgen levels with ovarian response and ICSI cycle outcome. *Ir J Med Sci* 1971 -. 1. Mai 2018;187(2):409–15.
43. Schwarze JE, Canales J, Crosby J, Ortega-Hrepich C, Villa S, Pommer R. DHEA use to improve likelihood of IVF/ICSI success in patients with diminished ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod* [Internet]. 2018 [zitiert 23. April 2025]; Verfügbar unter: https://www.jbra.com.br/trab/pub/download_trabalho.php?fileSource=/var/www/vhosts/jbra.com.br/media/trab/arq_1332&fileName=14%20-%201362%20-%20DHEA%20use%20to%20improve%20likelihood%20of%20IVF.pdf&id_trabalho=527
44. Sun B, Wang F, Sun J, Yu W, Sun Y. Basal serum testosterone levels correlate with ovarian response but do not predict pregnancy outcome in non-PCOS women undergoing IVF. *J Assist Reprod Genet.* Juli 2014;31(7):829–35.
45. Das weibliche Hormonsystem - Gynäkologie und Geburtshilfe hoch2 professional - ClinicalKey Student [Internet]. [zitiert 20. November 2023]. Verfügbar unter: <https://www-1clinicalkey-1com-1mlyei9b002b6.han.medunigraz.at/student/content/book/3-s2.0-B978343721721000006X>
46. Antoniou-Tsigkos A, Zapanti E, Ghizzoni L, Mastorakos G. Adrenal Androgens. In: *Endotext* [Internet] [Internet]. MDText.com, Inc.; 2019 [zitiert 13. Dezember 2023]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK278929/>
47. Bremer AA, Miller WL. Chapter 13 - Regulation of Steroidogenesis. In: Ulloa-Aguirre A, Conn PM, Herausgeber. *Cellular Endocrinology in Health and Disease* [Internet]. Boston: Academic Press; 2014 [zitiert 13. Dezember 2023]. S. 207–27. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124081345000135>
48. Dušková M, Kolátorová L, Stárka L. Androgens in Women – Critical Evaluation of the Methods for Their Determination in Diagnostics of Endocrine Disorders. *Physiol Res.* 30. November 2018;S379–90.
49. Franks S. Androgen production and action in the ovary. *Curr Opin Endocr Metab Res.* Juni 2021;18:48–53.

50. Silbernagl S, Despopoulos A, Draguhn A, Herausgeber. Taschenatlas Physiologie [Internet]. 9. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018 [zitiert 16. Dezember 2023]. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/10.1055/b-006-149287>
51. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, Herausgeber. Physiologie [Internet]. 9. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019 [zitiert 4. Januar 2024]. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/10.1055/b-006-163285>
52. Astapova O, Minor BMN, Hammes SR. Physiological and Pathological Androgen Actions in the Ovary. *Endocrinology*. 1. Mai 2019;160(5):1166–74.
53. Sen A, Prizant H, Light A, Biswas A, Hayes E, Lee HJ, u. a. Androgens regulate ovarian follicular development by increasing follicle stimulating hormone receptor and *microRNA-125b* expression. *Proc Natl Acad Sci*. 25. Februar 2014;111(8):3008–13.
54. Walters KA. Role of androgens in normal and pathological ovarian function. *REPRODUCTION*. April 2015;149(4):R193–218.
55. Walters KA, Rodriguez Paris V, Aflatounian A, Handelsman DJ. Androgens and ovarian function: translation from basic discovery research to clinical impact. *J Endocrinol*. August 2019;242(2):R23–50.
56. Bianchi VE, Bresciani E, Meanti R, Rizzi L, Omeljaniuk RJ, Torsello A. The role of androgens in women's health and wellbeing. *Pharmacol Res*. September 2021;171:105758.
57. Bachmann GA. The hypoandrogenic woman: pathophysiologic overview. *Fertil Steril*. April 2002;77:72–6.
58. Van De Loo I, Harbeck B. Facharztwissen Endokrinologie und Diabetologie: Klinik, Diagnostik, Therapie [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020 [zitiert 24. April 2025]. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-662-58897-0>
59. Esposito D, Tivesten Å, Olivius C, Ragnarsson O, Johannsson G. Androgen deficiency in hypopituitary women: its consequences and management. *Rev Endocr Metab Disord*. Juni 2024;25(3):479–88.
60. Klinikleitfaden Gynäkologie, Geburtshilfe [Internet]. Elsevier; 2008 [zitiert 29. November 2023]. Verfügbar unter: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9783437222122X00358>
61. Teede H, Tay CT, Laven JSE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen T, u. a. International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome 2023 [Internet]. Monash University; 2023 [zitiert 14. April 2025]. S. 12551687 Bytes. Verfügbar unter: https://bridges.monash.edu/articles/online_resource/International_Evidence-based_Guideline_for_the_Assessment_and_Management_of_Polycystic_Ovary_Syndrome_2023/24003834/1

62. Ma L, Cao Y, Ma Y, Zhai J. Association between hyperandrogenism and adverse pregnancy outcomes in patients with different polycystic ovary syndrome phenotypes undergoing *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 3. August 2021;37(8):694–701.
63. Wang K, Bu Z, Ge X, Wang F, Zhang M, Guo Y. Hyperandrogenism increases late spontaneous miscarriage in polycystic ovary syndrome women due to cervical insufficiency? A propensity-score matching study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 28. Februar 2025;25(1):222.
64. Wang X, Tian P zhe, Zhao Y jun, Lu J, Dong C yue, Zhang C lian. The association between female age and pregnancy outcomes in patients receiving first elective single embryo transfer cycle: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 19. August 2024;14(1):19216.
65. Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, Ubaldi N, Ubaldi FM, Rienzi L. Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. *Front Endocrinol*. 29. Juni 2018;9:327.
66. Neves AR, Montoya-Botero P, Polyzos NP. The Role of Androgen Supplementation in Women With Diminished Ovarian Reserve: Time to Randomize, Not Meta-Analyze. *Front Endocrinol*. 17. Mai 2021;12:653857.
67. Gibson DA, Simitsidellis I, Kelepouri O, Critchley HOD, Saunders PTK. Dehydroepiandrosterone enhances decidualization in women of advanced reproductive age. *Fertil Steril*. April 2018;109(4):728-734.e2.
68. Qin Y, Zhao Z, Sun M, Geng L, Che L, Chen ZJ. Association of basal serum testosterone levels with ovarian response and *in vitro* fertilization outcome. *Reprod Biol Endocrinol*. Dezember 2011;9(1):9.
69. Huang L, Gao Y, Liang S, Jiang M. Administration of dehydroepiandrosterone improves endometrial thickness in women undergoing IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res*. 20. Februar 2025;18(1):35.
70. Chimote N, Nath N, Chimote N, Chimote B. Follicular fluid dehydroepiandrosterone sulfate is a credible marker of oocyte maturity and pregnancy outcome in conventional *in vitro* fertilization cycles. *J Hum Reprod Sci*. 2015;8(4):209.
71. Tartagni M, Cicinelli MV, Baldini D, Tartagni MV, Alrasheed H, DeSalvia MA, u. a. Dehydroepiandrosterone decreases the age-related decline of the *in vitro* fertilization outcome in women younger than 40 years old. *Reprod Biol Endocrinol*. Dezember 2015;13(1):18.