

Diplomarbeit

**Einfluss verschiedener Determinanten auf den Erfolg
von IVF-Behandlungen**

Eine retrospektive Analyse und Literaturübersicht

eingereicht von

Vanessa Graz

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
Schwerpunkt für gynäkologische Endokrinologie und
Fortpflanzungsmedizin**

unter der Anleitung von

Research Prof. Priv.-Doz. Dr.med. univ. Dr.scient.med. MSc. Martina **Kollmann**
Natascha **Berger** MSc. PhD.

Graz, 28. Januar 2026

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, 28. Januar 2026

Vanessa Graz eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich von Herzen bei meiner Familie bedanken, allen voran bei meinen Eltern. Durch ihre fortwährende finanzielle und emotionale Unterstützung haben sie mir nicht nur das Studium, sondern die Verwirklichung eines großen Lebensraums ermöglicht. Ohne sie wäre diese Ausbildung in dieser Form nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt Univ. FÄ Dr. med. univ. Sarah Feigl, die mir zu Beginn die Möglichkeit zur Bearbeitung dieses Themas eröffnet und damit den Grundstein für diese Arbeit gelegt hat – auch wenn sie inzwischen nicht mehr an der Klinik tätig ist. Ebenso danke ich meinen Betreuerinnen Research Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dr. scient. med. Martina Kollmann MSc. und Natascha Berger MSc. PhD, für fachliche Begleitung, die konstruktiven Rückmeldungen und die stets offene Tür für Fragen. Durch ihre Unterstützung konnte ich mein Wissen im Bereich der gynäkologischen Endokrinologie und Reproduktionsmedizin wesentlich vertiefen und meine Begeisterung für diese Fachrichtung weiter stärken.

Meinem Partner Alex danke ich für seine Geduld, seinen Rückhalt und dafür, dass er mir gerade in herausfordernden Phasen immer wieder neue Kraft gegeben und an mich geglaubt hat. Auch meine Freundinnen Annalina und Sophie haben mit gemeinsamen Lernphasen, Motivation und Beistand wesentlich dazu beigetragen, die Höhen und Tiefen des Studiums zu bewältigen.

Darüber hinaus gilt mein Dank meinen Freundinnen außerhalb der Medizin, insbesondere meiner Schwester Jacqueline und meiner besten Freundin Teresa, die mich seit meiner Kindheit begleiten und unterstützen. Ihre kontinuierliche Ermutigung war und ist für mich von unschätzbarem Wert.

Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung: Die Infertilität stellt ein weltweit bedeutsames Problem der reproduktiven Gesundheit dar und eröffnet mit effektiven Behandlungsperspektiven, wie der In-vitro-Fertilisation (IVF), neue therapeutische Möglichkeiten für Patient:innen mit unerfülltem Kinderwunsch. Trotz deutlicher Fortschritte in der Reproduktionsmedizin und einer stetig verbesserten Effizienz bleiben IVF-Behandlungen mit Belastungen, Risiken und einer nicht unerheblichen Rate an Therapieversagen verbunden. Nicht zuletzt deswegen, ist die Identifikation verlässlicher Prädiktoren für den Behandlungserfolg von zentraler Bedeutung.

Material und Methoden: Es wurde eine retrospektive Datenanalyse auf Basis eines bestehenden Datensatzes einer laufenden prospektiven Beobachtungsstudie durchgeführt. Ausgewertet wurden insgesamt 88 Follikelpunktionen von Patientinnen im Alter von 22 bis 43 Jahren, die im Zeitraum vom März 2023 bis März 2024 an der Kinderwunschambulanz der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am LKH-Univ. Klinikum Graz behandelt wurden.

Ergebnisse: Eine reduzierte klinische Schwangerschaftsrate zeigte sich vor allem im Zusammenhang mit höherem maternalen Alter (> 35 Jahren), implantationsrelevanten uterinen strukturellen Veränderungen und chronischen Endometritiden. Im Gegensatz dazu ließ sich für metabolische und endokrine Parameter, einschließlich Körperzusammensetzung, Lipidprofil, Adipokinen, Insulin/HOMA-IR und TSH – sowie Komorbiditäten und Nikotinkonsum kein nachweislicher Einfluss auf das Eintreten einer klinischen Schwangerschaft feststellen.

Schlussfolgerung: Der zukünftige Fortschritt auf diesem Gebiet erfordert größere, prospektive Kohorten mit standardisierter Datenerfassung und Lebendgeburt als primären Endpunkt. Multivariate Modelle und gezielte Subgruppenanalysen können zudem jene Konstellationen identifizieren, in denen metabolische oder endokrine Faktoren den IVF-Erfolg tatsächlich beeinflussen.

Abstract in English

Background: Infertility marks a significant global reproductive health issue and effective treatments such as in-vitro-fertilization (IVF), offering new therapeutic prospects for patients who are unable to conceive. Despite significant advances in reproductive medicine and steadily improving efficiency, IVF-treatments remain associated with burdens, risks, and a substantial rate of treatment failure. Not least for this reason, identifying reliable predictors of treatment success is of central importance.

Methods: A retrospective data analysis was performed based on an existing dataset from an ongoing prospective observational study. A total of 88 follicular punctures were evaluated in patients aged 22 to 43 who were treated at the fertility clinic of the University Department of Obstetrics and Gynecology at LKH Graz between March 2023 and March 2024.

Results: A reduced clinical pregnancy rate was observed primarily in connection with older maternal age (> 35 years), implantation-relevant uterine structural changes and chronic endometritis. In contrast, no demonstrable influence on the occurrence of clinical pregnancy was found for metabolic and endocrine parameters, including body composition, lipid profile, adipokines, insulin/HOMA-IR and TSH, as well as comorbidities and nicotine consumption.

Conclusion: Future progress in this field requires larger, prospective cohorts with standardized data collection and live birth as the primary endpoint. Multivariate models and targeted subgroup analyses can also identify those constellations in which metabolic or endocrine factors actually influence IVF-success.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	3
Zusammenfassung.....	4
Abstract in Englisch.....	5
Abkürzungsverzeichnis	9
Abbildungsverzeichnis.....	11
Tabellenverzeichnis.....	13
1 Einleitung	14
2 Theoretischer Hintergrund.....	16
2.1 <i>Fertilität und Infertilität</i>	16
2.1.1 Definition und Terminologie	16
2.1.2 Epidemiologie und Prävalenz	17
2.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren.....	18
2.1.4 Diagnostik	19
2.2 <i>Behandlungsoptionen bei Fertilitätsstörungen</i>	20
2.3 <i>In-vitro-Fertilisation (IVF)</i>	20
2.3.1 Indikationen für IVF	21
2.3.2 Ablauf des IVF-Zyklus	21
2.3.3 Risiken und Komplikation	22
2.3.4 Stellenwert der IVF im Behandlungsalgorithmus.....	23
2.4 <i>Determinanten des IVF-Erfolgs</i>	23
2.4.1 Einfluss des maternalen Alters auf das IVF-Outcome	24
2.4.2 Einfluss des paternalen Alters auf das IVF-Outcome.....	25
2.4.3 Lebensstil- und Umweltfaktoren als Prädiktoren des IVF-Erfolgs.....	25
2.4.3.1 Tabakkonsum	26
2.4.3.2 Ernährung und Genussmittel	27
2.4.3.3 Umweltbelastungen und endokrine Disruptoren	28
2.4.3.4 Psychische Belastung und Stressregulation.....	28
2.4.4 Diagnosen.....	29
2.4.4.1 Endometriose.....	29
2.4.4.2 Reduzierte ovarielle Reserve (DOR).....	30
2.4.4.3 Primäre Ovarialinsuffizienz (POI).....	31
2.4.4.4 Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS).....	32

2.4.4.5	Männlicher Faktor („Male factor infertility“)	33
2.4.4.6	Tubenfaktor (TFI)	34
2.4.4.7	Uterine strukturelle Anomalien	35
2.4.4.8	Chronische Endometritis (CE)	36
2.4.4.9	Unerklärte Infertilität („Unexplained infertility“)	37
2.4.4.10	Sonstige Diagnosen	38
2.4.5	Systemische Komorbiditäten	39
2.5	<i>Hormonelle und biochemische Marker in der Reproduktion</i>	40
2.5.1	Entzündungsmarker (z.B. C-reaktives Protein)	40
2.5.2	Lipidstoffwechsel und reproduktiver Outcome	41
2.5.3	Adipositas und Anthropometrische Parameter	42
2.5.4	Adipositas-assoziierte Hormone (Leptin, Adiponectin)	44
2.5.5	Einfluss der Schilddrüsenfunktion (TSH) auf reproduktive Outcomes	45
2.5.6	Insulin und Insulinresistenz (IR)	46
3	Material und Methodik	48
3.1	<i>Studiendesign</i>	48
3.2	<i>Teilnehmerauswahl / Einschlusskriterien</i>	48
3.3	<i>Ausschlusskriterien</i>	48
3.4	<i>Datenerhebungsmethoden</i>	49
3.5	<i>Ethisch-rechtliche Aspekte</i>	49
3.6	<i>Datenschutz & Datenmanagement</i>	49
3.7	<i>Datenbeschaffung und -aufbereitung</i>	50
3.8	<i>Erhobene Parameter</i>	50
3.9	<i>Statistische Analyse</i>	52
4	Patientinnenprofil: deskriptive Charakterisierung	53
4.1	<i>Studienpopulation</i>	53
4.2	<i>Komorbiditäten und Lebensstilfaktoren</i>	53
4.3	<i>Diagnoseverteilung im untersuchten IVF-Kollektiv</i>	54
4.4	<i>Art des Embryotransfers</i>	55
4.5	<i>Spezifische Parameter</i>	56
4.5.1	Lipidprofile	56
4.5.2	Entzündungsmarker	57
4.5.3	BMI und Körperfettanteil	58
4.5.4	Adipositas- assoziierte Hormone (Adiponectin, Leptin)	59
4.5.5	Insulinresistenz und Insulin	60
4.5.6	Schilddrüsenfunktion	61
5	Statistische Analysen und Korrelationen	62
5.1	<i>Einfluss des maternalen Alters auf die IVF-Erfolgsrate</i>	62

5.2	<i>Einfluss von Komorbiditäten bzw. Lebensstilfaktoren auf die IVF-Erfolgsrate</i>	62
5.3	<i>Einfluss spezifischer Diagnosen auf die IVF-Erfolgsrate</i>	64
5.4	<i>Einfluss des Embryotransfertyps auf die IVF-Erfolgsrate</i>	67
5.5	<i>Einfluss ausgewählter Blutparameter auf die IVF-Erfolgsrate</i>	67
5.5.1	Zusammenhang zwischen C-reaktivem Protein und IVF-Erfolg	67
5.5.2	Lipidparameter als Einflussfaktor auf die IVF-Erfolgsrate	68
5.6	<i>Einfluss von Körperkomposition und adipositasassoziierten Parametern auf den klinischen IVF-Erfolg</i> 70	
5.6.1	BMI und Körperfettanteil als Einflussgröße auf den IVF-Erfolg	70
5.6.2	Adipositas assoziierte Parameter als Einfluss auf den IVF-Erfolg	72
5.6.2.1	Adiponectin/Leptin-Ratio	72
5.6.2.2	HOMA-IR.....	72
5.7	<i>Zusammenhang zwischen Körperfettanteil und metabolischen Parametern</i>	73
6	Diskussion	74
6.1	<i>Analyse und Interpretation der Studienergebnisse</i>	74
6.2	<i>Zusammenfassung</i>	81
6.3	<i>Einschränkungen der Studie</i>	81
	Literaturverzeichnis	82

Abkürzungsverzeichnis

AFC	Antralfollikelzahl
AMA	advanced maternal age
AMH	Anti-Müller-Hormon
ART	Assistierte Reproduktionstechniken
BMI	Body-Mass-Index
BPA	Bisphenol A
CE	chronische Endometritis
CRP	C-reaktives Protein
CVD	Cardiovascular Disease
DOR	diminished ovarian reserve
ENDS	electronic nicotine delivery system
FET	Frozen Embryo Transfer
FFM	freie Fettmasse
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
ft4	freies Thyroxin
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
hCG	humanes Choriongonadotropin
HDL	High-Density Lipoprotein
HHO-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse
HOMA-IR	Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
HyCoSy	Hysterosalpingokontrastsonographie
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IR	Insulin resistance
IUI	Intrauterine Insemination
IVF	In-vitro-Fertilisation
LBM	Lean Body Mass
LBR	Lebendgeburtenrate
LDL	Low-Density Lipoprotein
LT4	Levothyroxin
OAT	Oligo-Asthenzoospermie
OHSS	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom

PCB.....	<i>Polychlorierte Biphenyle</i>
PFAS.....	<i>polyfluorierte Alkylsubstanzen</i>
PGT.....	<i>Preimplantation Genetic Testing</i>
PID.....	<i>pelvic inflammatory disease</i>
POI.....	<i>Primäre Ovarialinsuffizienz</i>
PRP.....	<i>Platelet Rich Plasma</i>
RPL.....	<i>recurrent pregnancy loss</i>
SCH.....	<i>subclinical hypothyroidism</i>
SD.....	<i>Standardabweichung</i>
SHG.....	<i>Sonohysterographie</i>
STI.....	<i>sexually transmitted infection</i>
TAI.....	<i>Thyroid Autoimmune Induced</i>
TFI.....	<i>tubal factor infertility</i>
TNF.....	<i>Tumornekrosefaktor</i>
TSH.....	<i>Thyroid-stimulating hormone</i>
VTE.....	<i>venöse Thromboembolie</i>
WHO.....	<i>Weltgesundheitsorganisation</i>

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Säulendiagramm der Altersverteilung der Studienpopulation, unterteilt in drei Risikogruppen</i>	53
<i>Abbildung 2: Balkendiagramm der Komorbiditäten und Kreisdiagramm des aktuellen Raucherstatus der Studienpopulation</i>	54
<i>Abbildung 3: Balkendiagramm der Verteilung der Infertilitätsursachen der Studienpopulation nach Ätiologie</i>	54
<i>Abbildung 4: Kreisdiagramm der Verteilung der Art des Embryotransfers (Frischtransfer vs. Kryotransfer) der Studienpopulation</i>	55
<i>Abbildung 5: Boxplot der Verteilung der Lipidparameter (Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyceride) der Studienpopulation</i>	57
<i>Abbildung 6: Darstellung der anthropometrischen Parameter der Studienpopulation unterteilt nach BMI, Körperfettanteil und fettfreie Masse der Studienpopulation</i>	58
<i>Abbildung 7: Säulendiagramm der Altersverteilung der Studienpopulation in den Alterskategorien < 35 und ≥ 35 Jahre, stratifiziert nach IVF-Outcome (positiv vs. negativ)</i>	62
<i>Abbildung 8: Säulendiagramme zur Darstellung ausgewählter Komorbiditäten und des aktuellen Raucherstatus der Studienpopulation, stratifiziert nach IVF-Outcome (positiv vs. negativ)</i>	63
<i>Abbildung 9: Säulendiagramme zur Darstellung ausgewählter Infertilitätsursachen der Studienpopulation mit signifikantem Unterschied im IVF-Outcome (positiv vs. negativ)</i> ..	64
<i>Abbildung 10: Säulendiagramme zur Darstellung weiterer Infertilitätsursachen der Studienpopulation ohne signifikanten Unterschied im IVF-Outcome (positiv vs. negativ)</i>	66
<i>Abbildung 11: Säulendiagramm zur Darstellung der Art des Embryotransfers (Frischtransfer vs. Kryotransfer) der Studienpopulation, stratifiziert nach IVF-Outcome (positiv vs. negativ)</i>	66
<i>Abbildung 12: Säulendiagramm zur Darstellung der hsCRP-Kategorien (erniedrigt vs erhöht) der Studienpopulation, stratifiziert nach IVF-Outcome (positiv vs. negativ)</i>	68
<i>Abbildung 13: Säulendiagramme zur Darstellung der Lipidparameter der Studienpopulation, kategorisiert nach klinisch relevanten Schwellenwerten und stratifiziert nach IVF-Outcome (positiv vs. negativ)</i>	69
<i>Abbildung 14: Säulendiagramme zur Darstellung des Body-Mass-Index und des Körperfettanteils der Studienpopulation, stratifiziert nach IVF-Outcome (positiv vs. negativ)</i>	70
<i>Abbildung 16: Säulendiagramm zur Darstellung des Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) der Studienpopulation, stratifiziert nach IVF-Outcome (positiv vs. negativ)</i>	72
<i>Abbildung 15: Säulendiagramm zur Darstellung der Adiponectin/Leptin-Ratio (A/L-Ratio) der Studienpopulation, stratifiziert nach IVF-Outcome (positiv vs. negativ)</i>	72

Abbildung 17: Streudiagramme zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem prozentuellen Körperfettanteil und Leptin, Insulin, sowie C-reaktivem Protein (CRP) in der Studienpopulation 73

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Anamnestische und behandlungsbezogene Basisparameter der Kohorte</i>	51
<i>Tabelle 2: Laborchemische und metabolisch-anthropometrische Parameter</i>	51
<i>Tabelle 3: Deskriptive Statistik der Serumlipidparameter der Studienpopulation</i>	56
<i>Tabelle 4: Verteilung der hsCRP-Risikokategorien der Studienpopulation</i>	57
<i>Tabelle 5: Deskriptive Statistik adipositasassoziierter Hormone (Leptin, Adiponectin und A/L-Ratio) der Studienpopulation</i>	59
<i>Tabelle 6: Einteilung der Adiponectin/Leptin-Ratio der Studienpopulation in unterschiedliche metabolische Risikokategorien</i>	60
<i>Tabelle 7: Deskriptive Statistik von Insulin und HOMA-IR der Studienpopulation</i>	60
<i>Tabelle 8: Einteilung der TSH-Werte der Studienpopulation in erniedrigt, normwertig und erhöht gemäß Referenzbereich</i>	61
<i>Tabelle 9: Mittelwertvergleich der Serumlipidparameter nach IVF-Outcome (positiv vs. negativ) unter Anwendung des t-Tests</i>	68
<i>Tabelle 10: Standardisierte Körperfettwerte (z-Score) nach IVF-Outcome (positiv vs. negativ) mit zweiseitigem p-Wert</i>	71

1 Einleitung

Ein unerfüllter Kinderwunsch ist medizinisch, wie gesellschaftlich ein Thema von hoher Tragweite und wird in der klinischen Praxis häufig unter dem Begriff der Infertilität geführt (1). Infertilität wird dabei als das Ausbleiben einer Schwangerschaft trotz regelmäßigen, ungeschützten Geschlechtsverkehrs über einen Zeitraum von zwölf Monaten definiert und als multifaktorielle Störung des Reproduktionssystems verstanden (2). Schätzungen zufolge sind bereits zwischen 8 und 12 Prozent der Paare im gebärfähigen Alter betroffen (1).

Die Genese erweist sich typischerweise als komplex und beruht auf einem vielschichtigen Zusammenspiel biologischer, umweltbedingter und lebensstilassoziierter Einflussgrößen, die Prozesse wie Gametenqualität, endometriale Rezeptivität und Implantation in unterschiedlichem Ausmaß beeinflussen können (1,3–5).

Mit der In-vitro-Fertilisation (IVF) und weiteren assistierten Reproduktionstechniken steht inzwischen ein wirkungsvolles Instrumentarium zur Verfügung, das Paaren mit bislang unerfülltem Kinderwunsch neue therapeutische Optionen eröffnet und die Behandlungsmöglichkeiten in der Reproduktionsmedizin wesentlich erweitert hat (6,7). Trotz kontinuierlicher technologischer Fortschritte und optimierter Stimulationsprotokolle bleiben die Erfolgsraten pro IVF-Zyklus begrenzt und liegen selbst in prognostisch günstigen Altersgruppen deutlich unter 50%, bei gleichzeitig erheblichem emotionalen und finanziellen Aufwand für die betroffenen Paare (7–9).

Angesichts dieser Diskrepanz zwischen hohem Aufwand und nach wie vor begrenztem Behandlungserfolg stellt sich die zentrale Frage, welche klinischen und laborchemischen Parameter den Erfolg einer IVF-Behandlung mitbestimmen und in welchem Ausmaß sie für die prognostische Einschätzung des reproduktiven Outcomes herangezogen werden können.

Ziel dieser Arbeit ist es, das Verständnis der Interaktion zwischen inflammatorischen Prozessen, metabolischen Regulationen und reproduktionsbiologischen Funktionen zu vertiefen und jene Determinanten zu identifizieren, die den Erfolg einer IVF-Behandlung maßgeblich beeinflussen. Dabei werden prospektiv erhobene klinische, metabolische,

endokrine und inflammatorische Parameter retrospektiv ausgewertet und die Ergebnisse im Kontext der bestehenden Literatur interpretiert.

Auf dieser Grundlage soll ein kohärentes Bild jener Determinanten des IVF-Erfolgs entstehen, das eine differenziertere Risikoabschätzung und eine individualisierte Beratung von Patientinnen in der Reproduktionsmedizin ermöglicht.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Fertilität und Infertilität

2.1.1 Definition und Terminologie

Der Begriff Fertilität beschreibt die grundsätzliche Fähigkeit eines Individuums oder eines Paares, eine Schwangerschaft herbeizuführen und erfolgreich auszutragen. Von normaler Fertilität wird ausgegangen, wenn es innerhalb eines Jahres bei regelmäßigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr zur Konzeption kommt. In der wissenschaftlichen Terminologie wird Fertilität als reproduktive Kapazität verstanden, die durch biologische Voraussetzungen, das Alter sowie verschiedene Umweltfaktoren bestimmt wird (6,7).

Der Begriff Unfruchtbarkeit wird in wissenschaftlichen Publikationen häufig sowohl für Infertilität als auch für Sterilität verwendet. Im deutschsprachigen klinischen Sprachgebrauch bezeichnet Infertilität das Ausbleiben einer Lebendgeburt, trotz eingetretener Konzeption, beispielsweise infolge wiederholter Frühaborte (6). Im internationalen Kontext wird Infertilität als das Ausbleiben einer klinischen Schwangerschaft nach zwölf Monaten regelmäßigen, ungeschützten Geschlechtsverkehr definiert (11).

Die Infertilität wird in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilt, abhängig davon, ob bereits eine Schwangerschaft stattgefunden hat. Von primärer Infertilität spricht man, wenn bei einer Person oder einem Paar bislang keine klinische Schwangerschaft erreicht wurde. Sekundäre Infertilität liegt hingegen vor, wenn bereits mindestens eine klinische Schwangerschaft eingetreten ist, aktuell jedoch keine weitere Konzeption möglich ist. Diese Klassifikation gilt gleichermaßen für Frauen als auch für Männer in Bezug auf ihre Beteiligung an der Herbeiführung einer Schwangerschaft. (11,12)

Sterilität hingegen bezeichnet die vollständige Unfähigkeit, eine Schwangerschaft zu erreichen (6).

Die Wahrscheinlichkeit einer Empfängnis pro Menstruationszyklus wird als Fekundabilität bezeichnet. Unter optimalen Bedingungen – regelmäßiger Geschlechtsverkehr, fehlender Kontrazeption und das Fehlen von Sterilitätsfaktoren – beträgt sie beim Menschen etwa 25%. Im Vergleich zu anderen Spezies entspricht dies einer relativ geringen reproduktiven Effizienz (6).

2.1.2 Epidemiologie und Prävalenz

Unfruchtbarkeit stellt ein weltweit relevantes Problem der reproduktiven Gesundheit dar und ist mit weitreichenden gesundheitlichen wie auch gesellschaftlichen Konsequenzen verbunden. Aktuelle epidemiologische Daten zeigen, dass weltweit etwa 1,8% der Männer und 3,7% der Frauen im reproduktiven Alter (15– 49 Jahre) von Infertilität betroffen sind. Dies entsprach im Jahr 2021 schätzungsweise rund 55 Millionen Männer und 110 Millionen Frauen (13). Die Prävalenz variiert regional deutlich. Am höchsten ist sie in Regionen mit mittlerem soziodemographischem Index insbesondere in Ost- und Südasien sowie in Osteuropa. Die höchsten Infertilitätsraten wurden bei Frauen im Alter ab 35 Jahren beobachtet. In den letzten Jahrzehnten zeigte sich zudem ein besonders deutlicher Anstieg in Ländern mit mittlerem und hohem sozioökonomischem Status (13,14).

Langzeitdaten belegen, dass die Infertilität seit 1990 kontinuierlich zunimmt. Die altersstandardisierten Prävalenzrate steigt durchschnittlich pro Jahr um 0,5% bei Männern und um 0,7% bei Frauen (13). Als Ursachen gelten das allgemeine Bevölkerungswachstum, eine spätere Familienplanung, veränderte Lebensstile mit zunehmendem Übergewicht sowie Infektionen und Umweltbelastungen (15–17).

Prognosen zufolge wird die globale Infertilitätsrate bis 2040 und darüber hinaus weiter ansteigen. Die ASPR wird insbesondere bei Männern stärker zunehmen als bei Frauen (13). Zugleich wird eine Verschiebung der höchsten Prävalenz in Länder mit mittlerem SDI erwartet, ebenso wie eine Zunahme der sekundären Infertilität (13,14,17).

Diese Entwicklung verdeutlicht, dass Unfruchtbarkeit eine wesentliche Herausforderung der öffentlichen Gesundheit darstellt. Sie erfordert langfristige Aufmerksamkeit sowie intensive Forschungsanstrengungen (14). Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, insbesondere in Ländern mit steigendem Infertilitätsrisiko wirksame Strategien zur Prävention, Versorgung und Verbesserung des Zugangs zu reproduktionsmedizinischen Maßnahmen zu entwickeln (15,17).

2.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Pathogenese der Infertilität ist multifaktoriell bedingt. Bei etwa 85% der betroffenen Paare lässt sich eine spezifische Ursache identifizieren. Zu den häufigsten zählen ovulatorische Dysfunktionen, männliche Faktoren (z.B. Störungen der Spermatogenese) sowie tubare Pathologien. Rund 15% der infertilen Paare bleiben ohne nachweisbare, objektiv fassbare Ursache, sodass von „unexplained infertility“ gesprochen wird (18).

Bei Frauen stehen insbesondere ovulatorische Dysfunktionen, wie das polyzystische Ovarialsyndrom, die funktionelle hypothalamische Amenorrhö oder die vorzeitige Ovarialinsuffizienz im Vordergrund. Tubare Pathologien, häufig infolge entzündlicher Erkrankungen (z.B. Chlamydieninfektionen), stellen eine weitere zentrale Ursache dar. Uterine Faktoren, darunter Endometriose, Myome und Endometriumpolypen, können die Fertilität ebenfalls beeinträchtigen (1,19).

Die Ätiologie männlicher Subfertilität ist meist mit Störungen der Spermatogenese assoziiert. Diese können angeboren (z. B. Klinefelter-Syndrom, Y-Chromosomen-Mikrodeletionen), erworben oder idiopathisch auftreten. (20).

Zu den relevanten Risikofaktoren gehören vor allem das fortgeschrittene Alter der Frau, da die weibliche Fekundität mit dem 32. Lebensjahr allmählich und ab dem 37. Lebensjahr deutlich rascher abnimmt (21). Darüber hinaus wird das väterliche Alter zunehmend als unabhängiger Einflussfaktor auf die Fertilität berücksichtigt. Aktuelle prospektive Kohortenstudien zeigen eine verminderte Fekundität bei Männern unter 25 Jahren sowie ein signifikant erhöhtes Fehlgeburtsrisiko bei Männern über 40 Jahren (22).

Neben dem elterlichen Alter beeinflussen auch Lebensstil- und krankheitsassoziierte Faktoren die Fertilität. Hierzu zählen insbesondere Adipositas, Nikotin, Alkohol- und Drogenkonsum, endokrine Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen), Endometriose sowie entzündliche Erkrankungen und Infektionen im kleinen Becken. Vergleichbare Einflussfaktoren finden sich auch auf männlicher Seite, wobei zusätzlich genetische Faktoren bei beiden Geschlechtern eine relevante Rolle spielen (1,23,24).

Im Rahmen der Evaluation der Unfruchtbarkeit ist in der Regel eine umfassende und vollständige Untersuchung beider Partner erforderlich, da häufig kombinierte Ursachen vorliegen (19).

2.1.4 Diagnostik

Das Ausbleiben einer Schwangerschaft nach zwölf Monaten regelmäßigen, ungeschützten Geschlechtsverkehrs gilt als Indikator für eine weiterführende Infertilitätsdiagnostik. Bei Frauen über 35 Jahren wird gemäß Leitlinien bereits nach sechs Monaten eine Abklärung empfohlen, während sie bei über 40-Jährigen unmittelbar erfolgen sollte. Unabhängig vom Alter ist eine frühzeitige Diagnostik angezeigt, wenn Risikofaktoren wie Oligo- oder Amenorrhoe, Uterus- oder Tubenerkrankungen oder andere reproduktionsrelevante Störungen vorliegen (18).

Die Diagnostik der Infertilität erfolgt leitliniengerecht im Rahmen einer strukturierten Basisdiagnostik, orientiert an den Empfehlungen der AWMF-Leitlinie sowie ergänzend an der wissenschaftlichen Literatur. Diese umfasst zunächst die Erhebung einer ausführlichen medizinischen, reproduktiven und familiären Anamnese beider Partner sowie einer gezielten klinischen Untersuchung (25–27).

Bei Frauen liegt der Schwerpunkt auf der anamnestischen Beurteilung der ovulatorischen Funktion (Zyklusanamnese, ggf. Hormonstatus), der sonographischen Evaluation der uterinen Anatomie sowie der Abklärung der tubaren Durchgängigkeit mittels Hysterosalpingographie oder Hysterosalpingo-Kontrastsonographie. Die Bestimmung der ovariellen Reserve (AFC, AMH, FSH) kann ergänzend zur prognostischen Einschätzung und Therapieplanung herangezogen werden, ist jedoch nicht Bestandteil der routinemäßigen ätiologischen Abklärung einer Infertilität (25,26,28).

Weiterführende interventionelle oder spezialisierte Untersuchungen, wie eine diagnostische Laparoskopie, genetische Analysen oder hämostaseologische Abklärungen, sollten gemäß Leitlinien bei entsprechender klinischer Indikation und nicht standardgemäß erfolgen (25,26).

Bei männlichen Partnern, die in 40- 50% der Fälle an der Entstehung der Infertilität beteiligt sind, liegt der diagnostische Schwerpunkt neben der Anamnese zunächst auf der Beurteilung der Samenqualität mittels SpermioGRAMMS und der Evaluation von relevanten Hormonparametern (26,28).

Idealerweise werden beide Partner von Beginn an in die Evaluation einbezogen, um eine ganzheitliche Beurteilung der potenziellen Ursachen zu gewährleisten. Nach Empfehlungen den AWMF-Leitlinien sollte die fertilitätsdiagnostische Abklärung strukturiert und stufenweise erfolgen, mit initialem Fokus auf häufige Ursachen unter gleichzeitiger Berücksichtigung der individuellen Situation des Paares (26).

2.2 Behandlungsoptionen bei Fertilitätsstörungen

Die Behandlung von Fertilitätsstörungen umfasst ein breites Spektrum evidenzbasierter Optionen, in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Ursache.

Finden sich nach Sterilitätsabklärung keine pathologischen Befunde, etwa bei nachgewiesener Ovulation, erhaltener Tubendurchgängigkeit und unauffälligem Spermogramm, können konservative Maßnahmen zur Zyklusoptimierung erfolgen. Hierzu zählen serielle sonographische Untersuchungen, Hormonanalysen und Ovulationsmonitoring (26).

Operative Maßnahmen sind ggf. bei strukturellen Veränderungen, wie fertilitätskompromittierenden Myomen oder Endometriumpolypen, indiziert (6). Die International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) empfiehlt, ausschließlich symptomatische und fertilitätsrelevante Läsionen unter Anwendung fertilitätserhaltender Techniken zu entfernen (29).

Bei ovulatorischen Dysfunktionen kann eine hormonelle Stimulation, meist mit Clomifen oder Letrozol, zur Induktion der Follikelreifung und Ovulation eingesetzt werden (6,19).

Im Falle milder männlicher Subfertilität stellt die Intrauterine Insemination (IUI) eine etablierte Behandlungsoption dar. Besteht darüber hinaus ein weiterführender Behandlungsbedarf kommen assistierte reproduktionsmedizinische Techniken (ART) wie die In-Vitro-Fertilisation (IVF) oder die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) zum Einsatz. Die Wahl des Verfahrens richtet sich nach medizinischer Indikationsstellung und kann sowohl bei weiblicher als auch bei männlicher Subfertilität angewendet werden (6).

2.3 In-vitro-Fertilisation (IVF)

Seit der ersten erfolgreichen Geburt nach IVF im Jahr 1978 hat die Zahl der weltweit durchgeführten IVF-Zyklen kontinuierlich und eindrucksvoll zugenommen (30,31). Durch stetige Weiterentwicklungen und technologische Verbesserungen gilt die IVF heute als die effektivste und am besten belegte Behandlungsoptionen bei unterschiedlichen Formen der Infertilität (32).

2.3.1 Indikationen für IVF

Die IVF findet heutzutage bei einer Vielzahl von Indikationen Anwendung. Ursprünglich wurde sie als effektive Behandlungsmethode für Frauen mit schwerer tubarer Pathologie beschrieben. Durch verbesserte Techniken und gesteigerte Effizienz hat sich das Indikationsspektrum jedoch erheblich erweitert. Zu den wichtigsten Indikationen zählen laut aktueller medizinischer Literatur neben tubaren Pathologien, eine ausgeprägte männliche Subfertilität (z.B.: Oligozoospermie, Azoospermie), fortgeschrittene Endometriose, ovulatorische Dysfunktionen, insbesondere das polyzystische Ovarsyndrom bei ausbleibender Schwangerschaft trotz adäquater Low-Dose-Stimulation, sowie eine verminderte ovarielle Reserve. Auch bei ungeklärter Infertilität, insbesondere nach frustrierten Vorbehandlungen mit intrauteriner Insemination oder Ovulationsinduktion, stellt die IVF eine effektive Behandlungsoption dar (33). Darüber hinaus ist die IVF bei Paaren mit genetischer Risikokonstellation indiziert, wenn eine Präimplantationsdiagnostik (PGT) zur Vermeidung monogener Erkrankungen erforderlich ist (2,33). Im Rahmen onkologischer Therapien mit gonadotoxischem Risiko gehören fertilitätserhaltende Maßnahmen wie die Kryokonservierung von Oozyten oder Embryonen ebenfalls zu den etablierten Indikationen (33).

Neben den klassischen medizinischen Indikationen weist die American Society for Reproductive Medicine darauf hin, dass reproduktionsmedizinische Verfahren, auch bei gleichgeschlechtlichen Paaren, Single-Frauen und Transgender-Personen als Behandlungsoption eingesetzt werden können, sofern ein Kinderwunsch besteht (30).

2.3.2 Ablauf des IVF-Zyklus

Die IVF stellt einen technisch komplexen, mehrstufigen Prozess dar, bei dem die Befruchtung der Oozyten *in vitro*, also außerhalb des Körpers durchgeführt wird (34).

Zu Beginn erfolgt eine ovarielle Stimulation durch exogene Gonadotropine in Kombination mit GnRH-Antagonisten (seltener Agonisten), um einen endogenen LH-Anstieg zu unterdrücken. Während der Stimulationsphase wird die Follikelentwicklung engmaschig mittels transvaginaler Sonographie und Hormonanalysen überwacht, um den optimalen Zeitpunkt für die Entnahme zu bestimmen. Nach etwa 10 Tagen wird die finale Oozytenreifung durch die Gabe von hCG oder einem GnRH-Agonisten ausgelöst (30,31).

Die Gewinnung der Oozyten erfolgt unmittelbar vor der Ovulation mittels transvaginaler ultraschallgestützter Aspiration. Im Labor werden die Oozyten anschließend entweder mit aufbereiteten Spermien koinkubiert (klassische IVF) oder es wird ein einzelnes Spermium

direkt in die Oozyte injiziert (ICSI), insbesondere bei ausgeprägter männlicher Subfertilität (2,30,31).

Die befruchteten Oozyten werden unter optimalen Bedingungen bis zu 7 Tagen kultiviert, bis die Embryonen das Blastozystenstadium erreicht haben. In diesem Stadium kann ergänzend eine Präimplantationsdiagnostik erfolgen, beispielsweise zur Identifikation chromosomaler Auffälligkeiten. Der Nutzen und die Indikationsstellung dieser Methode sind derzeit weiterhin Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen (2,30,35).

Nach der Kultivierung erfolgt der Embryotransfer entweder unmittelbar als sogenannter „Frischtransfer“ oder zu einem späteren Zeitpunkt nach Kryokonservierung, um die uterinen Bedingungen zu optimieren (30,31). Eine multizentrische, randomisierte Studie an ovulatorischen Frauen zeigte keinen Unterschied zwischen einem elektiven Kryo-Embryotransfer (FET) und einem Frischtransfer hinsichtlich klinischer Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate. Der FET war jedoch in Bezug auf die Sicherheit überlegen, mit einem geringeren Risiko für das ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS) und wies insbesondere bei Patientinnen mit Polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) Vorteile auf (36). Bei Patientinnen mit ungünstiger Prognose (z.B. niedrige ovarielle Reserve, geringe Oozytenzahl) für IVF, waren die Lebendgeburtenraten nach Frischtransfer höher und scheinen somit der Freeze-all-Strategie überlegen zu sein (37).

2.3.3 Risiken und Komplikation

Das OHSS stellt eine potenziell schwerwiegende Komplikation dar, die infolge sehr hoher Estradiolspiegel auftreten kann. Klinisch manifestiert sich das OHSS durch ovarielle Schwellung, Schmerzen, sowie hämodynamische Flüssigkeitsverschiebungen. In seltenen Fällen kann es auch mit thromboembolischen Ereignissen einhergehen. Mit einer Inzidenz von unter 5% aller Behandlungszyklen ist das OHSS relativ selten, wobei das Risiko durch Anpassung der Stimulationsprotokolle, einschließlich Dosismodifikation, Zyklusabbruch mit anschließendem Neustart sowie Verzicht auf einen Frischtransfer bei sehr hohen Estradiolwerten deutlich reduziert werden kann (30,31).

In den frühen Jahren der IVF war die Rate an Mehrlingsschwangerschaften infolge des gleichzeitigen Transfers mehrerer Embryonen deutlich erhöht. Durch die verbesserte Embryokultur und hohen Erfolgsraten des Einzel-Embryotransfers konnte dieses Risiko jedoch erheblich reduziert werden und liegt aktuell bei etwa 4% (30). Mehrlingsschwangerschaften sind im Vergleich zu Einlingsschwangerschaften mit einem

nahezu zehnfach erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit und vermindertem Geburtsgewicht verbunden (38).

Langfristige Auswirkungen auf die mütterliche Gesundheit, etwa ein erhöhtes Krebsrisiko, sind laut aktueller Datenlage nicht nachweisbar (31,39,40).

Prozedurale Komplikationen im Rahmen der Eizellentnahme treten insgesamt selten auf (1 pro 1000 Eingriffe) und umfassen in der Regel Blutungen oder Verletzungen benachbarter Organe (30).

Schwerwiegende individuelle Komplikationen im Rahmen der IVF sind insgesamt selten, sollten von der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt jedoch stets berücksichtigt werden (39).

2.3.4 Stellenwert der IVF im Behandlungsalgorithmus

Im therapeutischen Algorithmus wird eine direkte IVF insbesondere bei ausgeprägter männlicher Subfertilität, unbehandelter bilateraler Tubenpathologie oder bei Frauen ab einem Alter von 38 bis 40 Jahren mit unerfülltem Kinderwunsch empfohlen (2). Randomisierte Studien belegen eine höhere Lebendgeburtenrate sowie eine verkürzte Zeit bis zur Schwangerschaft bei sofortiger IVF-Behandlung von Frauen ab einem Alter von ≥ 38 Jahren im Vergleich zu einer stufenweisen Behandlung durch Ovulationsstimulation und intrauteriner Insemination (IUI) (2).

Für Paare und jüngere Frauen (< 38 Jahre) mit ungeklärter Infertilität, milder männlicher Subfertilität oder Endometriose wird hingegen zunächst eine Ovulationsstimulation in Kombination mit IUI über 3-4 Zyklen als Erstlinientherapie empfohlen. Erweist sich diese Therapie als nicht erfolgreich, sollte im weiteren Verlauf eine IVF in den Behandlungsalgorithmus integriert werden, anstelle einer Fortführung von Gonadotropin-basierte IUI-Zyklen (2,32).

Die Indikationsstellung sowie Wirksamkeit der IVF hängen stark von individuellen Faktoren wie Alter und Diagnose ab und sollte selektiv berücksichtigt werden. Eine präzise Diagnostik und eine gemeinsame, partizipative Entscheidungsfindung tragen wesentlich dazu bei, die Fertilitätsziele der Patientinnen und Patienten bestmöglich zu erreichen (2,41).

2.4 Determinanten des IVF-Erfolgs

Die weltweit zunehmende Anwendung der IVF unterstreicht die Notwendigkeit, jene Faktoren zu identifizieren, die den Behandlungserfolg maßgeblich beeinflussen, um eine

realistische Einschätzung der Erfolgsaussichten zu ermöglichen. Der Erfolg einer IVF wird durch eine Vielzahl biologischer, klinischer und lebensstilbedingter Einflussgrößen bestimmt, die in der aktuellen Literatur als Determinanten des IVF-Ergebnisses beschrieben werden (42).

2.4.1 Einfluss des maternalen Alters auf das IVF-Outcome

In den vergangenen Jahrzehnten hat sich in Europa ein Trend, mit Verschiebung der Familienplanung in die späte reproduktive Phase, abgezeichnet (6). Diese Verzögerung des Kinderwunsches führt zu einer Zunahme von Fertilitätsbehandlungen und verstärkt die klinische Relevanz altersbedingter Fertilitätsfaktoren (43).

Die optimale Fertilität der Frau liegt im dritten Lebensjahrzehnt, wobei die höchste Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Konzeption zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr besteht. Ab dem 30. Lebensjahr nimmt sowohl die ovarielle Reserve als auch die Qualität der Oozyten kontinuierlich ab, dieser Rückgang beschleunigt sich mit dem 35. Lebensjahr (advanced maternal age, AMA; > 35 Jahre) deutlich. Die altersbedingte Abnahme der Follikelzahl und der oozytären Qualität ist charakterisiert durch eine fortschreitende Follikelatresie und einer zunehmenden Häufigkeit chromosomaler Fehlverteilungen (Aneuploidien), was die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Implantation und Lebendgeburt deutlich verringert (6,43). Aneuploidien gelten als wesentlicher limitierender Faktor für den Erfolg eines IVF-Zyklus. Metaanalysen und Kohortenstudien zeigen jedoch, dass ein Anstieg des mütterlichen Alters selbst nach dem Transfer genetisch unauffälliger (euploider) Embryonen mit einer Verringerung der andauernden Schwangerschaftsrate (ongoing pregnancy rate, OPR) und der Lebendgeburtenrate (live birth rate, LBR) einhergeht (44). Diese Beobachtung legt nahe, dass neben der ovariellen Alterung auch reproduktive Alterungsprozesse des endometrialen und uterinen Milieus eine zunehmende Rolle für den Behandlungserfolg spielen und verstärkt in den Fokus der Forschung gerückt sind (44,45).

Die klinische Relevanz dieser altersspezifischen Veränderungen unterstreicht, dass das Alter der Patientin als zentraler Prädiktor für den Erfolg eines einzelnen IVF-Zyklus als auch für die Prognose nachfolgende Behandlungszyklen darstellt (42).

Aktuelle Daten verzeichnen einen deutlichen altersabhängigen Rückgang der LBR von rund 43% bei Frauen unter 35 Jahren auf etwa 3% bei Frauen über 42 Jahren (7). Dieser Rückgang folgt einer nichtlinearen Beziehung, die sich insbesondere nach dem 34. Lebensjahr deutlich beschleunigt (42,46).

2.4.2 Einfluss des paternalen Alters auf das IVF-Outcome

Neben dem seit Langem etablierten Haupteinflussfaktor des maternalen Alters rückt zunehmend auch das paternale Alter in den Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen. Aktuelle Evidenz zeigt, dass eine verzögerte Vaterschaft einen eigenständigen und klinisch relevanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Konzeption ausübt. Mit zunehmendem väterlichem Alter kommt es zu einer qualitativen und quantitativen Verschlechterung der Samenparameter, begleitet von einer Zunahme von DNA-Schäden, insbesondere einer erhöhten DNA-Fragmentierung.

Pathophysiologisch werden vor allem DNA-Schäden durch oxidativen Stress, eine gestörte Apoptose sowie Abweichungen physiologischer Rekombinationsprozesse mit konsekutiver DNA-Fragmentierung beschrieben. Diese altersassoziierten Veränderungen sind mit einer reduzierteren Fertilität, einer beeinträchtigten Embryonalentwicklung sowie einem erhöhten Risiko für de-novo-Genmutationen und Fehlgeburten assoziiert. Darüber hinaus wird eine gesteigerte Prävalenz bestimmter Erkrankungen (z.B. Autismus, Schizophrenie) bei Nachkommen beschrieben (47).

Bei IVF-Behandlungen scheint die Kombination von maternalem und paternalem Alter einen relevanten Einfluss auf die Lebendgeburtenrate zu haben. Ein väterliches Alter von ≥ 40 Jahren geht insbesondere bei Frauen im Alter von 35 bis 39 Jahren mit einer reduzierten Lebendgeburtenrate einher. In dieser Konstellation sinkt die Lebendgeburtenrate im Vergleich zu jüngeren Frauen (<35 Jahre; 27%) auf etwa 19-23% (48).

Diese Beobachtungen lassen sich durch die konventionelle Spermaanlyse nur unzureichend abbilden. Trotz ihrer Etablierung in der Routinediagnostik weist sie lediglich eine eingeschränkte prognostische Aussagekraft auf. Ergänzende Ansätze wie die Analyse der Spermien-DNA-Fragmentation gewinnen daher an Bedeutung (47).

2.4.3 Lebensstil- und Umweltfaktoren als Prädiktoren des IVF-Erfolgs

Lebensstilfaktoren wie Tabak- und Alkoholkonsum sowie spezifische Ernährungsgewohnheiten haben einen wesentlichen Einfluss auf das allgemeine Wohlbefinden, den Gesundheitszustand und können die Prädisposition für chronische Erkrankungen mitbestimmen. Im Bereich der Reproduktionsmedizin zeigen sich zudem deutliche Zusammenhänge zwischen diesen lebensstilbedingten Einflüssen, der Fertilität und dem Outcome von IVF-Behandlungen (47).

2.4.3.1 Tabakkonsum

Ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und dem Erfolg assistierter Reproduktionstechniken (ART) ist gut belegt. Dabei reduziert Rauchen nachweislich die ovarielle Reserve, beeinträchtigt die Oozytenqualität und senkt die Erfolgsraten von IVF-Behandlungen, wobei die negativen Effekte eine ausgeprägte Dosisabhängigkeit zeigen. Im Vergleich benötigen Raucherinnen nahezu doppelt so viele IVF-Zyklen als Nichtraucherinnen, um eine Schwangerschaft zu erreichen. Mechanistische Untersuchungen identifizieren im Tabakrauch enthaltene Toxine, insbesondere Cadmium und Cotinin, die im Follikelfluid nachweisbar sind, als mögliche Ursache der verminderten Eizellqualität durch Induktion von oxidativem Stress. Selbst bei Frauen, die passivem Tabakrauch im häuslichen Umfeld ausgesetzt sind, konnten geringe Konzentrationen dieser Substanzen nachgewiesen werden (49,50).

Vergleichbare pathophysiologische Mechanismen wurden auch im Zusammenhang mit der männlichen Fertilität beschrieben. Zigarettenrauchexposition ist mit einer signifikanten Reduktion der Spermienkonzentration, der Gesamtmotilität sowie der Anzahl vitaler Spermien assoziiert und geht zugleich mit einer erhöhten Spermien-DNA-Fragmentation einher. Als möglicher zugrunde liegender Mechanismus wird unter anderem eine hormonelle Dysregulation reproduktionsrelevanter Hormone (FSH, LH und Prolaktin), diskutiert (51,52).

Obwohl die negativen Effekte bei aktiv rauchenden Paaren stärker ausgeprägt sind und die Auswirkungen passiver Exposition geringer erscheinen, besteht auch hier ein relevantes Risiko durch die Inhalation von Tabakrauch (49,50).

Eine epidemiologische Studie zeigte zudem den Zusammenhang zwischen mütterlichem Tabakkonsum und einer verminderten Spermienkonzentration der männlichen Nachkommen. Der Konsum von mehr als zehn Zigaretten täglich war mit einer 48% geringeren Spermienanzahl im Erwachsenenalter assoziiert. Diese Effekte subsumieren sich mit der reduzierten Fertilität und den negativen Auswirkungen in der Frühschwangerschaft zu einer erhöhten reproduktiven Gesamtbelastung durch Tabakkonsum (50).

Vor diesem Hintergrund gewinnt nicht nur das Ausmaß, sondern auch die Form der Nikotinexposition zunehmend an Bedeutung. Neben dem klassischen Zigarettenkonsum haben sich alternative Konsumformen, wie E-Zigaretten und Wasserpfeifen zunehmend etabliert (53). Die Datenlage hierzu ist heterogen. Während einige Studien auf potenziell schädliche Auswirkungen dieser Produkte auf die reproduktive Funktion hinweisen,

konnten andere Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede in den klinischen Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten zwischen Raucherinnen und Nichtraucherinnen feststellen (53,54). Mangels belastbarer wissenschaftlicher Evidenz zur Sicherheit von ENDS (electronic nicotine delivery system) wird die Vermeidung jeglicher Form des Tabakkonsums empfohlen. (50).

2.4.3.2 Ernährung und Genussmittel

Ein gesunder Lebensstil und eine ausgewogene Ernährung sind nicht nur entscheidend für die Erhaltung der allgemeinen Gesundheit, sondern auch im Hinblick auf ihre Bedeutung für die reproduktive Funktion relevant, wobei die derzeit verfügbare Evidenz zu spezifischen diätetischen Interventionen im Zusammenhang mit der IVF-Erfolgsrate als uneinheitlich zu bewerten ist (55). Einzelne Studien zeigen jedoch, dass eine mediterrane Diät oder eine profertilitätsfördernde Ernährung, die mit erhöhtem Verzehr von Gemüse, Obst, Vollkornprodukten, mehrfach ungesättigten Omega-3 Fettsäuren einhergeht, mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für klinische Schwangerschaft und Lebendgeburt nach ART korreliert (55,56). Zudem zeigte eine aktuelle metabolische Studie in Serum und Follikelflüssigkeit, dass der positive Einfluss einer profertilitätsfördernden Diät auf IVF-Endpunkte über Veränderungen zentraler Stoffwechselwege vermittelt wird. Der Effekt könnte durch Veränderungen im Vitamin-D3- und Vitamin-B6-Stoffwechsel, in der Gallensäurebiosynthese innerhalb des Follikelfluids, sowie im Tryptophanstoffwechsel des Serums erklärt werden. Diese biologischen Mechanismen könnten künftig dazu beitragen, die sogenannte „Pro-Fertility-Diät“ gezielter anzupassen und damit IVF-Behandlungen weiter zu optimieren (57).

Der Konsum bestimmter Genussmittel, wie Alkohol oder koffeinhaltiger Getränke, wird ebenfalls als potenzieller Einflussfaktor auf die Fertilität diskutiert. Ein moderater Koffeinkonsum von ein bis zwei Tassen pro Tag zeigt keine negativen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit, während ein höherer Konsum mit einem möglichen Anstieg des Risikos für Fertilitätsstörungen in Verbindung gebracht wird (55). Studien zeigen eine dosisabhängige negative Korrelation mit den Behandlungsergebnissen von IVF- und ICSI-Zyklen bei einem Konsum von mehr als 84 g Alkohol pro Woche (55,58). Zudem wurden bei Männern mit chronischer Alkoholabhängigkeit deutliche Veränderungen der Ejakulatparameter beschrieben, darunter eine verringerte Spermienkonzentration und -motilität. Auch bei hohem männlichem Alkoholkonsum wurde in einer Umfragestudie eine verlängerte Zeit bis zur Schwangerschaft beobachtet (55).

2.4.3.3 Umweltbelastungen und endokrine Disruptoren

Die Exposition gegenüber verschiedenen Umweltchemikalien in Lebensmitteln, Wasser, Luft und Konsumprodukten und deren potenzieller Zusammenhang mit einer verminderten Fertilität bei Frauen und Männern wird in einer zunehmenden Zahl wissenschaftlicher Forschungsarbeiten thematisiert (55). Die höhere Exposition zu Luftschadstoffen (PM 2.5, PM10, NO₂, SO₂, CO) stellt weltweit ein zunehmendes Problem dar. Insbesondere in Gebieten Europas, der Vereinigten Staaten von Amerika und China wurde die verstärkte Schadstoffexposition über die Atemluft mit reduzierten Fertilitätsraten assoziiert. Paare in Nähe zu hoch frequentierten Straßen zeigen zusätzlich ein höheres Risiko für Infertilität, sowie verlängerte Zeit bis zur Empfängnis (55,59). Insbesondere die Exposition in den drei Monaten vor Behandlungsbeginn (vor der Eizellentnahme und während der ovariellen Stimulation) stellt das empfindlichste Fenster gegenüber äußeren Disruptoren dar (59). Insgesamt bleibt der negative Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung mit ihren meteorologischen Aspekten und ihr Effekt auf die Fertilität bei Paaren dennoch unklar, und Bedarf weiterer Forschung (55,60).

Endokrine Disruptoren, eine Gruppe von exogenen Substanzen, mit der Eigenschaft potenzielle Gesundheitsschäden, durch Veränderung des hormonellen, homöostatischen Systems eines Organismus hervorzurufen, darunter Chemikalien wie beispielsweise Bisphenol A (BPA), Phtalate, Polychlorierte Biphenyle (PCB), sowie per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen (PFAS), werden ebenfalls als besorgniserregend eingestuft. Obwohl die Datenlage zu den Auswirkungen auf die Reproduktion und Gesundheit noch nicht abschließend ist und teils widersprüchliche Ergebnisse vorliegen, wird in der Literatur auf die potenzielle Relevanz einer Exposition gegenüber diesen Chemikalien hingewiesen, etwa über Lebensmittel, Körperpflegeprodukte oder Wasser (55).

2.4.3.4 Psychische Belastung und Stressregulation

Infertilität und deren Behandlung, insbesondere im Rahmen von IVF, verursachen häufig psychosozialen und finanziellen Stress (8,9).

Psychosoziale Interventionen, wie kognitive Verhaltenstherapie oder Entspannungstechniken (z.B. Progressive Muskelrelaxation), können zusätzlich zur Reduktion von Stressmarkern beitragen und stressbedingte Einflüsse auf den Behandlungserfolg bei assistierten Reproduktionstechniken mindern (61).

Da die Prävalenz von Stress, Angst und Depression bei IVF-Patientinnen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich höher ist, erscheint eine Beurteilung psychischer

Belastungen sowie möglicher Dysregulationen der Stresshormonachsen bei Patienten mit Infertilität erforderlich (62,63).

2.4.4 Diagnosen

Die häufigsten Diagnosen, die mit dem Erfolg einer IVF assoziiert sind, umfassen Endometriose, Tubenfaktor, ovulatorische Dysfunktion (einschließlich PCOS), männlicher Faktor, verminderte ovarielle Reserve, ungeklärte Infertilität und strukturelle Uterusanomalien. Einerseits sind diese Diagnosen für den Großteil der Fälle von Infertilität verantwortlich, andererseits beeinflussen sie die Prognose und Therapieauswahl maßgeblich (2,19,33).

2.4.4.1 Endometriose

Endometriose ist eine chronische-entzündliche, systemische Erkrankung, die histologisch durch das Vorhandensein endometriumähnlichem Gewebes außerhalb der Gebärmutterhöhle definiert ist. Sie ist durch östrogenabhängige Aktivität und persistierende Entzündungsreaktionen gekennzeichnet, die häufig mit Beckenschmerzen (wie Dysmenorrhoe, nichtmenstrueller Beckenschmerz, Dyspareunie) und eingeschränkter Fertilität einhergehen (64,65).

Endometriose betrifft etwa 10% der Frauen im reproduktiven Alter, wobei die Prävalenz bei Patientinnen mit Infertilität deutlich höher liegt und auf etwa 25–50% geschätzt wird. (2,19).

Die wichtigsten Subtypen der Beckenendometriose sind die oberflächlich peritoneale Endometriose, die tief infiltrierende Endometriose sowie ovarielle Endometriome. Die tief infiltrierende Endometriose ist durch Läsionen charakterisiert, welche die Peritonealoberfläche durchdringen und die Muscularis pelviner Organe (z.B. Darm, Blase) infiltrieren (64). Ovarielle Endometriome sind Zysten des Ovars, die von endometriumähnlichem Gewebe ausgekleidet sind und aufgrund ihres charakteristischen Erscheinungsbildes als „Schokoladenzysten“ bezeichnet werden (66,67).

Die derzeitig verfügbare Evidenz zum Einfluss der Endometriose auf die Ergebnisse assistierter Reproduktionstechniken ist heterogen und die maßgeblichen Prädiktoren für eine erfolgreiche Konzeption sind bislang nicht eindeutig identifiziert (68,69).

Ein Teil der Studien berichtet, dass Endometriose wie auch ovarielle Endometriome die ovarielle Reserve beeinträchtigen können, insbesondere hinsichtlich Eizellqualität und -anzahl wodurch sich die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Konzeption verringert.

(70). Bei Endometriomen wird zudem häufiger eine erschwerte Follikelpunktion wegen des eingeschränkten Zugangs zu den Ovarien beschrieben (70).

Demgegenüber zeigen aktuelle Kohortenstudien, dass eine isolierte Endometriose nicht zwingend mit schlechteren kumulativen Lebendgeburtenraten nach ART einhergeht, während kombinierte Infertilitätsursachen (Endometriose plus weitere Faktoren) die Erfolgswahrscheinlichkeit signifikant reduzieren können (71).

Gut belegt ist zudem, dass eine verminderte ovarielle Reserve, sowie vorausgegangene Operationen, insbesondere die Exzision von Endometriomen, mit reduzierten Schwangerschaftsraten assoziiert sind (64,68).

Nach aktueller Datenlage scheinen die endometriosespezifischen Phänotypen (superfiziell, ovarielles Endometrium, tief infiltrierend) für sich genommen keinen konsistenten, eigenständigen Einfluss auf die ART-Ergebnisse zu zeigen (68).

Die pathophysiologischen Mechanismen dieser systemischen und heterogenen Erkrankung können das Reproduktionspotential auf mehreren Ebenen beeinträchtigen. Diskutiert werden vor allem eine chronisch-persistierende Inflammation, Störungen in der Steroidgenese sowie Veränderungen der endometrialen Rezeptivität (64,72). Der zugrunde liegende Wirkmechanismus ist bislang nicht abschließend geklärt und erfordert weitere Forschung. Neuere therapeutische Ansätze richten ihren Fokus auf molekulare, immunologische und hormonelle Prozesse sowie deren gezielte Modulation, um die Behandlungsergebnisse und Lebensqualität von Patientinnen mit Endometriose zu verbessern (72,73).

2.4.4.2 Reduzierte ovarielle Reserve (DOR)

Eine verminderte ovarielle Reserve (DOR) bezeichnet bei Frauen eine verminderte Anzahl und Qualität der Oozyten. Sie kann trotz regelrechter Menstruationszyklen vorliegen und manifestiert sich klinisch typischerweise durch eine im Vergleich zu altersgleichen Frauen abgeschwächten ovariellen Reaktion auf die kontrollierte Stimulation (25,74). In den USA liegt die Prävalenz einer verminderten ovariellen Reserve bei Frauen, die sich einer IVF unterziehen, bei etwa 26% (7).

Die Beurteilung der ovariellen Reserve stützt sich primär auf eine Kombination aus transvaginalen Ultraschall mit Bestimmung der Antralfollikelzahl (AFC) sowie serologischer Größen. Das Anti-Müller-Hormon (AMH) dient als direkter serologischer Biomarker der ovariellen Reserve und spiegelt die Größe des follikulären Pools wider.

Ergänzend können basale FSH- und Estradiolwerte (Zyklustag 2-3) herangezogen werden, die zusätzliche Hinweise auf die ovarielle Funktion liefern (7).

Eine reduzierte ovarielle Reserve ist in der Literatur mit niedrigeren ART-Erfolgsraten beschrieben. Charakteristisch für die DOR ist eine abgeschwächte ovariell-medikamentöse Antwort mit entsprechend reduzierter Eizell- und Embryonenzahl und daraus resultierend niedrigeren Schwangerschaftsraten (7,31,74). Hinsichtlich Eizellzahl und -qualität erweisen sich AMH und AFC als die zuverlässigeren Prädiktoren (74). Die Interpretation der Tests zur Beurteilung der ovariellen Reserve sollte stets kontextbezogen erfolgen und im Zusammenhang des klinischen Gesamtbildes stehen (25). Der Schwerpunkt dieser Testungen liegt eher auf der individuellen Vorhersage der ovariellen Reaktion auf Gonadotropine und der Anpassung der Therapie mittels personalisierten Stimulationsprotokoll (31).

2.4.4.3 Primäre Ovarialinsuffizienz (POI)

Die verminderte ovarielle Reserve ist klar von der primären Ovarialinsuffizienz (POI) abzugrenzen. Die POI wird gemäß der ESHRE-Guideline als vorzeitiger Verlust der ovariellen Funktion vor dem 40. Lebensjahr definiert. Charakteristisch sind Zyklusstörungen bis hin zu Oligo- oder Amenorrhoe in Kombination mit erhöhten Gonadotropinspiegeln, insbesondere des FSH, sowie konsekutiv erniedrigten Estradiolkonzentrationen. Die Diagnosestellung basiert auf dem Vorliegen entsprechender klinischer Symptome (Oligo-/Amenorrhoe) und pathologisch erhöhten FSH-Konzentrationen (> 25 IU/l) (75,76).

Aus reproduktionsmedizinischer Sicht ist die POI mit einer deutlich eingeschränkten Fertilitätsprognose assoziiert. Zwar sind spontane Schwangerschaften beschrieben, diese stellen jedoch seltene Ausnahmeereignisse dar. Entsprechend gilt die Eizellspende als leitlinienkonforme und etablierte Therapieoption, während fertilitätsprotektive Maßnahmen bei bereits manifester POI in der Regel nicht mehr sinnvoll durchführbar sind. Eine In-Vitro-Fertilisation mit eigenen Eizellen kann zwar in Einzelfällen versucht werden, die Erfolgsraten sind jedoch äußerst gering. In retrospektiven Analysen lag die Schwangerschaftsrate nach IVF mit autologen Eizellen bei Patientinnen mit POI bei etwa 7%, womit die Eizellspende als Standardtherapie anzusehen ist (76,77).

Über die reproduktiven Aspekte hinaus ist die POI mit langfristigen gesundheitlichen Risiken (Osteoporose, kardiovaskuläre Morbidität, psychosoziale Belastungen) verbunden.

Eine frühzeitige Diagnosestellung und eine adäquate hormonelle Substitution sind daher für dieses Spektrum an Patientinnen von wesentlicher Bedeutung (75,76).

2.4.4.4 Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS)

Das Polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) wird den ovulatorischen Dysfunktionen zugeordnet und ist die prävalenteste endokrine Erkrankung bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter (7,25). Charakteristisch ist die Kombination aus Hyperandrogenismus, ovulatorischer Dysfunktion und polyzystischer Ovarmorphologie, meist definiert nach den Rotterdam-Kriterien (78,79). Die komplexe, multifaktorielle Pathophysiologie wird dynamisch durch umweltbedingte, körperlichen sowie genetische Faktoren beeinflusst (79,80). Störungen der ovariellen Steroidgenese und Follikulogenese tragen maßgeblich zum Krankheitsmechanismus bei (80,81).

Die daraus resultierende klinische Vielfältigkeit manifestiert sich bei den betroffenen Frauen unter anderem durch Zyklusunregelmäßigkeiten, klinischen oder biochemischen Hyperandrogenismus (z.B. Hirsutismus und Akne), Insulinresistenz mit Gewichtszunahme sowie subfertilen bzw. infertilen Verläufen. Zudem ist PCOS mit einem erhöhten kardiometabolischem Risiko assoziiert (78–80).

Die Prävalenz des PCOS liegt weltweit bei etwa 10– 13% (82). Ovulatorische Dysfunktionen insgesamt (u.a. PCOS, adipositasassoziierte Störungen, Gewichtsabnahme, Schilddrüsenerkrankungen, etc.) werden bei rund 15% der unfruchtbaren Paare berichtet und gelten als Ursache für bis zu 40% der weiblichen Infertilitätsfälle (7,25). PCOS stellt dabei die führende Ursache anovulatorisch bedingter Infertilität dar. Die Wahl der therapeutischen Behandlungsstrategie richtet sich nach den individuellen klinischen Prioritäten der Patientin sowie dem aktuellen Kinderwunsch und erfolgt unter Berücksichtigung präkonzeptioneller Einflussfaktoren bei Patientinnen mit PCOS (7,78,82,83).

Gemäß den ESHRE-Guidelines stellt die IVF bei infertilen Frauen mit PCOS in der Regel eine Drittlinientherapie dar, die insbesondere nach Versagen konservativer und medikamentöser Behandlungsansätze zum Einsatz kommt (82,84). Im Rahmen assistierter Reproduktionstechnologien, insbesondere der IVF, zeigen Patientinnen mit PCOS eine erhöhte Sensitivität gegenüber exogenen Gonadotropinen sowie ein gesteigertes Risiko für das Auftreten eines OHSS. Die aktuellen ESHRE-Leitlinien empfehlen daher bevorzugt den Einsatz von GnRH-Antagonisten-Protokollen mit individualisierter Stimulation, da hierdurch eine effektive Reduktion des OHSS-Risikos erzielt werden kann (82).

Die Erfolgsraten der IVF (Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate pro Zyklus) erscheinen bei PCOS-Patientinnen insgesamt vergleichbar mit oder sogar leicht höher als bei Frauen ohne PCOS (81,83,84.) Allerdings sind bei PCOS-Patienten erhöhte Risiken für Fehlgeburten und biochemische Schwangerschaftsverluste beschrieben. Diese Patientinnengruppe erfordert daher besondere Sorgfalt, sowie gezielte Strategien, um unerwünschte Ereignisse und die Komplikationsrate zu minimieren (81,84).

2.4.4.5 Männlicher Faktor („Male factor infertility“)

Beeinträchtigungen der männlichen Fertilität sind bei rund 50% der Paare primäre oder mitbeteiligte Ursachen der Infertilität (85). Die Ätiologie beruht auf zahlreichen Ursachen und Risikofaktoren und wird in kongenitale, erworbene und idiopathische Formen gegliedert. In der Literatur wird die berichtete Zunahme der Inzidenz männlicher Fertilitätsstörungen u.a. auf diese heterogenen ätiologischen Faktoren zurückgeführt, die in weiterer Folge die Spermatogenese, Spermienfunktion oder den Spermientransport beeinträchtigen (85,86). Langzeitdaten zeigen einen substanziellen Rückgang der Spermienzahl um etwa 50- 60%, wobei die zugrunde liegenden Ursachen weiterhin diskutiert werden und in vielen Fällen oftmals unklar bleiben (85). Neben Umwelt- und Lebensstilfaktoren werden dabei zunehmend metabolische Veränderungen, wie Adipositas sowie damit assoziierte Erkrankungen (u.a. Insulinresistenz, Dyslipidämie und Diabetes mellitus) als relevante Einflussgrößen beschrieben, da sie über endokrine Dysregulationen die Spermienkonzentration und -qualität negativ beeinflussen können (85).

Assistierte Reproduktionstechnologien haben die reproduktiven Möglichkeiten für Paare mit eingeschränkter männlicher Fertilität wesentlich erweitert. Bei milderer Formen der männlichen Infertilität wird die IUI eingesetzt, bei schweren Formen finden IVF oder ICSI Anwendung (85). Die Qualität der Spermien ist dabei ein wesentlicher Prädiktor für den Behandlungserfolg. Auch unter ICSI-Bedingungen zeigen Männer mit ausgeprägten Störungen, etwa Oligo-Astheno-Teratozoospermie (OAT) oder nicht-obstruktive Azoospermie, ungünstigere Ergebnisse hinsichtlich Embryoimplantation und klinischer Schwangerschaft, im Vergleich zu Männern mit normwertigem Spermioogramm. Die Erfolgsraten der Technik werden durch Beeinträchtigungen der Spermien- und/oder Eizellqualität gedämpft. Daraus leitet sich die Notwendigkeit einer gezielten Selektion qualitativ geeigneter Spermien ab (85).

Neben den konventionellen Samenparametern hat sich die Spermien-DNA-Fragmentation als zusätzlicher funktioneller Marker der Spermienqualität etabliert. Der DNA-

Fragmentationsindex (DFI) beschreibt den Anteil der Spermien mit strukturellen DNA-Schäden und wird mittels etablierter Testverfahren bestimmt. Aktuelle Metaanalysen zeigen, dass eine erhöhte DNA-Fragmentation mit einer deutlich reduzierten klinischen Schwangerschaftsrate bei IVF (RR=0,662) assoziiert ist, während bei Anwendung der ICSI vor allem ein Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Schwangerschaftsverluste (RR=2,286) beschrieben wird. Darüber hinaus deuten große retrospektive Analysen mit 870 ICSI-Zyklen darauf hin, dass mit zunehmender DNA-Fragmentation sowohl die Fertilisationsrate als auch die Qualität der entstehenden Blastozysten signifikant abnimmt, während der Einfluss auf das Eintreten einer klinischen Schwangerschaft weniger eindeutig ist (87,88).

Zudem besteht ein Zusammenhang zwischen schwerer männlicher Fertilitätsstörung und einer erhöhten Inzidenz maligner Erkrankungen. Die frühzeitige Abklärung männlicher Subfertilität bietet daher die Möglichkeit, neben der Optimierung der reproduktiven Prognose auch Hinweise auf systemische und onkologische Risiken frühzeitig zu erkennen (85).

2.4.4.6 Tubenfaktor (TFI)

Der tubare Faktor bezeichnet eine Form der weiblichen Infertilität infolge struktureller und funktioneller Pathologien der Eileiter. Dieser zählt zu den häufigsten Ursachen der weiblichen Infertilität und variiert in seiner Prävalenz je nach untersuchter Population. Aktuelle Daten beziffern den Anteil auf etwa 34 % der Infertilitätsfälle (2,7,89).

Klinisch manifestiert sich der tubare Faktor typischerweise als proximale oder distale Tubenokklusion, peritubare/pelvine Adhäsionen oder als Hydrosalpinx, mit konsekutiv beeinträchtigtem Transport der Oozyte vom Ovar Richtung Uterus (2,7,25). Die häufigsten Ursachen sind unbehandelte sexuell übertragbare Infektionen (STIs) mit pathogenen Bakterien, insbesondere *Neisseria gonorrhoeae* und *Chlamydia trichomatis*, die über eine aufsteigende Infektion eine akut entzündliche Beckenerkrankung (pelvic inflammatory disease, PID) hervorrufen können. Weitere mit dem Zustand der tubaren Infertilität (TFI) assoziierte Risikofaktoren wie zervikale Dysplasien, vorangegangene abdominale Operationen sowie intraabdominale Infektionen (z.B. rupturierte Appendizitis) werden diskutiert (2,89).

Die Abklärung erfolgt mittels Hysteroslapingo-Kontrast-Sonographie (HyCoSy) als diagnostische Erstuntersuchung. Je nach Fragestellung können die Sonohysterographie

(SHG), sowie eine Laparoskopie mit Chromopertubation unter Verwendung von Indigokarmin zur Ermittlung tubarer Pathologien ergänzt werden (2,25).

Bei Patientinnen mit Kinderwunsch und bilateraler Tubenobstruktion gilt die IVF als empfohlener Weg zur Konzeption. Bei Vorliegen einer Hydrosalpinx, sollte vor IVF eine laparoskopische Tubenligatur oder Salpingektomie erfolgen (2,7).

2.4.4.7 Uterine strukturelle Anomalien

Störungen der Anatomie oder der Integrität der Uterushöhle stehen mit ungünstigen Schwangerschaftsverläufe in Zusammenhang, darunter Fehl – und Frühgeburten. Uterine Anomalien umfassen sowohl angeborene, als auch erworbene Veränderungen der Gebärmutter. Je nach Studie werden solche Auffälligkeiten bei etwa 15- 42% der Frauen mit wiederholten Spontanaborten beschrieben (2,90).

Zu den kongenitalen Formen zählen insbesondere der septierte Uterus (Uterus septus), Uterus unicornis, Uterus bicornis, der Uterus arcuatus sowie weitere Müller'sche Fehlbildungen, deren Gesamtprävalenz zwischen 7 und 28% liegt (90).

Zu den erworbenen Veränderungen gehören intrauterine Synechien, Endometriumpolypen und submuköse Myome. Diese Befunde werden mit wiederholten Fehlgeburten in Verbindung gebracht und finden sich bei etwa 6- 15% der Frauen mit rezidivierenden Spontanaborten (90).

Der Einfluss uteriner Anomalien auf den reproduktiven IVF-Outcome ist im Vergleich zu Frauen mit unauffälliger Uterusanatomie substantiell. Sowohl Kanalisationsstörungen als auch Vereinigungsstörungen gehen mit einer niedrigeren klinischen Schwangerschaftsrate – und Lebendgeburtenrate nach IVF/ICSI einher (91,92).

Angesichts der hohen Prävalenz ist bei infertilitätsassoziierten Patientinnen häufig eine bildgebende Beurteilung des Uterus indiziert. Die Diagnostik erfolgt bevorzugt mittels transvaginaler Sonographie und bei Bedarf durch 3D-Sonographie oder Magnetresonanztomographie (MRT) zur weiteren Charakterisierung (25).

Eine operative Entfernung intrauterinen Läsionen, insbesondere von Polypen und submukösen Myomen wird häufig erwogen, um die Schwangerschaftsraten zu verbessern. Wobei die derzeitige Evidenz für Myome jedoch begrenzt ist und die Indikationsstellung vorrangig symptomorientiert, etwa bei abnormen uterinen Blutungen, erfolgen sollte (2).

Liegt eine uterine Anomalie vor, sollte die Schwangerschaft hochrisikoadaptiert betreut werden. Empfohlen wird eine strukturierte, engmaschige pränatale Überwachung (91).

2.4.4.8 Chronische Endometritis (CE)

Die Endometritis umfasst sowohl akute als auch chronische Verlaufsformen. Die akute Endometritis präsentiert sich typischerweise mit fulminanter Symptomatik, etwa plötzlichem Fieber und abnormem vaginalem Ausfluss. Die chronische Endometritis (CE) hingegen ist eine persistierende, meist subklinische mikrobielle Entzündung, die histologisch durch das Vorhandensein von Plasmazellen im Stromagewebe charakterisiert ist (93–95). Ihre Ätiologie beruht auf einem Zusammenspiel aus mikrobieller Infektion und immunologischer Dysregulation mit resultierender mikrobieller Dysbiose. Häufig nachgewiesene Erreger umfassen Streptokokken, Staphylokokken, Mykoplasmen, Ureaplasmen sowie einige Hefepilze (94,95).

Die Diagnose stützt sich primär auf eine Kombination aus Histologie, Hysteroskopie und mikrobiologischer Verfahren. Der Nachweis von Plasmazellen mittels CD138-Immunhistochemie gilt als richtungsweisend, hysteroskopische Befunde wie Hyperämie und Mikropolypen können weitere Hinweise liefern und die diagnostische Genauigkeit erhöhen. Molekulare Erregerdiagnostik kann die Abklärung sowie die Therapieplanung gezielt unterstützen. Ein standardisiertes diagnostisches Protokoll ist bislang nicht etabliert (94).

Obwohl die CE in der gynäkologischen Praxis wegen ihrer diskreten oder fehlenden Symptome häufig übersehen wird, nehmen mit dem Fortschritt der ART sowohl Prävalenzberichte als auch Hinweise auf nachteilige Reproduktionseffekte zu. Assoziiert werden Implantationsversagen, Spontanaborte und unerklärte Infertilität, mit berichteten Häufigkeiten von etwa 56- 57% (94). In größeren Kohorten asymptomatischer Patientinnen, die sich einer assistierten Reproduktion unterziehen, wird eine Prävalenz von etwa 2,8% angegeben (96).

Der spezifische pathophysiologische Mechanismus der CE zur weiblichen Infertilität bleibt nur unzureichend verstanden. Neuere Studien berichten jedoch, dass die CE über eine verminderte endometriale Rezeptivität sowie gestörte Dezidualisierung und veränderten Genexpressionsmuster mit erhöhten Raten an Implantationsversagen und Infertilität einhergeht (94).

Der Einfluss einer antibiotischen Behandlung der chronischen Endometritis auf die Implantationschancen und IVF-Erfolgsraten ist derzeit nicht abschließend geklärt. Ein kürzlich publizierter randomisierter kontrollierter Studienansatz zur präkonzeptionellen Gabe von Doxycyclin konnte bislang keinen gesicherten Nachweis für eine Verbesserung

der Lebendgeburtenrate erbringen, weshalb ein routinemäßiger Einsatz aktuell nicht empfohlen werden kann (97).

Entsprechend sollten auch experimentelle Therapieansätze, wie die intrauterine Infusion von plättchenreichem Plasma (PRP), aufgrund der begrenzten Evidenzlänge derzeit ausschließlich im Rahmen klinischer Studien erwogen werden (94).

2.4.4.9 Unerklärte Infertilität („Unexplained infertility“)

Unerklärte Infertilität bezeichnet das Ausbleiben einer Schwangerschaft nach mindestens zwölf Monaten regelmäßigen, ungeschützten Geschlechtsverkehr, ohne dass in einer angemessenen Basisabklärung eine kausale Störung nachweisbar ist. Es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose, ohne Hinweise auf Ovulationsstörung, tubare Obstruktion oder einen ausgeprägten männlichen Faktor. Voraussetzung für die Diagnosestellung sind unauffällige Befunde der entsprechenden Basisuntersuchungen, einschließlich der Bestätigung der Tubendurchgängigkeit, des Ovulationsnachweises sowie eines normwertigen Spermioграмms (98,99).

Die unerklärte Infertilität betrifft je nach Literatur etwa 15– 30% der Paare mit unerfülltem Kinderwunsch und ist häufig mit einem erheblichen Unsicherheitsgefühl vergesellschaftet, da trotz umfassender Abklärung keine eindeutig behandelbare Ursache identifiziert werden kann (2,7,98,99).

Gemäß der aktuellen Leitlinie der ESHRE erfolgt die Wahl der Behandlungsstrategie prognoseorientiert (100). Zur Abschätzung der spontanen Konzeptionswahrscheinlichkeit können Prognosemodelle wie das Hunault-Modell herangezogen werden, welche patientinnen- und paarbezogene Faktoren berücksichtigen und die Entscheidungsfindung zwischen abwartendem Vorgehen und aktiver Therapie unterstützen (98).

Bei Paaren mit günstiger Prognose kann zunächst ein zeitlich begrenztes abwartendes Vorgehen („expectant management“) erwogen werden (100). Wird eine aktive Therapie angestrebt, beschreibt die ESHRE-Guideline bei den meisten Paaren mit unerklärter Infertilität die IUI in Kombination mit einer milden ovariellen Stimulation als empfohlene First-Line-Therapie. Bleibt eine Schwangerschaft nach mehreren IUI-Zyklen aus, stellt die IVF eine weitere Behandlungsoption dar (100). Randomisierte kontrollierte Studien, die das maternale Alter als prognoserelevanten Faktor berücksichtigten, zeigen insbesondere bei Frauen ab etwa 38 Jahren höhere Lebendgeburtenraten, wenn die IVF frühzeitig eingesetzt wird (2). Diese Studienergebnisse fließen in die leitlinienbasierte Empfehlung

ein, bei ungünstiger Prognose oder fortgeschrittenem maternalen Alter einen früheren Übergang zur IVF individuell zu erwägen (100).

Die Berücksichtigung der Präferenzen des Paares sowie die Integration prognostischer Modelle in die therapeutische Entscheidungsfindung ermöglichen eine individualisierte Behandlung (98,101).

2.4.4.10 Sonstige Diagnosen

2.4.4.10.1 *Abortus habitualis*

Habituellem Abortus (recurrent pregnancy loss, RPL) bezeichnet wiederholte spontane Aborte von zwei oder mehr Schwangerschaften und ist als eigenständiges Krankheitsbild von der Infertilität abzugrenzen (102). Die geschätzte Prävalenz liegt bei etwa 5 % (103).

Trotz umfassender diagnostischer Abklärungen bleibt die zugrundeliegende Ursache in mehr als der Hälfte der Fälle unklar. Bei den meisten Paaren mit wiederholten Fehlgeburten, lassen sich keine Fertilitätsprobleme nachweisen. Dennoch kommen nicht selten ART, insbesondere die IVF, zum Einsatz, oftmals mit dem Ziel, die Zeit bis zum Eintritt einer Schwangerschaft zu verkürzen. (103).

Die Datenlage zum Nutzen reproduktionsmedizinischer Verfahren bei habituellem Abort ist jedoch uneinheitlich. Insgesamt zeigen verfügbare Daten, dass eine Vorgeschichte mit habituellen Aborten die IVF-Erfolgsraten nicht signifikant beeinflusst und dass Fehlgeburten- sowie Lebendgeburtenraten mit jenen von Patientinnen ohne Abortus-Historie vergleichbar sind. Ein Vorteil im Hinblick auf die Zeit bis zur Empfängnis konnte bisher nicht belegt werden. Der routinemäßige Einsatz assistierter Reproduktionstechniken bei ungeklärtem habituellem Abort wird daher derzeit nicht empfohlen. (103,104).

2.4.4.10.2 *FertiPROTEKT*

Fertilitätserhaltende Maßnahmen gewinnen angesichts verbesserter Überlebensraten nach onkologischen Erkrankungen zunehmend an Bedeutung. In diesem Kontext steht FertiPROTEKT für ein Netzwerk von über 70 Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz, das sich auf evidenzbasierte Empfehlungen zu fertilitätserhaltenden Strategien bei häufigen Tumorerkrankungen (z.B. Mammakarzinom, Hodgkin-Lymphom) und Erkrankungen, die einen Einfluss auf die Fertilität haben, spezialisiert hat. Ziel ist es, Mädchen und Frauen im Alter von etwa 14– 40 Jahren, vor geplanter gonadotoxischer Therapie (z.B. Chemotherapie), über Optionen und Verfahren des Fertilitätserhalt zu beraten und zu koordinieren (105).

2.4.4.10.3 Iatrogene Reproduktionsstörung

Iatrogen bedingte Störung der Reproduktionsfunktion bezeichnen eine durch medizinische oder therapeutische Maßnahmen verursachte Beeinträchtigung der Fertilität. Solche Funktionsverluste können infolge onkologischer Therapien (z.B. Chemotherapie, Radiotherapie) oder durch chirurgische Eingriffe, wie beispielsweise eine Ovariectomie, auftreten (106,107).

2.4.5 Systemische Komorbiditäten

Zwischen chronischen, nicht-malignen Erkrankungen und Infertilität besteht eine bidirektionale Beziehung. Einerseits können chronische Erkrankungen über Jahre persistieren und die Fertilität schleichend beeinträchtigen. Umgekehrt ist bislang nicht abschließend geklärt, ob Infertilität selbst oder deren medizinische Behandlung die Diagnoserate chronischer Erkrankungen erhöht bzw. triggert (108).

Zu den häufigsten mit Infertilität assoziierten Systemerkrankungen zählen das metabolische Syndrom, Diabetes Mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, Leber – und Nierenerkrankungen, Adipositas, Thrombophilien, sowie Schilddrüsenerkrankungen (2,108–110). Auch psychiatrische Komorbiditäten, wie Depression und Angststörungen sind beschrieben (108).

Beim PCOS besteht zudem eine Häufung von Adipositas, Insulinresistenz, Dyslipidämie, sowie ein erhöhtes Risiko für Diabetes Mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen (2).

Patientinnen mit relevanten Vorerkrankungen haben oft ein erhöhtes Risiko für spezifische Risikoerhöhungen von bestimmten Schwangerschaftserkrankungen. Eine vorbestehende arterielle Hypertonie und eine vorausgegangene venöse Thromboembolie (VTE) sind bedeutsame Risikofaktoren und gehen mit höheren Komplikationsraten in der Schwangerschaft einher, einschließlich Präeklampsie sowie einem zwei- bis dreifach erhöhten VTE-Risiko, insbesondere im ersten Trimenon (111).

Für hereditäre und erworbene Thrombophilien (z.B. Faktor-V-Leiden, Protein-C-/S-Mangel) zeigt die aktuelle Evidenzlage hingegen keine konsistente Assoziation mit einem unabhängig erhöhten VTE-Risiko unter ART. Hierzu ist weitere Forschung erforderlich (111).

Die ovariellen Stimulationsprotokolle scheinen den Blutzuckerspiegel bei Patientinnen mit Typ-2- Diabetes Mellitus insgesamt nicht relevant zu beeinflussen und gelten im Allgemeinen als gut verträglich (111).

Infertilität selbst kann möglicherweise als Marker des allgemeinen Gesundheitszustands herangezogen werden und ist bei beiden Geschlechtern mit einem erhöhten Risiko für chronische Erkrankungen vergesellschaftet (108). Eine frühzeitige Erkennung und Intervention bei Patientinnen mit metabolischen Veränderungen sollte angestrebt werden, um individuelle Risikofaktoren zu minimieren (111).

2.5 Hormonelle und biochemische Marker in der Reproduktion

2.5.1 Entzündungsmarker (z.B. C-reaktives Protein)

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein in der Leber als Reaktion auf proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6), IL-1 und Tumornekrosefaktor (TNF) gebildetes Akut-Phase Protein. Aufgrund seines breiten Anwendungsspektrum wird CRP in der klinischen Praxis als sensitiver Marker systemischer Entzündungsprozesse und Gewebeschäden herangezogen (112,113). In der klinischen Praxis werden bei Erwachsenen häufig folgende Referenzwerte verwendet: < 1mg/L als niedriges Risiko, 1-3 mg/L als mittleres Risiko und >3mg/L als erhöhtes Risiko (114).

Im Kontext der assistierten Reproduktionstechniken weisen randomisierte klinischen Studien und systematischen Übersichtsarbeiten darauf hin, dass höhere zirkulierende CRP-Ausgangswerte vor Beginn der ovariellen Stimulation mit niedrigeren Lebendgeburtenraten und höheren Schwangerschaftsverlusten assoziiert sind (112,115). Niedrige hsCRP-Konzentrationen (< 1 mg/L) gehen im Vergleich zu höheren hsCRP Ausgangswerten (> 3 mg/L) mit signifikant höheren klinischen Schwangerschaftsraten sowie Lebendgeburtenraten einher. Unabhängig vom BMI konnte dieses Ergebnis bei normalgewichtigen Frauen bestätigt werden (116).

Zur Senkung erhöhter CRP-Spiegel werden innovative lebensstilbezogene Maßnahmen, wie Gewichtsreduktion und eine Ernährung mit niedriger glykämischer Last erwogen. Zudem wird niedrig dosierte Acetylsalicylsäure in der Literatur als potenzieller pharmakologischer Ansatz diskutiert, der mit einer Verbesserung der Schwangerschaftsraten und der endometrialen Rezeptivität in Verbindung steht (112).

Die Bestimmung des CRP-Ausgangswerts kann somit als prognostischer Marker für den Behandlungserfolg in ART erwogen werden, weitere Studien zur Validierung werden empfohlen (112,115,116)

2.5.2 Lipidstoffwechsel und reproduktiver Outcome

Dyslipidämien tragen wesentlich zur Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen (CVD) bei. Neben ihrer prognostischen Rolle als CVD-Biomarker hinaus haben Lipidparameter auch im Kontext der reproduktiven Gesundheit klinische Relevanz. Charakterisiert durch erhöhte zirkulierende LDL-Cholesterin- und/oder Triglyceridspiegel bei zugleich erniedrigtem HDL-Cholesterin ist die Dyslipidämie mit einer verminderten Fekundabilität assoziiert (117,118).

Folgende Referenzbereiche gelten für gesunde Erwachsene, nach Empfehlung der American Heart Association: Gesamtcholesterin < 200 mg/dl, LDL-C <100 mg/dl, HDL-C > 50 mg/dl (für Frauen), Triglyceride: <150 mg/dl (117). Das Gesamtcholesterin umfasst die Summe sämtlicher Cholesterinfaktoren im Serum. LDL-Cholesterin (LDL-C) gilt aufgrund seiner „atherogen“ Eigenschaften und der direkten Gefäßschädigung als besonders risikorelevant. Sowohl Gesamtcholesterin als auch LDL-C dienen als Indikatoren für das kardiovaskuläre Risiko.

Niedrigere HDL-Cholesterin-Konzentrationen (HDL-C) spiegeln häufig ein metabolisches Ungleichgewicht wider und korrelieren mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Die frühere Auffassung, hohe HDL-C-Werte seien per se protektiv, gilt als obsolet. Zudem sind moderat erhöhte Triglyceride im klinischen Alltag ebenfalls als kardiovaskulärer Risikofaktor zu berücksichtigen (119).

In einer multizentrischen Studie wurden vor geplanter IVF bei 85% der Männer und 76% der Frauen mindestens ein abnormer Lipidparameter festgestellt. Erhöhte LDL-C- und Gesamtcholesterinwerte waren mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine Lebendgeburt assoziiert. Dieser Zusammenhang zeigte sich auch in Paaren, bei denen ausschließlich der männliche Partner erhöhte LDL-C-Spiegel aufwies (117).

Eine langfristige retrospektive Studie bestätigte den ungünstigen Effekt von Dyslipidämie und erhöhtem Gesamtcholesterin ($\geq 5,20$ mmol/l) auf Reproduktionsergebnisse (118).

Eine frühzeitige Identifikation von Dyslipidämien und die anschließende Normalisierung des Lipidprofils ermöglichen es, Risikopatientinnen gezielt zu erkennen und gegebenenfalls zu intervenieren. Ein strukturiertes Lipid-Screening im reproduktionsmedizinischen Setting wird diskutiert, um sowohl die Schwangerschaftschancen zu verbessern als auch das langfristige kardiovaskuläre Risiko zu minimieren. Unabhängig davon empfiehlt die American Heart Association eine gezielte Abklärung des Lipidstatus ab dem 20. Lebensjahr in Intervallen von etwa fünf Jahren (117,118).

2.5.3 Adipositas und Anthropometrische Parameter

Übergewicht und Adipositas haben in den vergangenen 50 Jahren weltweit epidemische Ausmaße angenommen. Als chronische Erkrankung gehen sie mit zahlreichen gesundheitlichen und reproduktiven Problemen einher, einschließlich Typ-2-Diabetes Mellitus, kardiovaskulären Erkrankungen, bestimmter Krebserkrankungen und insbesondere Fertilitätsstörungen (120,121). Adipositas wird durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) als eine abnorme bzw. übermäßige Fettansammlung, die die Gesundheit beeinträchtigen kann, definiert. Die Lancet-Kommission differenziert darüber hinaus zwischen einer präklinischen Form, ohne nachweisbare metabolische oder organbezogene Dysfunktion, und einer klinischen Form mit adipositasbedingter Organfunktionsstörung. Diese Klassifikation betont, dass diagnostische und therapeutische Entscheidungen am Schweregrad der metabolischen Dysfunktion auszurichten sind und nicht allein an der Bestimmung des Body-Mass-Index (BMI) (120). Entsprechend wird die Quantifizierung von Adipositas ausschließlich über den BMI zunehmend in Frage gestellt (120).

Der BMI wird seit dem 19. Jahrhundert als indirektes Maß für Körperfett herangezogen und ist definiert als Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch die Körpergröße in Metern zum Quadrat (kg/m^2). Laut WHO gelten 18,5– 24,9 kg/m^2 als Normalgewicht, 25– 29,9 kg/m^2 als Präadipositas und ab ≥ 30 kg/m^2 als Adipositas. Letztere wird nach Schweregrad in Grad 1 (30– 34,9 kg/m^2), Grad 2 (35,0– 39,9 kg/m^2) und Grad 3 (≥ 40 kg/m^2) eingeteilt (121).

Um die metabolische Heterogenität zwischen Individuen besser abzubilden, sollte für Stoffwechselgesundheit und Fruchtbarkeit die Körperzusammensetzung herangezogen werden. Eine differenzierte Analyse unterteilt die Körpermasse in Fett, fettfreie Masse (FFM) und Flüssigkompartimenten (120). FFM entspricht dabei der Körpermasse ohne extrahierbares neutrales Fett, überwiegend Triglyceride. Die häufig synonym verwendeten Begriffe Lean Body Mass (LBM) und FFM unterscheiden sich laut aktueller Literatur nicht wesentlich (122).

Adipositas beeinträchtigt die Fertilität auf mehreren Ebenen, wobei die Beeinträchtigungen mit zunehmenden Schweregrad ausgeprägter werden. Typisch sind eine im Zusammenhang mit Ovulationsstörungen herabgesetzte Konzeptionswahrscheinlichkeit, ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten, sowie Komplikationen in der Schwangerschaft. Diese Effekte werden jedoch eher als eine Folge der Körperzusammensetzung und metabolischen Dysfunktionen zurückgeführt und nicht allein auf den BMI (120).

Ein höherer prozentueller Körperfettanteil ist mit schwächerer ovarieller Reaktion, geringerer Eizellqualität, reduzierter Einnistungsrate und einer etwa 15% niedrigeren Lebendgeburtenrate pro IVF-Zyklus assoziiert (120).

Metabolische Auffälligkeiten zeigen sich bereits bei einem Körperfettanteil von 29,8– 34,9 %. Ein Körperfettanteil von $\geq 35\%$ gilt bei Frauen im reproduktiven Alter als adipöse Körperzusammensetzung (123,124). In der Fertilitätsbehandlung zeigt sich dies durch einen häufig höheren Gonadotropinbedarf. Zudem gestaltet sich bei ausgeprägter Fettleibigkeit die Oozytenaspiration technisch anspruchsvoller (120).

Als entscheidende Prädiktoren für die reproduktive Gesundheit erweisen sich die metabolische Dysfunktion, sowie spezifische Fettverteilungsmuster mit zentralem, viszeralem Fett im Vergleich zu peripherem, subkutanem Fett. Besonders relevant sind das viszerale Fettgewebe, die FFM und das Muskel-zu-Fett-Verhältnis als potenzielle Marker zur Beurteilung des Fortpflanzungspotenzial (120).

Frauen mit höherem viszeralem Fett zeigen ein erhöhtes Risiko für Ovulations- und Implantationsstörungen auf. Periphere, subkutane Fettverteilung hingegen, wird teilweise mit günstigen und protektiven Effekten beschrieben. Die Fettdistribution beeinflusst zudem die ovarielle Funktion. Signifikant niedrigere AMH-Konzentrationen wurden mit einer zentral-viszeralen Fettverteilung in Verbindung gebracht (120).

Die Beurteilung der Körperzusammensetzung umfasst zusätzlich die Quantifizierung von Fettmasse und LBM/FFM. Eine unzureichende Skelettmuskulatur (z.B. sarkopenische Adipositas) geht mit ungünstiger ovarieller Dynamik und mit schlechteren IVF-Ergebnissen einher (120).

Für die Risikostratifizierung und Therapieplanung in der IVF sollten Reproduktionsmedizinerinnen und Reproduktionsmediziner Parameter der Körperzusammensetzung, sowie der metabolischen Dysfunktion systematisch erfassen, um individualisierte Interventionen abzuleiten und die Behandlungsergebnisse zu verbessern. Eine strukturierte Lebensstilmodifikation mit Ernährungsprogrammen und gesteigerter körperlichen Aktivität sollte vorrangig eingesetzt werden. Medikamentöse Interventionen mit GLP-1-Rezeptor Antagonisten werden zur Verbesserung der metabolischen Gesundheit diskutiert. Für den präkonzeptionellen Einsatz ist die Evidenzlage und das Sicherheitsprofil jedoch unzureichend (120). Aktuelle populationsbasierte Kohortenstudien weisen hingegen darauf hin, dass eine unbeabsichtigte perikonzeptionelle Exposition gegenüber GLP-1-Rezeptoragonisten im Vergleich zur Insulintherapie bislang

nicht mit einem erhöhten Risiko für schwere kongenitale Fehlbildungen oder ungünstige perinatale Outcomes assoziiert ist (125,126)

2.5.4 Adipositas-assoziierte Hormone (Leptin, Adiponectin)

Die frühere Auffassung, weißes Fettgewebe lediglich als passiven Energiespeicher zu betrachten, gilt heute als überholt (127). Adipozyten fungieren als sekretorisch aktive Zellen und produzieren pro- und antiinflammatorische Zytokine, sogenannte Adipokine. Über diese Adipokine übernimmt Fettgewebe neben zahlreichen metabolischen und immunologischen Aufgaben auch eine wesentliche Rolle in der Regulation der Reproduktion (128). Demzufolge wird weißes Fettgewebe zunehmend als dynamisches endokrines Organ betrachtet. Unter den bislang identifizierten Adipokinen sind Leptin und Adiponectin am besten untersucht (127).

Leptin ist ein von Adipozyten sezerniertes Hormon, das über hypothalamische Regelkreise wirkt und dem ZNS als Energiesensor sowie Appetitregulator dient. Niedrige Leptinspiegel signalisieren Energiemangel und gehen mit gesteigertem Appetit einher, während hohe Leptinspiegel Energiereichtum anzeigen. Bei adipösen Personen findet sich häufig eine Leptinresistenz, sodass trotz erhöhter Leptinkonzentrationen die appetithemmende Wirkung ausbleibt (129).

Adiponectin steigert die Insulinsensitivität, wirkt antiinflammatorisch und antiatherogen und ist wesentlich am Glukose- und Lipidstoffwechsel beteiligt. Im Gegensatz zu Leptin sind die Adiponektinspiegel bei Adipositas typischerweise erniedrigt und steigen mit Gewichtsreduktion an (128,129).

Für Leptin liegen die Referenzwerte bei gesunden, normalgewichtigen Frauen im reproduktiven Alter typischerweise im Bereich von 4,1 bis 38,1 ng/ml (entsprechend BMI 20– 25 kg/m²) (130). In europäischen Kohorten wurden für Frauen mit normalem BMI Werte zwischen 10- 20 ng/ml als physiologisch angegeben (131). Zur standardisierten Beurteilung werden Leptin-Z-Scores herangezogen, die an Alter, Geschlecht und BMI angepasst sind (130). Die Referenzwerte für Adiponectin bei gesunden, normalgewichtigen Frauen im reproduktiven Alter liegen je nach Quelle typischerweise zwischen 4,7 bis 18,1 µg/ml, bzw. zwischen 5– 20 µg/mL (132,133).

Sowohl erhöhte als auch zu niedrige Leptinspiegel können die reproduktive Funktion beeinträchtigen. Bei Adipositas führt die häufig bestehende Leptinresistenz geschlechtsunabhängig zu einer Störung der Fertilität (131). Erhöhte Leptinwerte im Serum oder Follikelflüssigkeit wurden mit ungünstigen IVF-Ergebnissen in

Zusammenhang gebracht, wobei die prädiktive Aussagekraft noch nicht abschließend bestätigt ist (134).

Adiponectin-Rezeptoren sind auf allen Ebenen der reproduktiven Achse vorhanden. Dabei ist Adiponectin an der Regulation der ovariellen Steroidgenese, Eizellreifung und an der Embryonalentwicklung beteiligt. Im Rahmen der IVF werden höhere Adiponectinspiegel mit einer verbesserten Menstruationsfunktion und günstigeren reproduktiven Outcomes assoziiert (135). Metaanalysen zeigen zudem niedrigere Adiponectinspiegel bei Frauen mit PCOS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen mit vergleichbarem BMI (135).

Die kombinierte Bestimmung von Adiponektin und Leptin ermöglicht die Berechnung eines Adiponectin/Leptin-Verhältnisses, das als diagnostischer Marker zur Beurteilung der Fettgewebefunktion sowie des Ausmaßes metabolischer Dysfunktion herangezogen werden (136,137).

Im Serum wird ein Adiponectin/Leptin-Verhältnis $\geq 1,0$ als unauffällig angesehen, während eine Ratio unter $<0,5$ als Hinweis auf eine metabolische bzw. kardiovaskulären Risikosituation gewertet werden kann (136). Die Bestimmung dieses Quotienten kann entscheidende Informationen auf eine mögliche Insulinresistenz liefern und zur frühzeitigen Identifikation metabolischer Risikogruppen beitragen (136,137).

2.5.5 Einfluss der Schilddrüsenfunktion (TSH) auf reproduktive Outcomes

Erkrankungen der Schilddrüse haben im reproduktiven Kontext eine zentrale Bedeutung und wirken sich sowohl auf die natürliche Konzeption als auch auf den Erfolg assistierter Reproduktionsverfahren aus (138,139). Über die hypothalamisch-hypophysär-ovarielle (HHO-) Achse stehen Schilddrüsenhormone in enger Wechselwirkung mit dem Reproduktionssystem, sodass Funktionsstörungen der Schilddrüse die ovarielle Funktion und die Fertilität beeinträchtigen können. (140).

Manifeste Hypo- und Hyperthyreose sowie eine Schilddrüsenautoimmunität (TAI) sind mit eingeschränkter Fertilität und ungünstigen Schwangerschaftsoutcomes assoziiert. (138,141). Besonders relevant ist die subklinische Hypothyreose (SCH), bei der TSH erhöht ist (meist $\geq 4,0$ mIU/L), aber die peripheren Schilddrüsenhormone (fT4) noch im Normbereich liegen (138,142). Diese meist asymptomatisch imponierende subklinische Hypothyreose, mit oder ohne TAI, ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mit einem erhöhten Risiko für einen ungünstigen reproduktiven Verlauf verbunden (139).

Das von der Hypophyse sezernierte Hormon Thyreotropin (TSH) wird als zentraler diagnostischer Marker zur Evaluierung der Schilddrüsenfunktion herangezogen und bei

Bedarf mit freiem Thyroxin (fT4) ergänzt. (142,143). Der Referenzbereich für das TSH liegt statistisch gesehen zwischen 0,4– 4,0 mIU/L, allerdings variieren Referenzintervalle assay- und populationsabhängig (144). Zudem wurden in der Literatur zur Definition der SCH unterschiedliche TSH-Grenzwerte verwendet (zwischen 2,5 und 10 mIU/L), was die Vergleichbarkeit der Studien und Interpretation der Ergebnisse erschwert (142). Daraus ergibt sich die klinisch relevante Frage, ab welcher TSH-Schwelle eine Behandlung indiziert ist, insbesondere bei Frauen mit Kinderwunsch (142). Die Interventionsschwelle wird nach aktuellem Kenntnisstand für die Behandlung mit SCH bei Frauen mit oder ohne TAI im ART-Bereich bei einem Wert von 4 mIU/L angesetzt (138).

Unabhängig davon wird die präkonzeptionelle Einleitung von Levothyroxin (LT4) Therapie im Graubereich zwischen 2,5– 4,0 mIU/L derzeit nicht routinemäßig im ART-Bereich empfohlen (138). Internationale Fachgesellschaften befürworten während der Schwangerschaft strengere TSH-Zielwerte ($< 2,5$ mIU/L) unter Levothyroxin Monotherapie (143).

Ein generelles Screening auf TSH und Schilddrüsen-Antikörper bei Frauen mit Kinderwunsch, wird in internationalen Leitlinien kontrovers diskutiert. Die European Thyroid Association befürwortet ein solches Screening, während andere Fachgesellschaften ein zurückhaltenderes Vorgehen bevorzugen (139).

2.5.6 Insulin und Insulinresistenz (IR)

Die Insulinresistenz definiert eine beeinträchtigte Glukoseverwertung in Muskel-Fett- und Lebergewebe aufgrund einer verminderten Reaktion der Insulinsignalkaskade auf Glukosespiegel. Eingeschränkte Insulinsensitivität führt häufig zu einer Hyperinsulinämie, ist mit einer Reihe metabolischer Störungen assoziiert und kann das Risiko für die Entstehung und Metastasierung verschiedener Krebsarten erhöhen (145,146). Bekannt ist, dass eine insulinvermittelte Glukoseaufnahme im Endometrium für eine erfolgreiche Etablierung und Aufrechterhaltung der Schwangerschaft wesentlich ist (147).

Zur Beurteilung der β -Zell-Funktion und der IR kann das Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance (HOMA-IR) herangezogen werden. Die Berechnung erfolgt anhand basaler Glukose und Insulinkonzentrationen: $\text{HOMA-IR} = (\text{Nüchterninsulin mU/l} \times \text{Nüchternplasmaglukose mmol/l}) / 22,5$ (148). Die Referenzbereiche zur Einordnung variieren, bei gesunden, nicht adipösen europäischen Erwachsenen wird als oberes Normlimit (95. Perzentil) ein Grenzwert von etwa 1,9- 2,0 angegeben (149). Werte über 2,0 deuten auf eine IR hin, wobei Werte ab 2,5 für eine IR sehr wahrscheinlich sind. Ein

HOMA-IR > 5,0 gibt einen Durchschnittswert bei Typ-2-Diabetikern wieder (150). Für das Nüchterninsulin gesunder Frauen im Alter von 30- 49 Jahren wird ein Median von etwa 5 $\mu\text{U/ml}$ beschrieben, wobei 95% aller Frauen dieser Altersgruppe Werte $\leq 11-12 \mu\text{U/ml}$ aufweisen. Schwankungen im Serum-Insulinspiegel lassen sich zudem bei ART-Patientinnen mit RPL beobachten, zugunsten höherer Insulinwerte (10,67 vs. 8,57) (151). Die ungünstigen Auswirkungen der Insulinresistenz auf das IVF-Outcome wurden bislang vor allem im Kontext des PCOS diskutiert (147). Die Relevanz der IR bei infertilen, nicht an PCOS erkrankten Frauen wurde darüber hinaus in einer aktuellen multizentrischen, retrospektive Kohortenstudie analysiert. Im Vergleich zur insulinsensitiven Kohorte ist bei nicht-PCOS-Frauen mit IR das Risiko für klinische Fehlgeburten (aRR 1,439, $p=0,013$) signifikant erhöht und die Lebendgeburtenrate (aRR 0,422, $p<0,001$) deutlich reduziert. Zur Optimierung des IVF-Outcomes kann die Einnahme von Metformin bei Patientinnen mit IR zu einer signifikanten Verbesserung der reproduktionsmedizinischen Ergebnisse beitragen. (147).

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Das Studiendesign der vorliegenden Arbeit basiert auf der prospektiv angelegten Sammelstudie „Fertilität: Infektion und Entzündung“ und umfasst eine retrospektive Analyse der bislang erhobenen Daten. Ergänzend wurde eine narrative Literaturübersicht in der Datenbank PubMed durchgeführt. Ziel war es, Zusammenhänge zwischen inflammatorischen Parametern, metabolischen Faktoren und Fertilitätsraten bei Patientinnen einer universitären Kinderwunschambulanz zu untersuchen. Hierzu wurden klinische Daten jener Frauen herangezogen, die sich zur Abklärung eines unerfüllten Kinderwunsches an die Kinderwunschambulanz der Klinischen Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Medizinischen Universität Graz gewandt hatten.

3.2 Teilnehmerauswahl / Einschlusskriterien

In der Sammelstudie „Fertilität: Infektion und Entzündung“ wurden Frauen und deren Partner ab einem Alter von 18 Jahren nach schriftlicher informierter Einwilligung eingeschlossen. Für die vorliegende Auswertung wurden jene Patientinnen berücksichtigt, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Alter zwischen 18 und 45 Jahren
- Teilnahme an der Sammelstudie „Fertilität: Infektion und Entzündung“ an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz
- Durchführung einer IVF-Behandlung mit erfolgter Follikelpunktion im definierten Rekrutierungszeitraum

3.3 Ausschlusskriterien

Von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden minderjährige Patientinnen (< 18 Jahre), sowie Personen, die nicht in der Lage waren, eine informierte Einwilligung zu erteilen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patientinnen, bei denen der Studienleiter oder die behandelnde Ärztin bzw. der behandelnde Arzt der Ansicht waren, dass der aktuelle Gesundheitszustand oder eine Begleiterkrankung die Studiendurchführung oder die Interpretation der Ergebnisse wesentlich beeinträchtigen könnte.

3.4 Datenerhebungsmethoden

Bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch wurden im Verlauf der Fertilitätsabklärung und IVF-Behandlung venöse Blutproben (EDTA, Serum) gewonnen und pseudonymisiert in einer Studienbiobank gespeichert. In diesen Proben wurden entzündungsassoziierte und metabolische Laborparameter bestimmt.

Demografische und klinische Basisdaten (u.a. Alter, Körpergröße, Körpergewicht, Body-Mass-Index, anamnestische Angaben zu Vorerkrankungen und Fertilitätsdiagnose) wurden aus elektronischen Krankenakten, Anamnesebögen und Arztbriefen extrahiert. Die Körperzusammensetzung (Körperfettanteil, fettfreie Masse) wurde mittel Air-Displacement-Plethysmographie (BodPod-System) erhoben.

Zur ätiologischen Einordnung eines männlichen Faktors wurde das Ergebnis des Spermioграмms herangezogen. Weiterführende laborchemische Untersuchungen der männlichen Partner (z.B. Blutanalysen) gingen nicht in die Auswertung ein.

Für einzelne Variablen sowie für den IVF-Outcome lagen nicht bei allen eingeschlossenen Patientinnen vollständige Angaben vor, sodass Fallzahlen zwischen den einzelnen Analysen variieren.

3.5 Ethisch-rechtliche Aspekte

Die zugrunde liegende Studie „Fertilität: Infektion und Entzündung“ wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK-Nummer: 34-459 ex 21/22).

3.6 Datenschutz & Datenmanagement

Die im Rahmen der Sammelstudie erhobenen Daten und gewonnenen Proben wurden von Research Nurses pseudonymisiert und mit einer Studienidentifikationsnummer versehen. Ergänzend wurden im Rahmen dieser Diplomarbeit weitere klinische und IVF-bezogene Daten direkt aus den elektronischen Dokumentationssystemen des LKH-Universitätsklinikums Graz erhoben. Diese Angaben wurden in einen separaten Analysedatensatz übertragen und über die Studienidentifikationsnummer mit den Proben verknüpft. Direkte Personenidentifikationen wurden von der statistischen Auswertung entfernt. Zugriff auf die originären, personenbezogenen Daten war auf autorisiertes Klinikpersonal beschränkt.

3.7 Datenbeschaffung und -aufbereitung

Die Datenbeschaffung für die vorliegende Auswertung erfolgte im Zeitraum von März 2023 bis März 2024. In diesen Zeitraum fielen jene Patientinnen, die an der Sammelstudie „Fertilität: Infektion und Entzündung“ teilnahmen und im Rahmen einer IVF-Therapie eine Follikelpunktion erhielten. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung lagen für 80 Patientinnen insgesamt 88 Follikelpunktionen vor. Die Rekrutierung im Rahmen dieser Beobachtungsstudie wird unabhängig von dieser Arbeit fortgeführt.

Die klinischen und anamnestischen Angaben wurden retrospektiv aus dem Schwangerschafts- und Geburtendokumentationsprogramm PIA/ViewPoint sowie aus dem klinikinternen Dokumentationsprogramm openMEDOCS extrahiert. Diese Systeme lieferten Informationen zu Krankengeschichte, Infertilitätsursachen, Begleitdiagnosen und weiteren fertilitätsrelevanten Parametern.

Alle erhobenen Informationen wurden in einer Excel-Datei zusammengeführt und zur weiteren Analyse systematisch aufbereitet. Labordiagnostische und metabolische Parameter, darunter Bodpod-Messungen zur Körperzusammensetzung, Hormonkonzentrationen und Blutfettwerte, wurden aus studienspezifischen IVF-Dokumentationsbögen übernommen und in eigene Variablen überführt.

Für die vorliegende Diplomarbeit wurden jene klinischen, metabolischen, endokrinen und inflammatorischen Parameter ausgewählt, für die aufgrund biologischer Plausibilität und der vorhandenen Literatur ein potenzieller Zusammenhang mit dem IVF-Outcome anzunehmen ist. Die in diesem Zusammenhang analysierten Variablen sind im folgenden *Abschnitt 3.8 „Erhobene Parameter“* beschrieben.

3.8 Erhobene Parameter

Für die vorliegende Auswertung wurden vier Parametergruppen berücksichtigt:

- (1) anamnestisch-klinische Basisdaten
- (2) behandlungsbezogene IVF-Parameter
- (3) laborchemische Marker und
- (4) mittels BodPod bestimmte Parameter der Körperzusammensetzung.

<i>Anamnestische Parameter</i>	<i>Behandlungsbezogene Parameter</i>
Alter (Jahre)	Art des Embryotransfer (Frisch-/Kryotransfer)
Sterilität (primär/sekundär)	Biochemische Schwangerschaft (hCG: positiv/negativ/nicht erfolgt)
Hauptdiagnose Infertilität	Klinische Schwangerschaft (ja/nein, Herzaktion im Ultraschall)
Nebendiagnosen	Spermiogramm (nach WHO, falls vorhanden)
Endometriose (ja/nein)	Bemerkungen zum IVF-Zyklus (z.B. Abbruch, Besonderheiten)
ENZIAN-Stadium (bei Endometriose)	
Endometriose-Therapie (z.B. OP, Medikation)	
PCOS	
PCOS-Diagnosekriterien	
Relevante Vorerkrankungen (internistisch, metabolisch)	
Relevante Infektionen	
Zytologischer Befund (PAP)	
Relevante gynäkologische Befunde	
Relevante gynäkologische Operationen	
Relevante Dauermedikation	
Nikotinkonsum	

Tabelle 1: Anamnestische und behandlungsbezogene Basisparameter der Kohorte

<i>Blutwerte und reproduktionsbezogene Parameter</i>	<i>Bodpod Daten</i>
CRP (mg/L)	% Fat
Gesamtcholesterin (mg/dL)	% FFM
HDL-Cholesterin (mg/dL)	Fat Mass (kg)
LDL-Cholesterin (mg/dL)	FFM (kg)
Triglyceride (mg/dL)	Z-Score
TSH (μ U/mL)	
C-Peptid (ng/mL)	
Insulin (mU/L)	
Leptin (ng/mL)	
Adiponectin (μ g/mL)	
AMH (ng/ml)	
AFC (Anzahl Follikel)	

Tabelle 2: Laborchemische und metabolisch-anthropometrische Parameter

3.9 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung basierte auf insgesamt 88 IVF-Zyklen (Follikelpunktionen) bei 80 Patientinnen. Die erhobenen Daten wurden zunächst in Microsoft-Excel erfasst und jeder Follikelpunktion eine fortlaufende Studienidentifikationsnummer zugeordnet, sodass jeder Zyklus als eigenständiges Ereignis in die Analyse einging. Personenbezogene Identifikationen wurden von der weiteren Verarbeitung entfernt und der pseudonymisierte Datensatz auf einem passwortgeschützten externen Datenträger gespeichert. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die Auswertungen auf Ebene der IVF-Zyklen.

Anschließend erfolgte der Import der Daten in die Software IBM SPSS Statistics (Version 30). Mit SPSS wurden sowohl deskriptive Auswertungen als auch schließende statistische Tests durchgeführt. Für numerische Variablen wurden- abhängig von der Verteilung- Mittelwert und Standardabweichung oder Median und Quartile berechnet. Kategoriale Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Zur Prüfung von Zusammenhängen zwischen kategorialen Variablen und dem klinischen IVF-Outcome (klinische Schwangerschaft: ja/nein) wurden Pearson-Chi-Quadrat-Tests verwendet. Für den Vergleich metrischer Variablen zwischen den Outcome-Gruppen kamen t-Tests für unabhängige Stichproben zum Einsatz, wobei die Varianzhomogenität mittels Levene-Tests und die Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov bzw. Shapiro-Wilk-Test geprüft wurde.

Beziehungen zwischen zwei metrischen Variablen (z.B. Körperfettanteil und Leptinkonzentrationen) wurden mit Korrelationsanalysen untersucht.

Grafische Darstellungen (z.B. Boxplot, Balken- und Streudiagramme) wurden mit der Software GraphPad Prism erstellt.

Die jeweils angewandten Testverfahren werden in den Ergebniskapiteln gemeinsam mit den zugehörigen Resultaten angegeben.

4 Patientinnenprofil: deskriptive Charakterisierung

4.1 Studienpopulation

Das durchschnittliche Alter der Frauen im Studienkollektiv (N = 88) betrug $34,4 \pm 5,0$ Jahre bei einer Spannweite von 22 bis 43 Jahren. Die Altersverteilung des Studienkollektivs zeigte, dass die Mehrheit der Frauen jünger als 40 Jahre war. Mit 47,7% stellte die Gruppe der unter 35-Jährigen die größte Teilpopulation dar, gefolgt von den 35- bis 40-Jährigen mit 44,3%. Lediglich 8,0% der Frauen waren älter als 40 Jahre. Damit repräsentierten die beiden jüngeren Gruppen zusammen den überwiegenden Anteil der Studienpopulation.

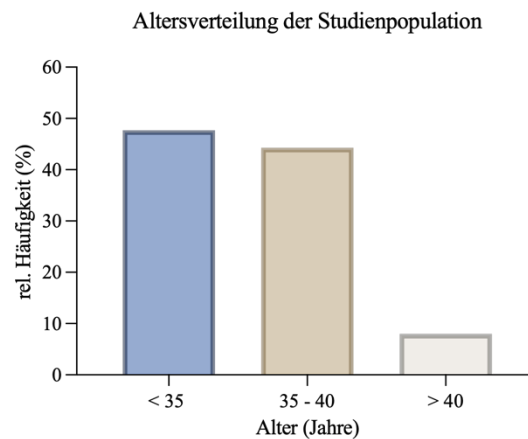


Abbildung 1: Säulendiagramm der Altersverteilung der Studienpopulation, unterteilt in drei Risikogruppen

4.2 Komorbiditäten und Lebensstilfaktoren

Die anamnestischen Daten zeigten, dass metabolische Störungen mit einer Prävalenz von 37,5% die häufigste Komorbiditätsgruppe im Studienkollektiv darstellten. Hierzu gehörten vor allem Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und Adipositas. Schilddrüsenerkrankungen (*thyroid disorders*) wurden bei 31,8% der Fälle dokumentiert und umfassten überwiegend Hypo- und Hyperthyreose, sowie die subklinische Hypothyreose. Hereditäre Thrombophilien, wie APC-Resistenz, Faktor-V-Leiden-Mutation und Methylentetrahydrofolat-Reduktase-Varianten traten bei 14,8% der Fälle auf.

Weitere Komorbiditäten (9,0%) umfassten unter anderem Hyperprolaktinämie, Nierenerkrankungen, neurologische Erkrankungen, wie Multiple Sklerose, sowie

psychiatrische Diagnosen (z.B. Depression und Angststörungen). Ergänzend wurde in 21,1% der Fälle ein aktiver Nikotinkonsum dokumentiert.

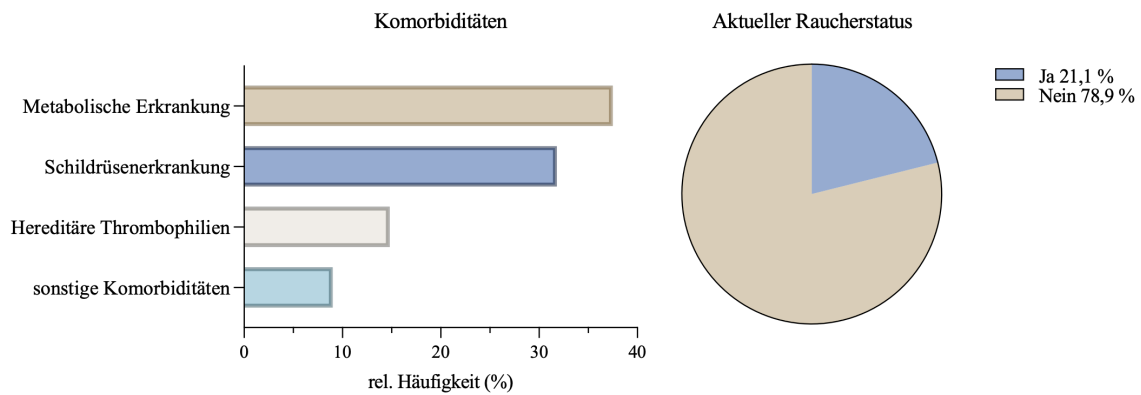


Abbildung 2: Balkendiagramm der Komorbiditäten und Kreisdiagramm des aktuellen Raucherstatus der Studienpopulation

4.3 Diagnoseverteilung im untersuchten IVF-Kollektiv

Die Verteilung der Infertilitätsursachen im untersuchten IVF-Kollektiv ist in **Abbildung 3** ersichtlich. Die Analyse berücksichtigt, dass Infertilitätsursachen bei einzelnen Patientinnen in Kombination auftreten konnten, weshalb die dargestellten Kategorien nicht als voneinander unabhängig zu verstehen sind.

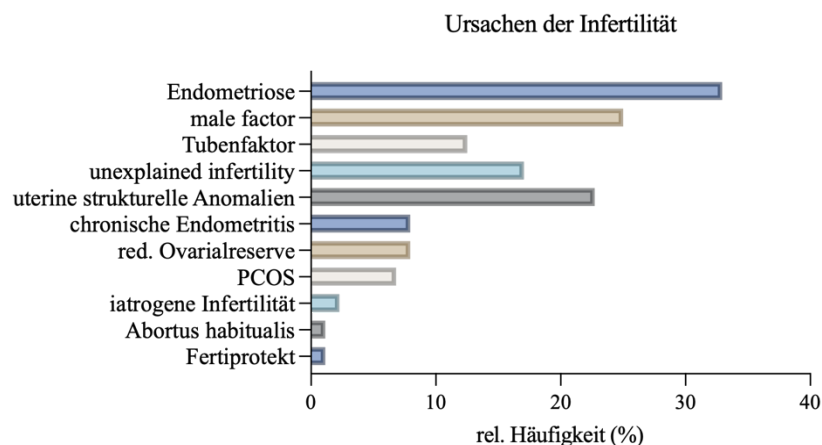


Abbildung 3: Balkendiagramm der Verteilung der Infertilitätsursachen der Studienpopulation nach Ätiologie

Die häufigste Diagnose war Endometriose, die in 33,0% der Fälle dokumentiert wurde. Fertilitätsstörungen aufgrund männlicher Faktoren (*male factor*) machten 25,0% aus, uterine strukturelle Anomalien (*uterine structural abnormalities*) 22,7%. Unerklärliche Infertilität (*unexplained infertility*) wurde bei 17,1% der Fälle festgestellt, während der

Tubenfaktor (*tubal factor*) in 12,5% der IVF-Zyklen als Ursache vorlag. Chronische Endometritis (*chronic endometritis*) und eine verminderte Ovarialreserve (*diminished ovarian reserve, DOR*) wurden jeweils bei 8,0% diagnostiziert, PCOS bei 6,8%. Deutlich seltener traten iatrogene Reproduktionsstörungen (*iatrogenic infertility*), wiederholte Fehlgeburten (*recurrent pregnancy loss, RPL*) sowie FertiPROTEKT-Behandlungen (*Fertiprotect*) auf, die jeweils nur bei 1–2% der Fälle dokumentiert wurden.

4.4 Art des Embryotransfers

Von insgesamt 88 Follikelpunktionen führten 75 zu einem Embryotransfer. Ein Transfer unterblieb beim Vorliegen relevanter hormoneller oder somatischer Risiken sowie bei ungünstigem Verlauf der Embryonalentwicklung.

In Abhängigkeit von den medizinischen Voraussetzungen erfolgte die Embryoübertragung entweder als Frischtransfer oder als Kryotransfer. Wie **Abbildung 4** zeigt, war die Verteilung nahezu ausgeglichen: 50,7% der Embryonen wurden als Frischtransfer, 49,3% als Kryotransfer übertragen.

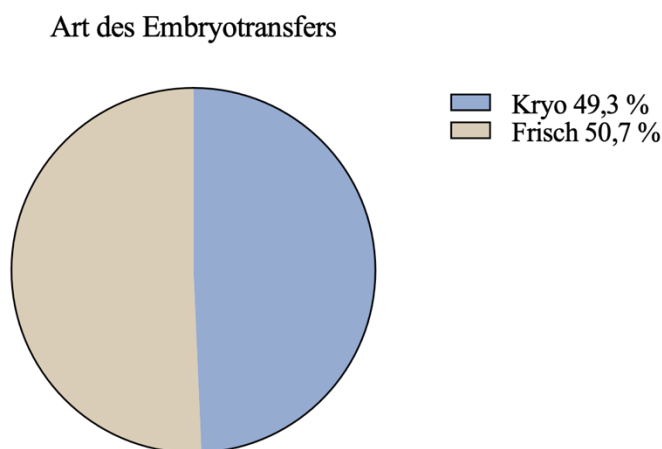


Abbildung 4: Kreisdiagramm der Verteilung der Art des Embryotransfers (Frischtransfer vs. Kryotransfer) der Studienpopulation

4.5 Spezifische Parameter

4.5.1 Lipidprofile

Die statistischen Kennwerte der Lipidparameter sind in **Tabelle 3** dargestellt.

	Deskriptive Statistik der Serumlipidparameter (mg/dl)				
	Mittelwert	SD	Median	Min	Max
Gesamtcholesterin	170	29	166	111	247
HDL-Cholesterin	65	14	65	22	99
LDL-Cholesterin	86	26	82	39	156
Triglycerides	97	56	86	40	427

Tabelle 3: Deskriptive Statistik der Serumlipidparameter der Studienpopulation

Der Gesamtcholesterinspiegel lag im Mittel bei 170 mg/dl (SD 29 mg/dl, Median 166 mg/dl, Spannweite 111–247 mg/dl) und zeigte damit eine mäßige Streuung bei weitgehend normaler Verteilung.

Das HDL-Cholesterin wies mit 65 mg/dl (SD ± 14 mg/dl) eine homogene Verteilung auf. Median und Mittelwert waren ident, was durch den Boxplot bestätigt wird. Im Gegensatz dazu zeigten die LDL-Cholesterinwerte mit 86 mg/dl (SD 26 mg/dl, Spannweite 39–156 mg/dl) eine moderate Streuung, die eine Variation von moderat niedrigen bis moderat erhöhten Werten verdeutlicht.

Besonders auffällig waren die Triglyceride. Obwohl der Mittelwert mit 97 mg/dl im unauffälligen Bereich lag, zeigte sich eine hohe Standardabweichung (56 mg/dl). Der Median von 86 mg/dl lag deutlich unter dem Mittelwert, was auf eine rechtsschiefe Verteilung hinweist. Der große Wertebereich (40–427 mg/dl), sowie die im Boxplot dargestellten Ausreißer nach oben unterstreichen die erhebliche Inhomogenität der Triglyzeridwerte.

Zur besseren Veranschaulichung der Verteilungen wurden zusätzlich Boxplots **Abbildung 5** erstellt, welche eine relativ homogene Verteilung von Gesamt- und HDL-Cholesterin, eine mittlere Streuung bei LDL-Cholesterin, sowie eine ausgeprägte Streuung mit Ausreißern nach oben bei den Triglyceriden bestätigen.

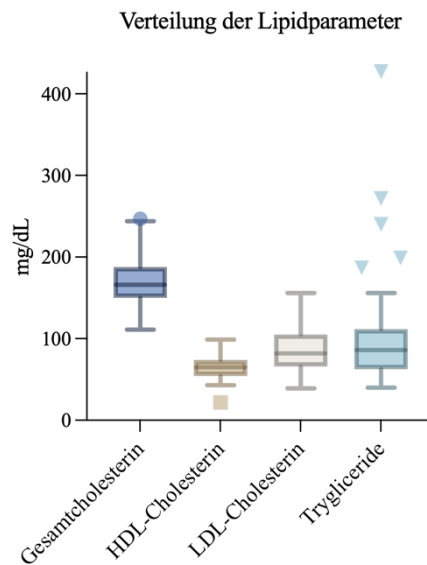


Abbildung 5: Boxplot der Verteilung der Lipidparameter (Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyceride) der Studienpopulation

4.5.2 Entzündungsmarker

Im untersuchten Studienkollektiv betrug die mittlere Konzentration des high-sensitivity C-reaktiven Proteins (hsCRP) 2,8 mg/l (SD 3,8; Median 1,5 mg/l, Spannweite 0,5-21,6 mg/l) und lag damit im Mittel im oberen Normal-bzw. Grenzbereich.

Für hsCRP wurden drei Kategorien definiert: niedrige Werte < 1 mg/l, mittlere Werte 1–3 mg/l und hohe Werte > 3mg/l, entsprechend einer gängigen biologischen Einteilung zur Differenzierung unterschiedlicher Ausgangsniveaus. Die Kategorisierung der hsCRP-Werte ergab, dass 38,8% der Messungen niedrige, 36,6% intermediäre und 25,0% hohe hsCRP-Konzentrationen aufwiesen. Insgesamt wiesen somit 20 hsCRP-Messungen (25,0%) hohe Werte auf, während bei acht Zyklen (9,1%) kein hsCRP-Wert vorlag.

		Verteilung der hsCRP-Kategorien (mg/l)			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulierte Prozente
Gültig	Niedriges hsCRP (<1mg/l)	31	35.2	38.8	38.8
	Mittleres hsCRP (1-3 mg/l)	29	33.0	36.3	75.0
	Hohes hsCRP (>3mg/l)	20	22.7	25.0	100.0
	Gesamt	80	90.0	100.0	
Fehlend	System	8	9.1		
Gesamt		88	100.0		

Tabelle 4: Verteilung der hsCRP-Risikokategorien der Studienpopulation

4.5.3 BMI und Körperfettanteil

Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) im untersuchten Studienkollektiv betrug 24,6 kg/m² (Spannweite 16,5– 37,9 kg/m²). Unter den 77 Fällen mit dokumentiertem BMI waren 51,9% normalgewichtig, 26,0% wiesen einen BMI im Bereich der Präadipositas auf und 14,3 % erfüllten die Kriterien einer Adipositas Grad 1 oder 2. Ein Anteil von 7,8% war untergewichtig.

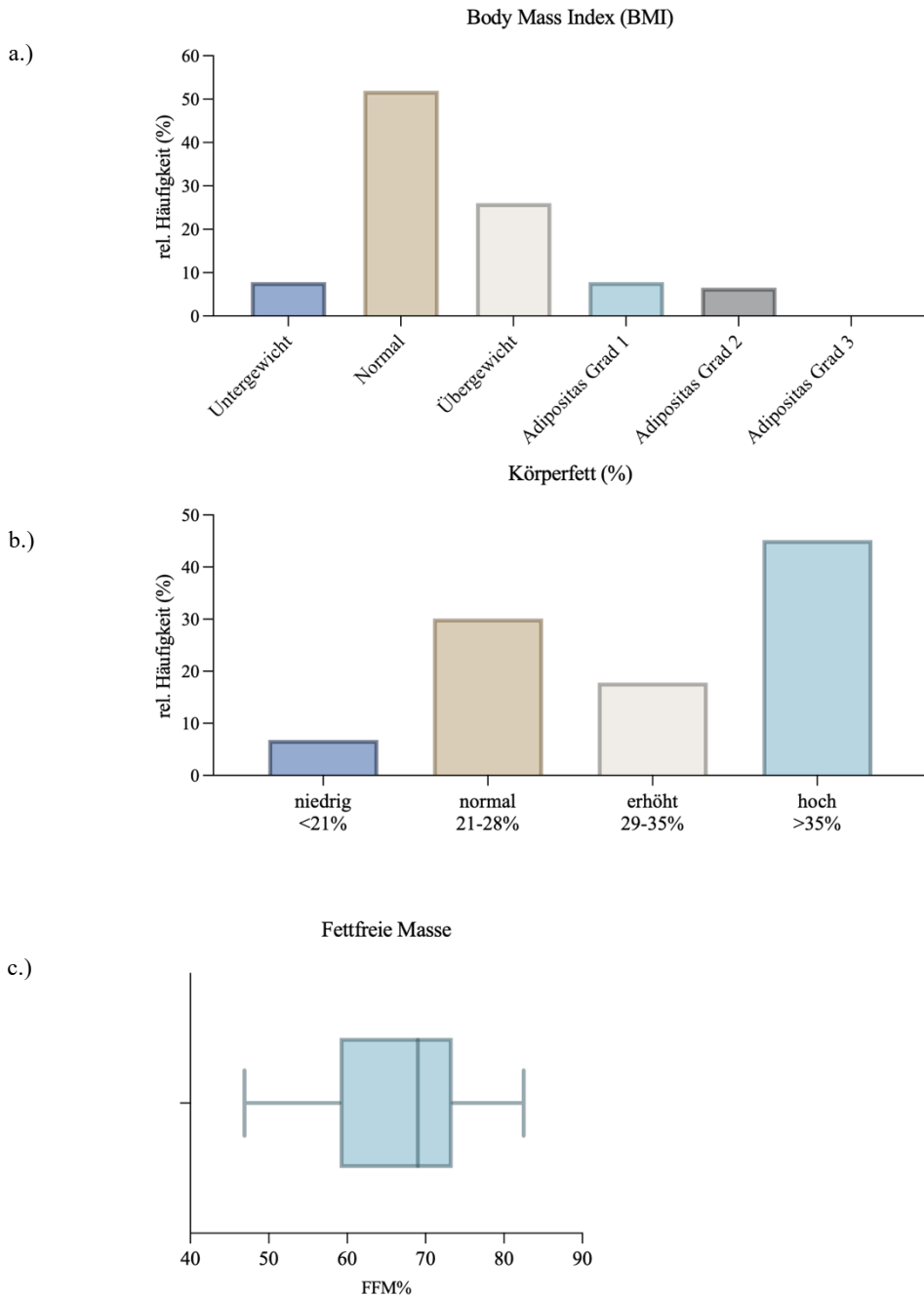


Abbildung 6: Darstellung der anthropometrischen Parameter der Studienpopulation unterteilt nach BMI, Körperfettanteil und fettfreie Masse der Studienpopulation

Der mittlere Körperfettanteil (%Fett) lag bei 33,3% (SD 9,5 %; Median 31%; Spannweite 17,5- 53,1%). Zur Abbildung klinisch relevanter Bereich wurde der Körperfettanteil anhand der Literatur in vier Kategorien eingeteilt: niedriger Bereich < 21%, Normalbereich 21- 28%, erhöhter Bereich 29- 34% und stark erhöhter Bereich \geq 35%. Im vorliegenden Studienkollektiv lagen 30,1% der Messungen im Normalbereich, 17,8% im erhöhten Bereich und 45,2% im stark erhöhten Bereich, während 6,8% Körperfettanteile < 21% aufwiesen. Insgesamt zeigte sich damit ein deutlicher Schwerpunkt im Bereich erhöhter und stark erhöhter Körperfettanteile (63%).

Der ergänzend dargestellte Boxplot der fettfreien Masse (FFM) **Abbildung 6** verdeutlicht, dass der Anteil der fettfreien Masse im Studienkollektiv überwiegend im Bereich von ca. 60% bis ca. 75% liegt. Der Median lag dabei knapp unter 70%. Die Whisker reichten von etwa 47% bis 83% und zeigten eine breite Verteilung der FFM-Werte ohne ausgeprägte Ausreißer.

4.5.4 Adipositas- assoziierte Hormone (Adiponectin, Leptin)

In der Studienpopulation lagen die Leptinwerte im Mittel bei 13,5 ng/ml mit einer Standardabweichung von 12,1 ng/ml (Median 11,6 ng/ml; Spannweite 0,34– 74,8 ng/ml), was auf eine ausgeprägte Streuung mit einzelnen sehr hohen Werten hindeutet. Bei den Adiponectinwerten lagen Mittelwert (10,5 μ g/ml) und Median (10,3 μ g/ml) eng beieinander, was auf eine annähernd symmetrische Verteilung hinweist (SD 3.7; Spannweite 3,2–21,4).

Die A/L-Ratio lag im Mittel bei 2,4, der Median bei 0,97 (Spannweite: 0,1- 52,4; SD 6,1).

Deskriptive Statistik adipositasassoziierter Hormone						
	n	Mittelwert	SD	Median	Min	Max
Leptin (ng/ml)	77	13.5	12.1	11.6	0.34	74.8
Adiponectin (μ g/ml)	82	10.5	3.7	10.3	3.2	21.4
A/L Ratio	76	2.4	6.1	0.97	0.1	52.4

Tabelle 5: Deskriptive Statistik adipositasassoziierter Hormone (Leptin, Adiponectin und A/L-Ratio) der Studienpopulation

Die Leptinspiegel wurden in drei Kategorien unterteilt (<10, 10- 20, >20 ng/ml). Von den Patientinnen wiesen 44,2% Leptinwerte <10 ng/ml, 29,9% Werte zwischen 10 und 20 ng/ml und 26,0% Werte > 20 ng/ml auf.

Die Adiponektinwerte wurden ebenfalls in drei Gruppen kategorisiert (<5, 5- 20, >20 µg/ml). Der überwiegende Anteil der Messungen (93,9%) lag im Bereich zwischen 5- 20 µg/ml, 3,7% entfallen auf die Kategorie < 5 µg/ml und 2,4% auf die Gruppe > 20 µg/ml.

		A/L-Ratio			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Erhöhtes metabolisches Risiko	23	26.1	30.7	30.7
	Unklares metabolisches Risiko	16	18.2	21.3	52.0
	Kein erhöhtes metabolisches Risiko	36	40.9	48.0	100.0
	Total	75	85.2	100.0	
Fehlend	System	13	14.8		
Gesamt		88	100.0		

Tabelle 6: Einteilung der Adiponectin/Leptin-Ratio der Studienpopulation in unterschiedliche metabolische Risikokategorien

Die Berechnung des Adiponectin-zu Leptin-Verhältnisses ergab folgende Verteilung: 48,0% der Patientinnen wiesen eine A/L-Ratio $\geq 1,0$ auf. Hinweise für eine Konstellation mit möglicher metabolischer Risikosituation fanden sich bei 30,7% der Patientinnen (A/L-Ratio < 0,5). In 21,3% war keine eindeutige Zuordnung zu unauffälligem und erhöhtem Risiko möglich.

4.5.5 Insulinresistenz und Insulin

Deskriptive Statistik von Insulin und Insulinresistenz						
	n	Mittelwert	SD	Median	Min	Max
Insulin µU/ml	83	8.4	5.8	6.8	0.7	35.8
HOMA-IR	35	2.2	1.6	1.8	0.4	8.4

Tabelle 7: Deskriptive Statistik von Insulin und HOMA-IR der Studienpopulation

Der Nüchterninsulinspiegel lag im Mittel bei 8,4 $\mu\text{U/ml}$, der Median bei 6,8 $\mu\text{U/ml}$ (SD 5,8 $\mu\text{U/ml}$; Spannweite 0,7– 35,8 $\mu\text{U/ml}$). Damit lagen die meisten Werte im beschriebenen Referenzbereich, es traten jedoch vereinzelt deutlich höhere Insulinspiegel auf.

Der HOMA-IR-Index zeigte eine rechtsschiefe Verteilung der Kohorte mit überwiegend Werten im niedrigen und mittleren Bereich und einzelnen Ausreißer nach oben Werten (Median 1,8; Mittelwert 2,2; Spannweite 0,4-8,4).

4.5.6 Schilddrüsenfunktion

Im untersuchten Kollektiv lag der mittlere TSH-Wert bei 2,58 $\mu\text{U/ml}$ (SD 1,32; Spannweite 0,03– 7,05 $\mu\text{U/ml}$). Bei 83 Patientinnen konnten die TSH-Werte bestimmt werden. Davon befanden sich 80,7% im Referenzbereich (0,4– 4,0 $\mu\text{U/ml}$), während 6,0% erniedrigte TSH-Werte ($< 0,4 \mu\text{U/ml}$) und 13,3% erhöhte TSH-Werte ($> 4,0 \mu\text{U/ml}$) aufwiesen. Mangels zusätzlicher fT3- und fT4-Bestimmungen lässt sich anhand dieser Daten keine gesicherte Einteilung in manifeste oder latente Schilddrüsenfunktionsstörungen vornehmen.

		Thyreotropin ($\mu\text{U/ml}$)			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	TSH erniedrigt	5	5.7	6.0	6.0
	TSH normwertig	67	76.1	80.7	86.7
	TSH erhöht	11	12.5	13.3	100.0
	Gesamt	83	94.3	100.0	
Fehlend	System	5	5.7		
Gesamt		88	100.0		

Tabelle 8: Einteilung der TSH-Werte der Studienpopulation in erniedrigt, normwertig und erhöht gemäß Referenzbereich

5 Statistische Analysen und Korrelationen

5.1 Einfluss des maternalen Alters auf die IVF-Erfolgsrate

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Alter der Patientinnen und dem IVF-Outcome wurden verschiedene statistische Analysen durchgeführt. Die Auswertung der drei Altersgruppen (<35 Jahre, 35–40 Jahre, >40 Jahre) zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem IVF-Outcome (Chi-Quadrat-Test: $p = 0.083$). Bei einer dichotomen Betrachtung (<35 Jahre vs. ≥ 35 Jahre) ergab sich hingegen ein signifikanter Zusammenhang (Chi-Quadrat-Test: $p = 0.044$). Patientinnen ≥ 35 Jahre wiesen eine deutlich niedrigere Erfolgsrate (27,0%) auf als Patientinnen <35 Jahre (50,0%).

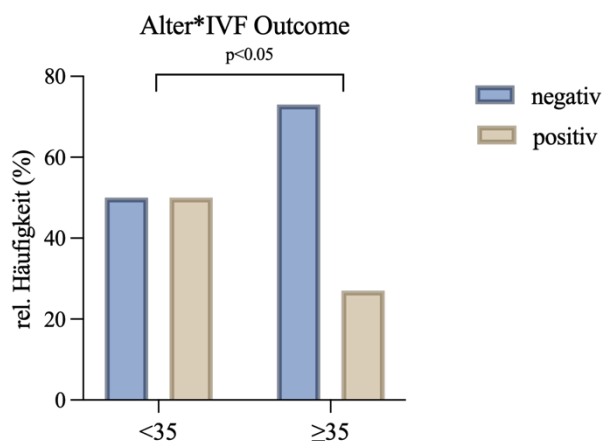


Abbildung 12: Säulendiagramm der Altersverteilung der Studienpopulation in den Alterskategorien < 35 und ≥ 35 Jahre, stratifiziert nach IVF-Outcome (positiv vs. negativ)

5.2 Einfluss von Komorbiditäten bzw. Lebensstilfaktoren auf die IVF-Erfolgsrate

Zur Beurteilung des Einflusses von Begleiterkrankungen und Lebensstilfaktoren auf die IVF-Erfolgsrate wurden Nikotinkonsum sowie das Vorliegen metabolischer Störungen, Schilddrüsenerkrankungen, hereditärer Thrombophilien und weiterer Komorbiditäten (u.a. Hyperprolaktinämie, Nierenerkrankungen, neurologische und psychiatrische Diagnosen) analysiert. Je nach Kategorie standen hierfür 63 Fälle mit dokumentiertem Nikotinkonsum und 73 Fälle mit Angaben zu Komorbiditäten zur Verfügung, in den Komorbiditätengruppen waren jedoch Mehrfachzuordnungen möglich. Keine der

untersuchten Kategorien zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem IVF-Outcome (Pearson-Chi-Quadrat-Test: Nikotin $p=0,145$; metabolische Störungen $p=0,240$; Schilddrüsenerkrankungen $p=0,259$; hereditäre Thrombophilien $p=0,599$; Sonstige $p=0,792$).

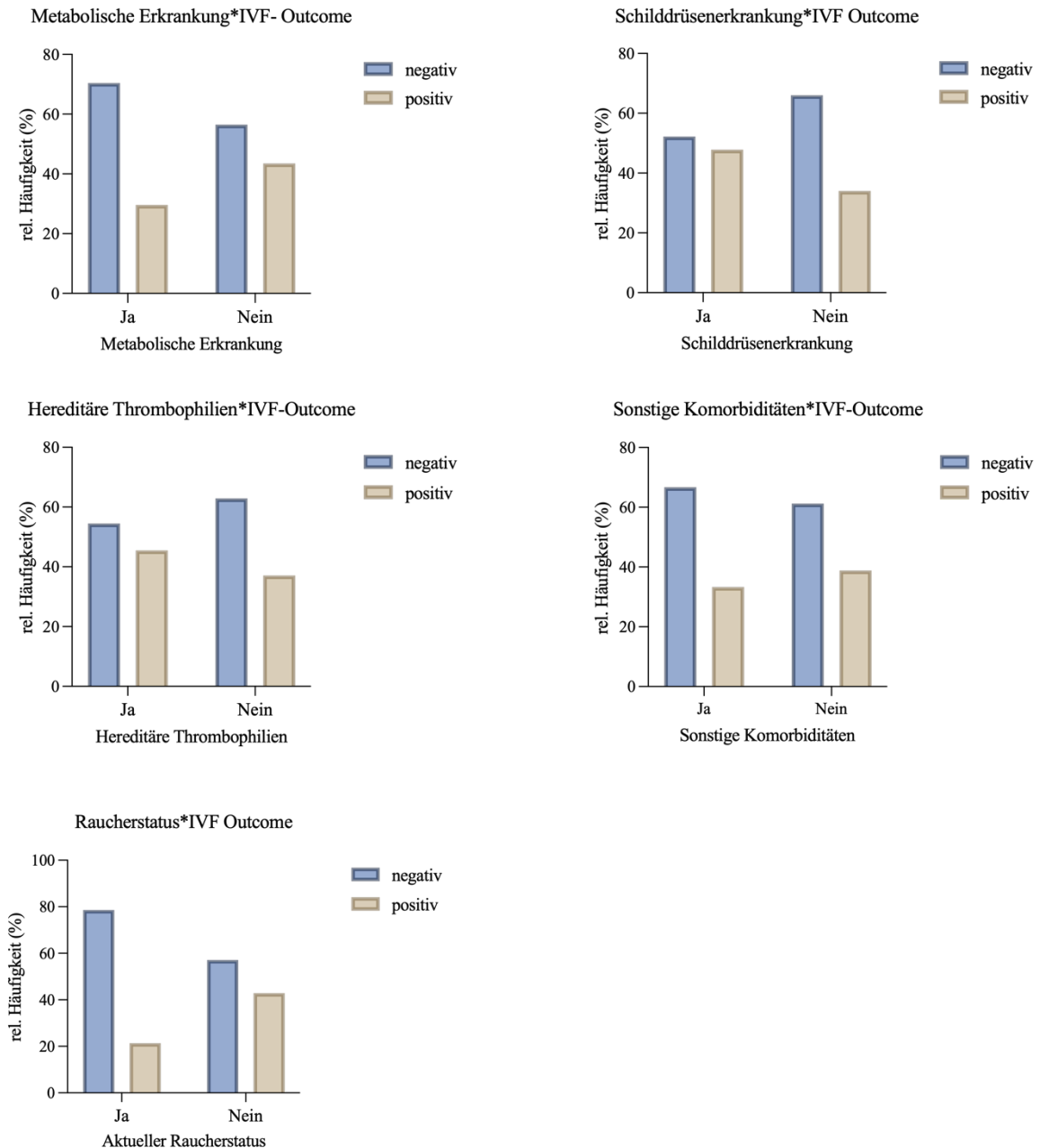


Abbildung 13: Säulendiagramme zur Darstellung ausgewählter Komorbiditäten und des aktuellen Raucherstatus der Studienpopulation, stratifiziert nach IVF-Outcome (positiv vs. negativ)

Bei Nikotinkonsum und metabolischen Störungen fanden sich jedoch tendenziell niedrigere Erfolgsraten.

Raucherinnen wiesen im Vergleich zu Nichtraucherinnen eine niedrigere klinische Schwangerschaftsrate auf (42,9% vs. 21,4%). Patientinnen mit metabolischer Erkrankung erreichten in 29,6 % ein positives Outcome, gegenüber 43,5% ohne metabolische Störung. In den übrigen Kategorien (Schilddrüsenerkrankungen, Thrombophilien, Sonstige) lagen die Erfolgsraten im ähnlichen Bereich (ca. 33- 48%) und zeigten somit keine eindeutigen Unterschiede zwischen den jeweils betroffenen Gruppen.

5.3 Einfluss spezifischer Diagnosen auf die IVF-Erfolgsrate

Alle im deskriptiven Teil erhobenen spezifischen Diagnosen (n = 8) wurden hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit der IVF-Erfolgsrate geprüft.

In den Kategorien uteriner struktureller Anomalien (p=0,039) und chronischer Endometritis (p=0,028) zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem IVF-Outcome, jeweils mit ungünstigeren klinischen Verläufen. Das Vorliegen uteriner Anomalien war mit einer deutlich reduzierten positiven IVF-Erfolgsrate (14,3%) assoziiert, verglichen mit 44,1% bei Patientinnen ohne Hinweis auf eine Störung der uterinen Anatomie oder Integrität. Bei chronischer Endometritis kam es in keinem IVF-Zyklus zu einem positiven Outcome.

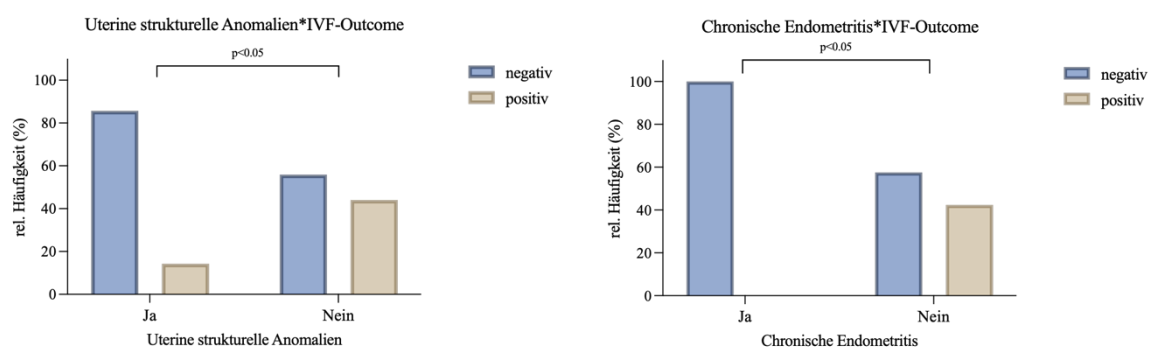


Abbildung 14: Säulendiagramme zur Darstellung ausgewählter Infertilitätsursachen der Studienpopulation mit signifikantem Unterschied im IVF-Outcome (positiv vs. negativ)

Die statistische Analyse ergab für die restlichen Diagnosegruppen folgende Pearson-Chi-Quadrat-Test- Werte: Endometriose $p=0,072$, männlicher Faktor $p=0,614$, Tubenfaktor $p=0,688$, unerklärliche Infertilität $p=0,700$, reduzierte Ovarialreserve $p=0,576$, PCOS $p=0,792$.

Endometriose stellte deskriptiv mit 32,9% die häufigste Diagnose innerhalb des Studienkollektivs dar. Der Pearson-Chi-Quadrat-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied im IVF-Outcome ($p=0,072$). Es fanden sich jedoch tendenziell höhere Erfolgsraten bei Patientinnen mit Endometriose im Vergleich zu Patientinnen ohne Endometriose (55,0% vs. 32,1%).

Für die weiteren Infertilitätsursachen (male factor, Tubenfaktor, unexplained infertility, verminderte Ovarialreserve und PCOS) ergab sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang mit dem IVF-Outcome. Die deskriptive Auswertung zeigte für die Kategorien Male Factor und verminderter Ovarialreserve eine eher niedrigere Erfolgsrate (33,3% vs. 40,0% bzw. 28,6% vs. 39,4%). Demgegenüber waren für den Tubenfaktor und bei unexplained infertility, leichte Vorteile für die jeweiligen Diagnosegruppen erkennbar (44,4% vs. 37,5% bzw. 42,9% ja zu 37,3%).

Für die kleine Gruppe ($n=6$) mit PCOS konnten keine wesentlichen statistischen oder deskriptiven Unterschiede entnommen werden.

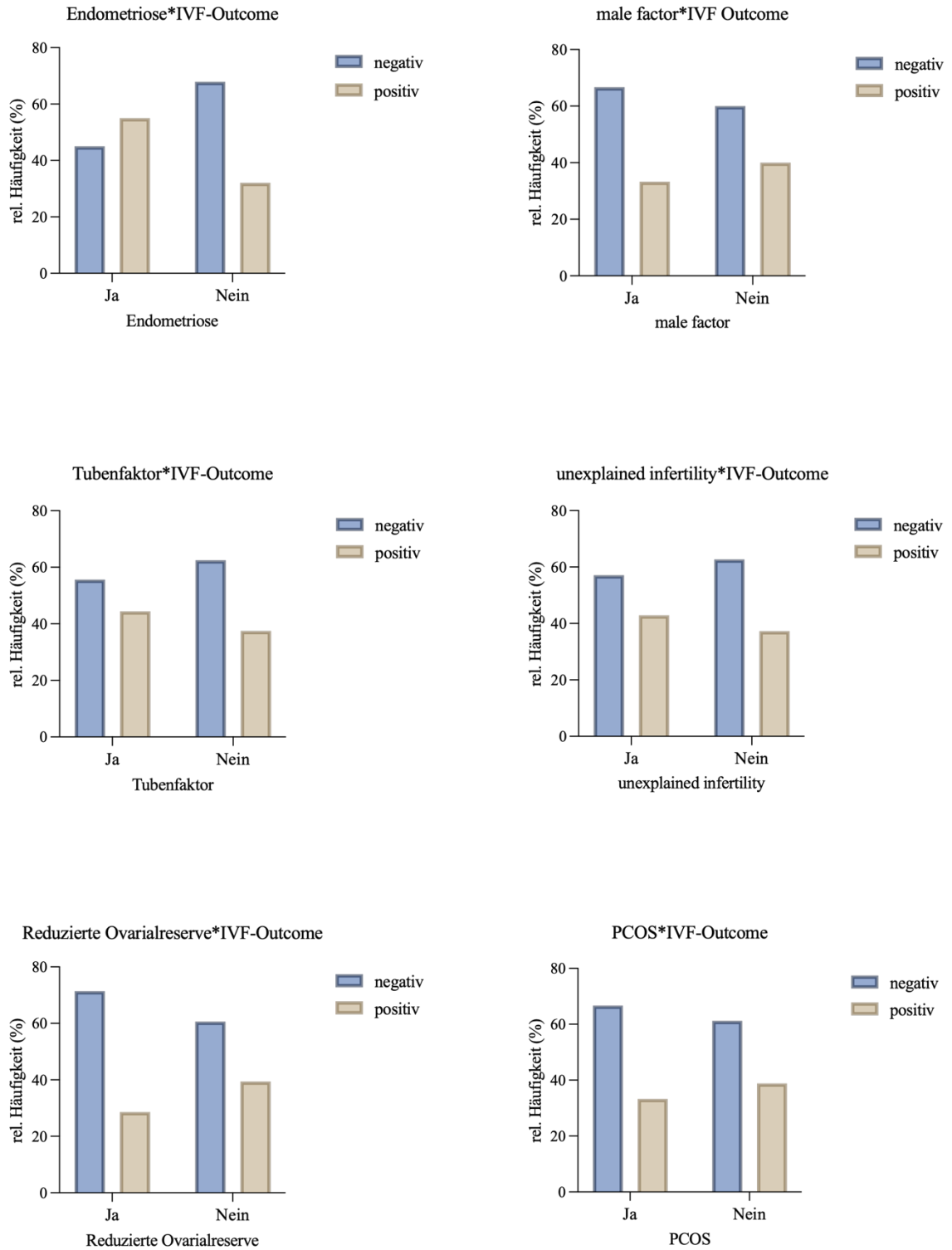


Abbildung 15: Säulendiagramme zur Darstellung weiterer Infertilitätsursachen der Studienpopulation ohne signifikanten Unterschied im IVF-Outcome (positiv vs. negativ)

5.4 Einfluss des Embryotransfertyps auf die IVF-Erfolgsrate

Im Kollektiv erfolgten die Embryotransfers entweder als Frisch- oder Kryotransfer (n=72). Die Analyse mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied in den Erfolgsraten zwischen den Gruppen ($p = 0,465$). Bei den Kryotransfers wurde jedoch eine tendenziell höhere Erfolgsrate beobachtet (41,7% vs. 33,3%).

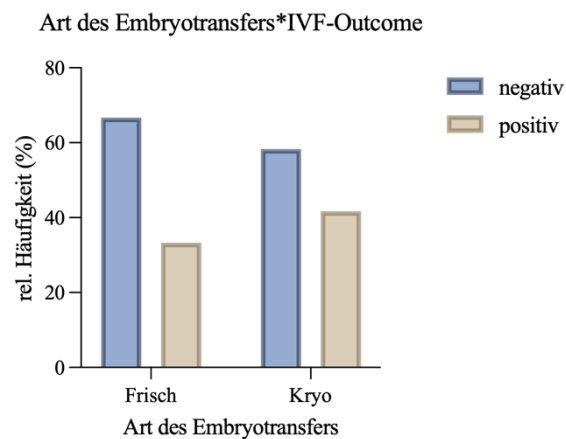


Abbildung 24: Säulendiagramm zur Darstellung der Art des Embryotransfers (Frischtransfer vs. Kryotransfer) der Studienpopulation, stratifiziert nach IVF-Outcome (positiv vs. negativ)

5.5 Einfluss ausgewählter Blutparameter auf die IVF-Erfolgsrate

Im Rahmen der Analyse wurden ausgewählte Blutparameter in Bezug auf ihre mögliche Bedeutung für den IVF-Erfolg untersucht. Hierbei standen die Marker der ovariellen Reserve, das CRP sowie die Blutfettwerte (Gesamtcholesterin, HDL-, LDL-Cholesterin und Triglyzeride) im Fokus.

5.5.1 Zusammenhang zwischen C-reaktivem Protein und IVF-Erfolg

Im Studienkollektiv wurde hsCRP zur Analyse des Zusammenhangs mit dem IVF-Outcome in zwei Kategorien eingeteilt: low hsCRP ($< 1\text{mg/l}$) und high hsCRP ($> 3\text{mg/l}$). Insgesamt standen 41 IVF-Zyklen zur Verfügung (low hsCRP: $n=26$; high hsCRP $n=15$). Patientinnen in der high-hsCRP-Gruppe erzielten in 26,7% ein positives Outcome, in der low-hs-CRP-Gruppe 38,5%. Der Unterschied zwischen diesen Gruppen erwies sich als statistisch nicht signifikant (Pearson-Chi-Quadrat, $p = 0,443$).

Im T-Test für unabhängige Stichproben, zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied. Die mittlere CRP-Konzentration betrug rund 2,0 mg/L bei einem positiven und etwa 3,2 mg/L bei einem negativen Outcome ($p=0,240$). Numerisch gesehen zeigten

Patientinnen mit positivem Outcome geringere Mittelwerte im Vergleich zu Patientinnen mit negativem Outcome.

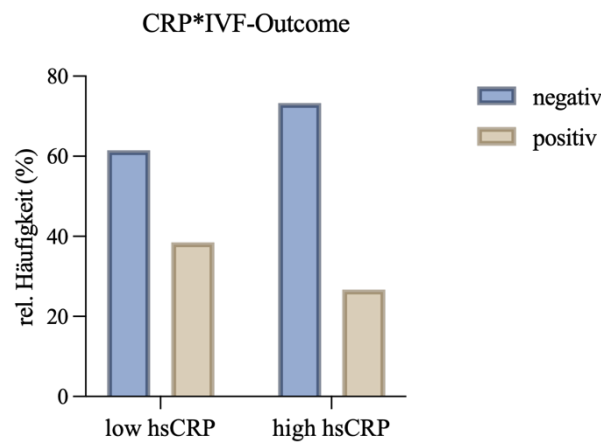


Abbildung 25: Säulendiagramm zur Darstellung der hsCRP-Kategorien (erniedrigt vs erhöht) der Studienpopulation, stratifiziert nach IVF-Outcome (positiv vs. negativ)

5.5.2 Lipidparameter als Einflussfaktor auf die IVF-Erfolgsrate

Der t-Test für unabhängige Stichproben wurde angewandt, um mögliche Unterschiede in den Mittelwerten der metrischen Variablen (Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride) zwischen den Outcome-Gruppen zu prüfen.

		Serumlipidprofil*IVF-Outcome		
		IVF-Outcome	IVF-Outcome	p-Wert
		<i>negativ</i>	<i>positiv</i>	<i>(t-Test)</i>
Gesamtcholesterin	Mittelwert	170.02	170.44	0.956
	± SD	± 31.65	± 26.79	
HDL-Cholesterin	Mittelwert	63.95	67.52	0.324
	± SD	± 15.43	± 11.86	
LDL-Cholesterin	Mittelwert	87.76	84.72	0.665
	± SD	± 28.33	± 25.99	
Triglyceride	Mittelwert	98.31	91.48	0.615
	± SD	± 62.89	± 31.67	

Tabelle 9: Mittelwertvergleich der Serumlipidparameter nach IVF-Outcome (positiv vs. negativ) unter Anwendung des t-Tests

Insgesamt ergab sich für die Mittelwerte der jeweiligen Lipidparameter kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einem positiven und negativen IVF-Outcome:

Gesamtcholesterin $p = 0,956$, HDL-C $p = 0,324$, LDL-C $p = 0,665$ oder Triglyceride $p = 0,615$. Patientinnen mit negativem Outcome wiesen im Mittel höhere Triglyceridspiegel (98,3 vs. 91,5 mg/dl) und LDL-C-Werte (87,8 vs. 84,7 mg/dl) auf. Der HDL-C-Mittelwert war geringfügig höher bei Patientinnen mit positivem Outcome (67,5 vs. 63,9 mg/dl) Für das Gesamtcholesterin ergaben sich nahezu identische Werte in beiden Outcome-Kategorien (170,4 vs. 170,0 mg/dl).

Die Lipidparameter wurden anhand etablierter Grenzwerte dichotomisiert (Gesamtcholesterin <200 vs. ≥ 200 mg/dl, LDL <100 vs. ≥ 100 mg/dl, HDL-C ≥ 50 vs. <50 mg/dl, TG <150 vs. ≥ 150 mg/dl) und mittels Chi-Quadrat-Test mit dem IVF-Outcome verglichen.

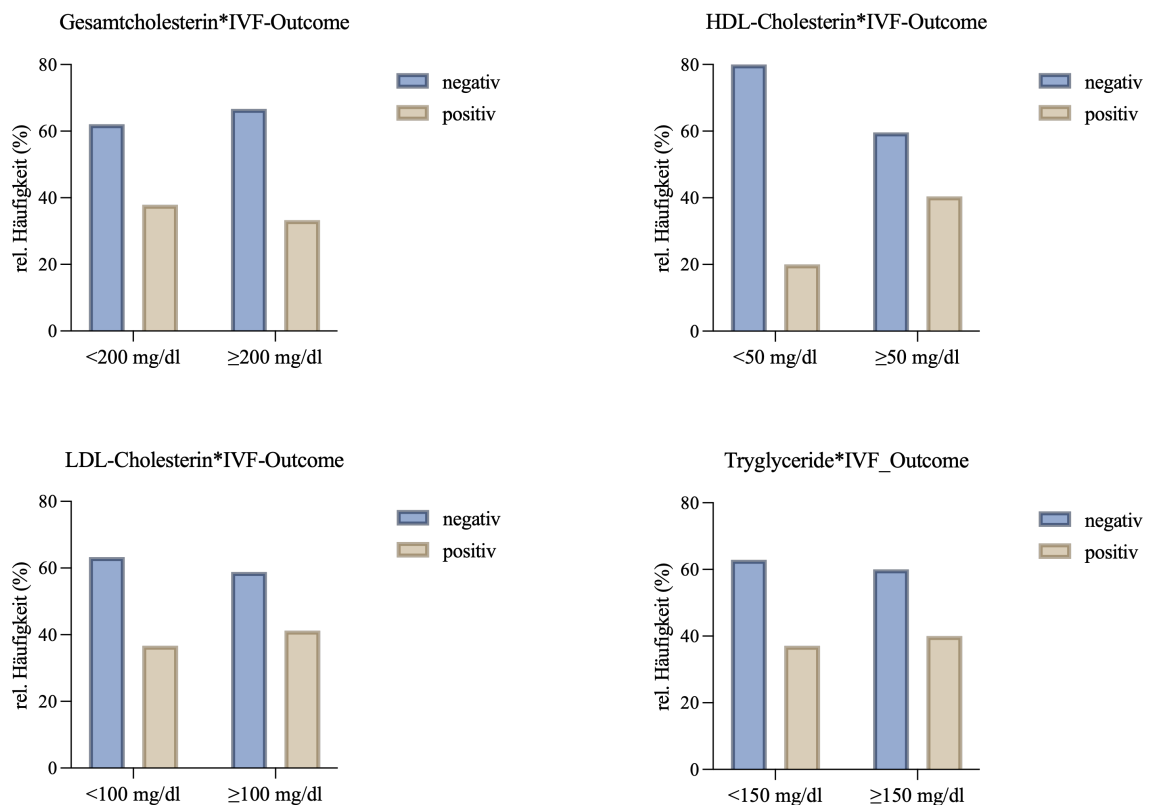


Abbildung 26: Säulendiagramme zur Darstellung der Lipidparameter der Studienpopulation, kategorisiert nach klinisch relevanten Schwellenwerten und stratifiziert nach IVF-Outcome (positiv vs. negativ)

In keiner der Analysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang der klinischen Schwangerschaftsrate (Gesamtcholesterin ($p=0,791$), LDL-C ($p=0,745$), HDL-C ($p=0,220$) und die Triglyceride ($p=0,897$).

Für Gesamtcholesterin, LDL-C und Triglyceride lag der Anteil positiver Outcomes in beiden Cut-off Gruppen im ähnlichen Bereich von etwa 33- 41%. Bei Patientinnen mit HDL-C ≥ 50 mg/dl lag der Anteil positiver Outcomes bei 40,4% und war damit etwa doppelt so hoch wie bei Patientinnen mit HDL-C < 50 mg/dl. Der Zusammenhang war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,220$).

5.6 Einfluss von Körperkomposition und adipositasassoziierten Parametern auf den klinischen IVF-Erfolg

5.6.1 BMI und Körperfettanteil als Einflussgröße auf den IVF-Erfolg

Der Zusammenhang zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) und der IVF-Erfolgsrate wurde anhand einer Kategorisierung in Normalgewicht (< 25 kg/m²) und Übergewicht/Adipositas (≥ 25 kg/m²) untersucht. Patientinnen mit Untergewicht (18,5 kg/m²; n=6) wurden aufgrund der geringen Fallzahl in nachfolgender Analyse ausgeschlossen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen diesen beiden Gruppen (Pearson-Chi-Quadrat-Test, $p=0,265$). Patientinnen mit Übergewicht/Adipositas erreichten in 29,2% ein positives klinisches Outcome, Patientinnen mit Normalgewicht hingegen in 43,8%.

Der mittlere BMI lag bei Patientinnen mit positiver klinischer Schwangerschaft bei 23,5 kg/m² und bei Patientinnen mit negativem Outcome bei 25,6 kg/m². Auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (t-Test, $p=0,119$).

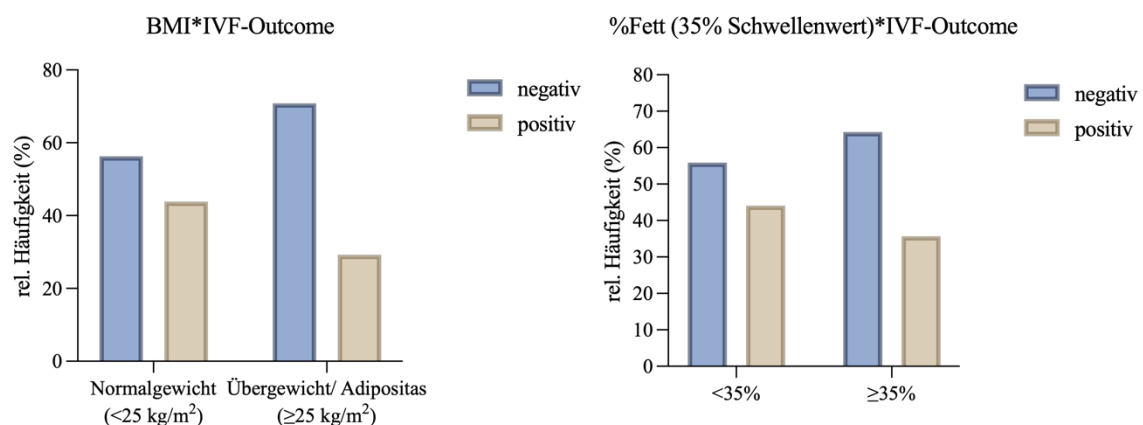


Abbildung 27: Säulendiagramme zur Darstellung des Body-Mass-Index und des Körperfettanteils der Studienpopulation, kategorisiert in Normalgewicht versus Übergewicht/Adipositas, sowie nach Körperfettanteil (adipositasbezogener Schwellenwert), stratifiziert nach IVF-Outcome (positiv vs. negativ). Patientinnen mit Untergewicht wurden nicht berücksichtigt.

Der prozentuelle Körperfettanteil wurde auf Grundlage eines in der Literatur etablierten Schwellenwertes von $\geq 35\%$ in zwei Kategorien eingeteilt ($< 35\%$ vs. $\geq 35\%$). Auch hier

wurden Patientinnen mit niedrigem Körperfettanteil (<21%; n=5) aus dem Gruppenvergleich ausgeschlossen.

Patientinnen mit einem Körperfettanteil $\geq 35\%$ zeigten in 35,7% ein positives Outcome, Patientinnen <35% in 44,1%. Zwischen diesen beiden Kategorien ergab sich kein signifikanter Unterschied in der IVF-Erfolgsrate (Pearson-Chi-Quadrat, $p=0,502$)

In der Mittelwertanalyse mittels t-Test für unabhängigen Stichproben lag der mittlere Körperfettanteil bei Patientinnen mit positiven Outcome im Bereich von 31,7%, bei negativem Outcome bei 34,8%. Auch in diesem Fall ließ sich keine statistische Signifikanz belegen (t-Test, $p=0,231$).

Die standardisierten Körperfettanteile (Z-Score) lagen bei Patientinnen mit negativem IVF-Outcome im Mittel bei 0,74 und bei positivem Outcome bei 0,41. Beide Gruppen befanden sich damit innerhalb einer Standardabweichung oberhalb des Gesamtmittelwerts. Mit einem ermittelten p-Wert von 0,156 wurde das Signifikanzniveau jedoch nicht erreicht.

		z-score*IVF-Outcome				
		IVF-Outcome	n	Mittelwert	SD	zweiseitiger p-Wert
z-score	negativ		37	0.7446	1.24	0.156
	positiv		25	0.4107	1.29	

Tabelle 10: Standardisierte Körperfettwerte (z-Score) nach IVF-Outcome (positiv vs. negativ) mit zweiseitigem p-Wert

5.6.2 Adipositas assoziierte Parameter als Einfluss auf den IVF-Erfolg

5.6.2.1 Adiponectin/Leptin-Ratio

Die Analyse des Adiponectin-/ Leptin-Verhältnisses in Bezug auf den IVF-Outcome erfolgte mittels t-Test für unabhängige Stichproben. Bei ausbleibender klinischer Schwangerschaft lag die Adiponectin/Leptin-Ratio im Mittel bei 1,5 (SD 1,76), bei positiver klinischer Schwangerschaft bei einem Mittelwert von 3,8 (SD 9,87). Die hohe Standardabweichung in der Gruppe der positiven Outcomes ist auf einzelne sehr hohe Werte im Leptinstoffwechsel zurückzuführen. Da die Varianzen in beiden Gruppen laut Levene-Test ($p=0,048$) nicht gleich waren, wurde der t-test unter Annahme ungleicher Varianzen ausgewertet. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,116$).

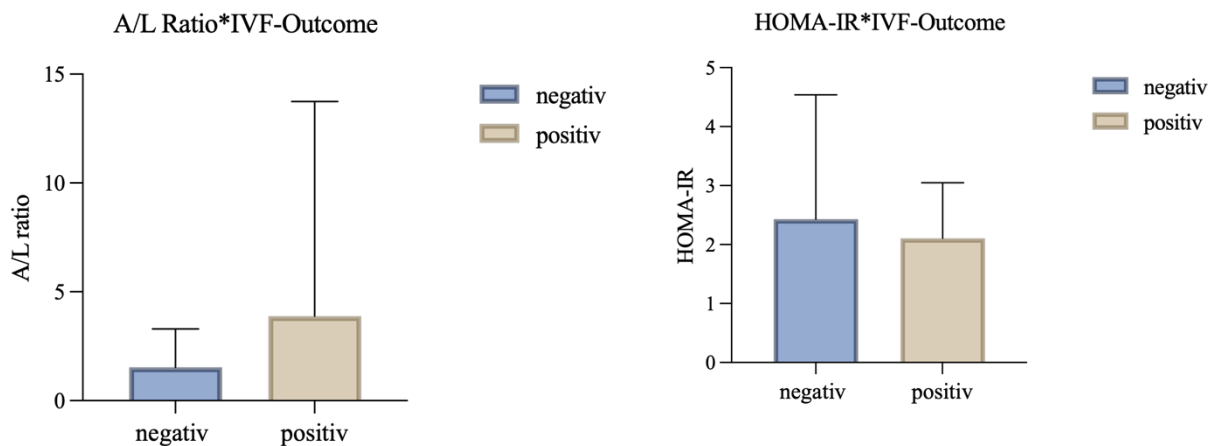


Abbildung 29: Säulendiagramm zur Darstellung der Adiponectin/Leptin-Ratio (A/L-Ratio) der Studienpopulation, stratifiziert nach IVF-Outcome (positiv vs. negativ)

Abbildung 28: Säulendiagramm zur Darstellung des Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) der Studienpopulation, stratifiziert nach IVF-Outcome (positiv vs. negativ)

5.6.2.2 HOMA-IR

In der vorliegenden Kohorte lag der Mittelwert des HOMA-IR-Index bei 2,4 (SD 2,11) in Zyklen ohne klinische Schwangerschaft und bei 2,1 (SD 0,94) in Zyklen klinischer Schwangerschaft. Somit war der HOMA-IR Index im Mittel bei Ausbleiben einer klinischen Schwangerschaft geringfügig höher als bei erfolgreichen IVF-Zyklen. Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich des HOMA-IR-Index jedoch nicht signifikant (t-Test, p-Wert 0,333).

5.7 Zusammenhang zwischen Körperfettanteil und metabolischen Parametern

Zur Charakterisierung der metabolischen Situation der Kohorte wurden Korrelationen zwischen dem prozentuellen Körperfettanteil und Leptin-, Insulin- sowie CRP-Werten mittels Spearman-Rho berechnet und in Streudiagrammen visualisiert. Dabei zeigte sich eine ausgeprägt positive Korrelation zwischen dem Körperfettanteil und Leptin ($r=0,794$; $p<0,001$). Für Insulin ($r=0,595$; $p<0,001$) und hsCRP ($r=0,679$; $p<0,001$) war der Zusammenhang ebenfalls signifikant positiv.

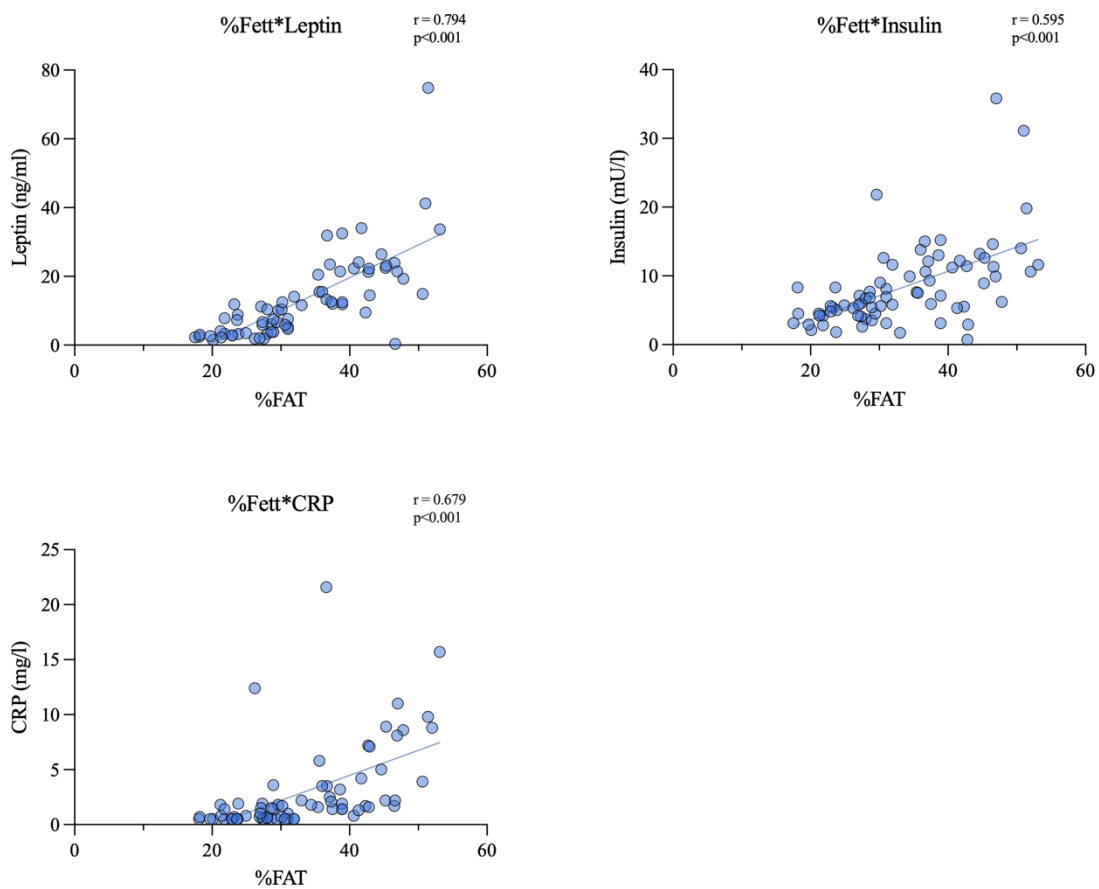


Abbildung 30: Streudiagramme zur Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem prozentuellen Körperfettanteil und Leptin, Insulin, sowie C-reaktivem Protein (CRP) in der Studienpopulation

6 Diskussion

6.1 Analyse und Interpretation der Studienergebnisse

Der Fokus dieser Arbeit bestand in der Ermittlung und Identifikation ausgewählter klinischer, metabolischer und endokriner Parameter, die die weibliche Fertilität potenziell beeinträchtigen und als prädiktive Determinanten für den IVF-Erfolg fungieren können. In der vorliegenden Kohorte mit 88 Follikelpunktionen traten insbesondere das maternale Alter, sowie Störungen des uterinen bzw. endometrialen Milieus als zentrale Einflussgrößen des klinischen Schwangerschaftsoutcomes hervor. Anthropometrische und kardiometabolische Marker im engeren Sinn bildeten vor allem das Risikoprofil der Patientinnen ab, hatten jedoch keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den IVF-Erfolg.

In der Literatur wird ein mütterliches Alter ab dem 35. Lebensjahr als einer der stärksten unabhängigen Prädiktoren des IVF-Erfolgs betrachtet (advanced maternal age, AMA) (6,43). Entsprechend zeigte sich in dieser Altersgruppe (≥ 35 -jährigen) eine signifikante Abnahme der Erfolgswahrscheinlichkeit ($p=0,044$). Damit bestätigt die vorliegende Analyse die klinisch relevante Verschlechterung der reproduktiven Prognose jenseits des 35. Lebensjahres und stützt die Einordnung des maternalen Alters als zentralen Prädiktor des IVF-Erfolgs.

Unter den zugrunde liegenden Infertilitätsursachen manifestieren sich insbesondere uterine und endometriale Faktoren als wesentliche Determinanten des Behandlungserfolgs.

Patientinnen mit strukturellen Uterusanomalien ($n=20$; 22,7%) wiesen signifikant niedrigere klinische Schwangerschaftsraten auf als Frauen ohne solche Veränderungen ($p = 0.039$). Dieser Befund korreliert mit publizierten Daten, denen zufolge sowohl angeborene als auch erworbene uterine Anomalien (Myome, Polypen oder intrauterine Synechien) die klinische Schwangerschaft- und Lebendgeburtenrate nach IVF senken und gleichzeitig das Risiko für wiederholte Spontanaborte erhöhen (90–92).

Des Weiteren wurde die Relevanz der häufig verkannten subklinischen chronischen Endometritis ($n=7$; 8,0%) in diesem Kollektiv bestätigt. Hierbei führte kein einziger IVF-Zyklus mit chronischer Endometritis zu einem positiven Outcome ($p=0,028$). Dieses Ergebnis deckt sich mit der Literatur, in der nachteilige Reproduktionseffekte wie Implantationsversagen und häufigere Spontanaborte beschrieben sind (94).

Die empirische Analyse zeigte bei Endometriose (n= 29; 33%) deskriptiv höhere klinische Schwangerschaftsraten im Vergleich zu Patientinnen ohne Endometriose (55,0% vs. 32,1%). Der Befund sollte jedoch mit Vorbehalt interpretiert werden, da keine Differenzierung nach Erkrankungsstadium, Operationsstatus oder endometriosespezifischen Phänotypen möglich war. Der beobachtete Vorteil fügt sich zwar in das heterogene Bild der derzeitigen Evidenz ein, nach der eine isolierte Endometriose im ART-Kontext nicht zwingend mit schlechteren reproduktiven Ergebnissen verbunden sein muss (71). Da in diesem Kontext aber nicht zwischen isolierter und kombinierter Endometriose differenziert wurde, erlaubt das Ergebnis keine gesicherte Aussage zur Prognose.

Für die übrigen Infertilitätsdiagnosen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im klinischen Schwangerschaftsoutcome.

Tendenziell zeigten Patientinnen mit Tubenfaktor (n=11; 12,5%) in der Analyse des Zusammenhangs mit dem IVF-Outcome marginal höhere Schwangerschaftsraten (44,1% vs. 37,5%). Die Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Erkenntnissen, die für tubare Infertilität höhere klinische Schwangerschaftsraten im Vergleich zu anderen Infertilitätsdiagnosen berichten, wobei *Kozinszky et al.* diese teils optimistische Prognose für diese Indikation jedoch relativieren (152).

Äquivalente Ergebnisse zeigten sich für die Gruppe mit *unexplained infertility* (n=15; 17,05%). Obwohl für diese Diagnose aufgrund fehlender struktureller oder endokriner Auffälligkeiten grundsätzlich eine eher günstigere Prognose angenommen wird, zeigte die Gruppe mit einer klinischen Schwangerschaftsrate von 42,9% gegenüber 37,3% im übrigen Kollektiv nur einen geringfügigen, statistisch nicht signifikanten Vorteil auf (98).

Der *male factor* (n=22; 25,0%) und die verminderte Ovarialreserve (n=7; 8,0%) waren im Allgemeinen mit niedrigeren klinischen Schwangerschaftsraten im Vergleich zur jeweiligen Referenzgruppe assoziiert (*male factor*: 33,3% vs. 40% bzw. *DOR*: 28,6% vs. 39,4%). Dieser Trend deckt sich mit der einschlägigen Literatur, die bei Paaren mit *male factor* bzw. deutlich eingeschränkter Spermienqualität, eine geringere Embryoimplantation und niedrigere klinische Schwangerschaftsraten im Vergleich zu normwertigem Spermogramm beschreibt (85).

Ebenso werden für Patientinnen mit verminderter ovarieller Reserve in mehreren Studien niedrigere Erfolgsraten unter ART berichtet (7,31,74). Aufgrund der geringen Gruppengröße (n=7) gilt dies jedoch nur als Hinweis, nicht aber als gesicherter Effekt.

Für PCOS lässt sich aufgrund der geringen Gruppengröße (n=6; 6,8%) kein verlässlicher Zusammenhang mit dem IVF-Outcome feststellen.

Das untersuchte Kollektiv wies ein breites Spektrum an Begleiterkrankungen auf, mit einem beträchtlichen Anteil metabolischer (37,5%), thyreoidaler (31,8%) und thrombophiler Diathesen (14,8%). Aufgrund der begrenzten Fallzahlen wurden Diabetes mellitus, Adipositas, Hyperlipidämie und arterielle Hypertonie unter dem Begriff metabolischer Begleiterkrankungen zusammengefasst. Insgesamt zeigte sich damit eine deutliche Häufung metabolischer und endokriner Risikokonstellationen, wie sie bei Patientinnen mit Infertilität häufig beschrieben werden (2,108–110). Trotz dieses Risikoprofils ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Komorbiditäten und dem IVF-Outcome nachweisen. Die größten Unterschiede zeigten sich bei Patientinnen mit metabolischen Begleiterkrankungen (29,6% vs. 43,5%), erreichten jedoch ebenfalls keine statistische Signifikanz.

Insgesamt zeigte sich, dass Komorbiditäten in dieser Kohorte keinen eigenständigen prädiktiven Wert für den IVF-Erfolg hatten. Die Literatur legt jedoch nahe, dass Infertilität selbst als klinischer Marker eines erhöhten Risikos für chronische Krankheitslast verstanden werden kann, was die komplexe wechselseitige Beziehung zwischen systemischen Erkrankungen und reproduktiver Gesundheit unterstreicht (108). Demnach sind diese Zusammenhänge nicht ausschließlich unidirektional (Krankheit → Infertilität), sondern auch als bidirektional interpretierbar.

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung an der Kinderwunschambulanz waren 78,9% der Patientinnen Nichtraucherinnen. Obwohl der Konsum von Tabak in der Literatur dosisabhängig mit einer Reduktion der ovariellen Reserve, einer verminderten Oozytenqualität und entsprechend niedrigeren IVF-Erfolgsraten in Verbindung gebracht wird, lies sich dieser Zusammenhang in der vorliegenden Analyse nicht bestätigen (49,50). Die klinischen Schwangerschaftsraten waren bei Raucherinnen zwar niedriger als bei Nichtraucherinnen (21,4% vs. 42,9%), jedoch ohne statistische Signifikanz. Alternative Konsumformen und Passivrauchen wurden nicht erfasst, deshalb ist der Effekt in dieser Analyse möglicherweise unterschätzt.

Hinsichtlich der Wahl des Embryotransfers und der klinischen Schwangerschaftsrate zeigte sich zwar eine etwas höhere Erfolgsrate bei Kryotransfers im Vergleich zu Frischtransfers (41,7% vs. 33,3%), dieser Unterschied war jedoch statistisch unzureichend.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einer multizentrischen randomisierten Studie, in der für Frisch- und Kryotransfers insgesamt vergleichbare klinische Outcomes beschrieben wurden (36).

Die Erhebung der anthropometrischen Daten offenbarte eine Tendenz zu überdurchschnittlich hohem Körpergewicht und erhöhter Körperfettanteile innerhalb der Kohorte.

Der Zusammenhang zwischen ausgeprägter Adipositas, reduzierter Konzeptionswahrscheinlichkeit, einem erhöhten Fehlgeburtsrisiko und einem ungünstigen Schwangerschaftsverlauf ist in der Literatur umfassend beschrieben (120). Im vorliegenden Kollektiv konnte jedoch weder für den BMI im präadipösen-adipösen Bereich ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) noch für einen adipösen Körperfettanteil ($\geq 35\%$) ein signifikanter Zusammenhang mit dem IVF-Outcome nachgewiesen werden. BMI und Körperfettanteil lagen bei erfolgreichen Zyklen zwar tendenziell niedriger, die Unterschiede blieben jedoch ohne statistische Absicherung.

Für die standardisierten Körperfettwerte mittels *Z-Score* lagen die Werte bei positivem und negativem Outcome zwar über dem Durchschnitt (0,7 bzw. 0,4) jedoch jeweils innerhalb einer Standardabweichung vom Mittelwert und damit im Normalbereich.

Diese Diskrepanz zwischen dem in der Literatur gut belegten Risikoprofil adipositasassoziierter Fertilitätsstörungen und den fehlenden Effekten in dieser Kohorte lässt sich dahingehend interpretieren, dass BMI und Körperfettanteil primär Surrogatmarker zugrunde liegender metabolischer Dysfunktionen darstellen. Mehrere Arbeiten zeigen, dass metabolische Auffälligkeiten bereits bei moderat erhöhten Körperfettanteilen auftreten können (29,8– 34,9%) und dass die Fettdistribution, insbesondere ein erhöhter viszeraler Fettanteil, reproduktionsmedizinische relevanter ist als die Gesamtfettmasse (120,123,124). Dies entspricht auch der von der *Lancet-Kommission* vorgeschlagenen Unterscheidung zwischen Adipositas mit metabolischer bzw. organbezogenen Komplikationen und Adipositas ohne nachweisbare Dysfunktionen (120). Vor diesem Hintergrund erscheint die alleinige Betrachtung von BMI oder Gesamtkörperfettanteil für die Einschätzung des reproduktiven Risikos nur eingeschränkt geeignet, während die Kombination aus Konstitution (BMI, Körperfett) und metabolischen

Markern eine wesentlich präzisere Einschätzung des potenziellen Einflusses auf den IVF-Outcome ermöglichen.

Die adipositasassoziierten Hormone Leptin und Adiponektin stellen eine wichtige Schnittstelle zwischen Fettgewebe, Stoffwechsel und Reproduktion dar und werden in der Literatur mit Fertilitätsstörungen in Verbindung gebracht. (127,128) (128,129). Um die Fettgewebefunktion und potenzielle metabolische Dysfunktionen integrativ abzubilden, wurde in dieser Arbeit das Adiponektin/Leptin-Verhältnis (A/L-Ratio) herangezogen. Während 30,7% der Patientinnen mit Werten $< 0,5$ eine Konstellation mit metabolischem Risiko aufwiesen, lagen 48% mit einer Ratio ≥ 1 im unauffälligen Bereich.

Ein Mittelwert von 1,5 der Gruppe ohne klinische Schwangerschaft, steht einem Wert von 3,8 in der Gruppe mit positivem Reproduktionsergebnis ohne statistischer Signifikanz gegenüber, zumal beide Gruppen insgesamt noch als metabolisch unauffällig zu werten sind. Unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl und der ausgeprägten Varianz, insbesondere der Leptinwerte, fand sich in dieser Kohorte trotz des in der Literatur beschriebenen Stellenwerts der A/L-Ratio als Marker metabolischer Risikokonstellationen kein Hinweis auf einen prädiktiven Zusammenhang mit dem Eintreten einer klinischen Schwangerschaft (136).

Da ein erhöhter Körperfettanteil physiologisch eng mit Beeinträchtigungen der Glukoseverwertung und der Entwicklung einer Insulinresistenz verknüpft ist, lag es im Rahmen dieser Arbeit nahe, ergänzend zu prüfen, ob sich Hinweise auf eine Insulinresistenz auch im IVF-Outcome widerspiegeln.

Der HOMA-IR lag in der vorliegenden Kohorte im Mittel bei 2,2 mit einem Median von 1,8 und zeigte damit eine rechtsschiefe Verteilung mit überwiegend Werte im Bereich von „Insulinresistenz unwahrscheinlich“ bis hin zu grenzwertigen Konstellationen.

Patientinnen mit positiver klinischer Schwangerschaft wiesen im Mittel einen HOMA-IR von 2,1 auf, bei negativer klinischer Schwangerschaft lag der Mittelwert bei 2,4. Dieser Unterschied war nicht signifikant und erlaubt daher keine gesicherten Rückschlüsse auf einen Einfluss der Insulinresistenz auf den IVF-Erfolg der Kohorte. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass für diese Auswertung nur ein Teilkollektiv von 28 Zyklen zur Verfügung stand, da nicht bei allen Patientinnen Nüchtern glukosewerte erhoben wurden, sodass die Aussagekraft der Analyse deutlich eingeschränkt ist. Die überwiegend milden Ausprägungen der HOMA-IR-Werte in dieser Kohorte erklären zudem plausibel, warum

sich trotz der in der Literatur beschriebenen negativen Auswirkungen einer ausgeprägten Insulinresistenz kein Einfluss auf den IVF-Outcome nachweisen ließ (147).

In der vorliegenden Kohorte lagen die mittleren Lipidwerte im physiologischen Bereich und weder die kategorisierte Analyse der Lipidwerte noch die Mittelwertvergleiche zeigten einen signifikanten Einfluss auf den IVF-Erfolg. Auffällig war lediglich ein nicht signifikanter Trend zu niedrigeren klinischen Schwangerschaftsraten bei HDL-C-Werten unter 50 mg/dl, der im Kontext des mit niedrigen HDL-C-Spiegeln assoziierten, metabolischen Risikoprofils biologisch plausibel erscheint (119).

Etwa ein Viertel der Patientinnen wies ein CRP > 3 mg/L auf und befand sich damit im von der Literatur definierten hohen Risikobereich, während die übrigen Patientinnen überwiegend im niedrigen oder intermediären Bereich lagen (114). In der Gegenüberstellung zeigten Patientinnen mit CRP > 3 mg/L niedrigere klinische Schwangerschaftsraten als jene mit niedrigeren Werten (26,7% vs. 38,5%). Auch lagen die mittleren CRP-Konzentrationen bei Zyklen mit klinischer Schwangerschaft niedriger als bei ausbleibendem Behandlungserfolg (2,0 mg/L vs. 3,2 mg/L). Dieser Zusammenhang erreichte in der vorliegenden Kohorte keine statistische Signifikanz, folgt aber der in der Literatur beschriebenen Tendenz, wonach CRP-Werten < 1mg/L signifikant höheren klinischen Schwangerschaftsraten assoziiert sind als Werte > 3mg/L (116).

Die durchgeführten Korrelationsanalysen charakterisieren das metabolische Profil der Kohorte und verdeutlichen die komplexe Beziehung zwischen den anthropometrischen und metabolischen Parametern. Höhere Körperfettwerte korrelierten erwartungsgemäß signifikant mit höheren Leptin- ($r=0,794$), CRP- ($r=0,679$) und Insulinwerten ($r=0,595$). Dies spricht für eine metabolisch aktive und inflammatorisch geprägte Fettgewebisdysfunktion und bildet ein typisches Bild einer metabolisch belasteten IVF-Population ab. Im Hinblick auf die Forschungsfrage erscheint jedoch relevant, dass sich dieses metabolische Muster trotz der ausgeprägten Zusammenhänge untereinander nicht in einem klaren Unterschied des IVF-Outcomes widerspiegelte. Kardiometabolische Faktoren erscheinen damit eher als ein Bestandteil einer komplexen Hintergrundbelastung und als potenzielle Verstärker bestehender Risikokonstellationen, ohne in dieser Stichprobe als eigenständige Prädiktoren des IVF-Erfolgs fassbar zu sein.

Abschließend ist im Hinblick auf die in dieser Arbeit erfassten endokrinen Komorbiditäten, insbesondere Schilddrüsenerkrankungen, anzumerken, dass TSH-Werte für alle Patientinnen als zentraler Laborparameter erhoben wurden und überwiegend im Zielbereich (0,4- 4,0 $\mu\text{U/mL}$) lagen. Unter dem Sammelbegriff „Schilddrüsendysfunktion“ wurden unter anderem unterschiedliche Konstellationen zusammengefasst, ohne zwischen Autoimmunthyreoiditis, manifester und subklinischer Hypo- bzw. Hyperthyreose oder bestehender Substitutionstherapie zu differenzieren. Des Weiteren erfolgte keine weiterführende Charakterisierung mittels fT3 und fT4. Daher lässt sich TSH in dieser Studie in diesem Zusammenhang nicht als relevante Determinante des IVF-Erfolges einordnen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen dafür, dass der Erfolg einer IVF-Behandlung maßgeblich durch das maternale Alter sowie durch Faktoren geprägt wird, die das endometriale Implantationsmilieu betreffen.

Das maternale Alter stellt dabei einen zentralen limitierenden Faktor dar und entfaltet seinen Einfluss vor allem über altersassoziierte Veränderungen der ovariellen Funktion und der Gametenqualität. Uterine Strukturveränderungen sowie Störungen des endometrialen Milieus, insbesondere im Rahmen einer chronischen Endometritis, greifen demgegenüber direkt in die für die Implantation essenziellen Prozesse ein und können den Therapieerfolg unabhängig von der ovariellen Funktion wesentlich beeinträchtigen.

Metabolische und endokrine Parameter scheinen demgegenüber eher über indirekte Mechanismen auf das reproduktive System einzuwirken und entfalten ihre klinische Relevanz vor allem bei ausgeprägt pathologischen Konstellationen, wobei im vorliegenden Kollektiv bei negativem IVF-Outcome eine tendenziell ungünstigere metabolische Konstellation mit höheren BMI-Werten und einem im Mittel niedrigeren Adiponectin/Leptin-Verhältnis zu beobachten war. Da die metabolische Gesamtsituation in dieser Kohorte überwiegend mild ausgeprägt war, traten entsprechende Parameter nicht als vorrangige Einflussgrößen hervor.

Zur weiteren Einordnung der beobachteten Trends und zur Beurteilung ihrer klinischen Relevanz wären Untersuchungen mit größeren Fallzahlen und einem breiteren Spektrum metabolischer Ausprägungen erforderlich.

6.2 Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Daten, dass in dieser Kohorte vor allem das maternale Alter sowie uterine und endometriale Faktoren, insbesondere strukturelle Veränderungen und die chronische Endometritis, die zentralen Determinanten des IVF-Erfolgs darstellten. Metabolische Faktoren wie das Lipidprofil, Adipokine, Insulinresistenz oder Körperfettstatus sowie Komorbiditäten und Nikotinkonsum, zeigten trotz ihrer bekannten pathophysiologischen Bedeutung in der Literatur, keinen statistisch signifikanten Effekt auf das Eintreten einer klinischen Schwangerschaft bei IVF-Behandlungen. Endokrine Faktoren, darunter vor allem Schilddrüsenerkrankungen, spielten ebenfalls keine wesentliche Rolle. Im Hinblick auf die Forschungsfrage deutet dies darauf hin, dass in dieser Kohorte vor allem die klinischen Faktoren bzw. spezifische gynäkologische Diagnosen und weniger metabolische oder endokrine Parameter das IVF-Outcome bestimmten.

6.3 Einschränkungen der Studie

Diese Studie unterliegt mehreren Limitationen, die sowohl das Studiendesign als auch Messungen und Definitionen betreffen. Durch das retrospektive Design mit Auswertung von Daten aus dem Geburtendokumentationsprogramm PIA/ViewPoint, aus Arztbriefen sowie von Studienassistentinnen erhobenen Laborparameter war die Datenqualität maßgeblich von der Vollständigkeit und Genauigkeit der Dokumentation abhängig. In einzelnen Fällen lagen unvollständige oder inkonsistente Angaben vor, was zu lückenhaften Datensätzen in der Analyse führte.

Die Fallzahl war insgesamt gering und einige Subgruppen waren nur mit sehr wenigen Fällen vertreten, was die statistische Power zusätzlich einschränkte. Zudem wurden unterschiedliche Infertilitätsursachen sowie behandelte und unbehandelte Begleiterkrankungen gemeinsam ausgewertet. Thyreotropin wurde ohne weiterführende Differenzierung der Schilddrüsenfunktion betrachtet und der Nikotinkonsum nur grob (Raucherin/Nichtraucherin) erfasst, sodass potenzielle Effekte innerhalb einzelner Gruppen abgeschwächt wurden.

Schließlich wurde als primärer Outcome das Erreichen einer klinischen Schwangerschaft und nicht die Lebendgeburt gewählt, sodass spätere Schwangerschaftsverläufe dadurch nicht erfasst werden konnten.

Literaturverzeichnis

1. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. Dezember 2018;62:2–10.
2. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 6. Juli 2021;326(1):65–76.
3. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. April 2017;107(4):840–7.
4. Bellver J, Donnez J. Introduction. *Fertil Steril*. Juni 2019;111(6):1033–5.
5. Bala R, Singh V, Rajender S, Singh K. Environment, Lifestyle, and Female Infertility. *Reprod Sci*. 1. März 2021;28(3):617–38.
6. Wölfler MM. Fertilität – Mythos und Realität. *J Für Klin Endokrinol Stoffwechs*. April 2021;14(1):11–9.
7. Santoro N, Polotsky AJ. Infertility Evaluation and Treatment. *N Engl J Med*. 13. März 2025;392(11):1111–9.
8. Zanettoullis AT, Mastorakos G, Vakas P, Vlahos N, Valsamakis G. Effect of Stress on Each of the Stages of the IVF Procedure: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 5. Januar 2024;25(2):726.
9. Margan R, Margan MM, Fira-Mladinescu C, Putnoky S, Tuta-Sas I, Bagiu R, u. a. Impact of Stress and Financials on Romanian Infertile Women Accessing Assisted Reproductive Treatment. *Int J Environ Res Public Health*. 10. März 2022;19(6):3256.
10. 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.
11. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. Dezember 2018;62:2–10.
12. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R, u. a. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. September 2017;108(3):393–406.
13. Liang Y, Huang J, Zhao Q, Mo H, Su Z, Feng S, u. a. Global, regional, and national prevalence and trends of infertility among individuals of reproductive age (15–49 years) from 1990 to 2021, with projections to 2040. *Hum Reprod*. Januar 2025;40(3):529–44.
14. Liu J, Qin Y, Liu H, Liu Y, Yang Y, Ning Y, u. a. Global, regional, and national burden of female infertility and trends from 1990 to 2021 with projections to 2050 based on the GBD 2021 analysis. *Sci Rep*. 21. Mai 2025;15:17559.
15. Feng J, Wu Q, Liang Y, Liang Y, Bin Q. Epidemiological characteristics of infertility, 1990–2021, and 15-year forecasts: an analysis based on the global burden of disease study 2021. *Reprod Health*. 19. Februar 2025;22:26.
16. Burden of female infertility in 204 countries and territories, 1990–2021: results from the Global Burden of Disease Study 2021 [Internet]. [zitiert 21. September 2025]. Verfügbar unter: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/0167482X.2025.2459618?needAccess=true>
17. Cheng X, Ma J, Wang W, Cai X, Li B, Chen L, u. a. Global, regional, and national burden and trend of infertility and its subtypes from 1990 to 2021, with projections to 2035. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 15. August 2025 [zitiert 21. September 2025]; Verfügbar unter: <https://link.springer.com/10.1007/s10815-025-03592-5>
18. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 6. Juli 2021;326(1):65.
19. Santoro N, Polotsky AJ. Infertility Evaluation and Treatment. *N Engl J Med*. 13. März 2025;392(11):1111–9.

20. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, u. a. Male infertility. *The Lancet*. Januar 2021;397(10271):319–33.
21. female-age-related-fertility-decline.pdf [Internet]. [zitiert 22. September 2025]. Verfügbar unter: <https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2014/03/female-age-related-fertility-decline.pdf>
22. Boxem AJ, Blaauwendraad SM, Mulders AGMGJ, Bekkers EL, Gaillard R, Jaddoe VWV. Age among women and men, time to pregnancy and risk of miscarriage. *BMC Med*. 17. November 2025;23:639.
23. Wang QH, Ye JJ, Chen ZY, Zhang CC, Liao XY, Zheng L, u. a. Current risk factors for male infertility and semen parameters: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Asian J Androl* [Internet]. 13. Januar 2026 [zitiert 14. Januar 2026]; Verfügbar unter: <https://journals.lww.com/10.4103/aja202552>
24. Cook WK, Li L, Kerr WC, Martinez P. Understanding clustered behavioral risk factors among adults in the United States: A gender-specific analysis of alcohol and other substance use and obesity. *Alcohol Clin Exp Res*. 2025;49(10):2199–212.
25. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Cedars M, Falcone T, Hansen K, u. a. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertil Steril*. November 2021;116(5):1255–65.
26. Gaß P. Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung.
27. The Unexplained Infertility guideline group, Romualdi D, Ata B, Bhattacharya S, Bosch E, Costello M, et al. Evidence-based guideline: Unexplained Infertility. Brüssel: European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE); 2023. Verfügbar unter: www.eshre.eu
28. Infertility Workup for the Women’s Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet Gynecol*. Juni 2019;133(6):e377–84.
29. Tulandi T, Mocanu E, Purandare N, Nelson SM, Barnea ER, Dolmo Carluccio R, u. a. Gynecologic surgery for benign disease: Preserving reproductive potential. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. [zitiert 26. September 2025];n/a(n/a). Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijgo.70546>
30. Santoro N, Polotsky AJ. Infertility Evaluation and Treatment. *N Engl J Med*. 13. März 2025;392(11):1111–9.
31. Van Voorhis BJ. In Vitro Fertilization. *N Engl J Med*. 25. Januar 2007;356(4):379–86.
32. Penzias A, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, Jindal S, u. a. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril*. Februar 2020;113(2):305–22.
33. Huang JYJ, Rosenwaks Z. In vitro fertilisation treatment and factors affecting success. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Dezember 2012;26(6):777–88.
34. Bing Y, Ouellette RJ. Fertilization In Vitro. In: Vaillancourt C, Lafond J, Herausgeber. *Human Embryogenesis* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2009 [zitiert 26. September 2025]. S. 251–66. (Methods in Molecular Biology; Bd. 550). Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-1-60327-009-0_16
35. Bartolucci AF, Peluso JJ. Necessity is the mother of invention and the evolutionary force driving the success of in vitro fertilization. *Biol Reprod*. 11. Februar 2021;104(2):255–73.
36. Shi Y, Sun Y, Hao C, Zhang H, Wei D, Zhang Y, u. a. Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women. *N Engl J Med*. 11. Januar 2018;378(2):126–36.

37. Wei D, Sun Y, Zhao H, Yan J, Zhou H, Gong F, u. a. Frozen versus fresh embryo transfer in women with low prognosis for in vitro fertilisation treatment: pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *BMJ*. 29. Januar 2025;388:e081474.
38. Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. *Am J Obstet Gynecol*. September 2017;217(3):270–81.
39. Källén B. Maternal morbidity and mortality in in-vitro fertilization. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Juni 2008;22(3):549–58.
40. Barcroft JF, Galazis N, Jones BP, Getreu N, Bracewell-Milnes T, Grewal KJ, u. a. Fertility treatment and cancers—the eternal conundrum: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 18. März 2021;36(4):1093–107.
41. van Eekelen R, van Geloven N, van Wely M, Bhattacharya S, van der Veen F, Eijkemans MJ, u. a. IVF for unexplained subfertility; whom should we treat? *Hum Reprod Oxf Engl*. 13. Juni 2019;34(7):1249–59.
42. Shingshetty L, Cameron NJ, Mclernon DJ, Bhattacharya S. Predictors of success after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. Mai 2024;121(5):742–51.
43. Seshadri S, Morris G, Serhal P, Saab W. Assisted conception in women of advanced maternal age. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Januar 2021;70:10–20.
44. Vitagliano A, Paffoni A, Viganò P. Does maternal age affect assisted reproduction technology success rates after euploid embryo transfer? A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. August 2023;120(2):251–65.
45. Marti-Garcia D, Martinez-Martinez A, Sanz FJ, Devesa-Peiro A, Sebastian-Leon P, del Aguila N, u. a. Age-related uterine changes and its association with poor reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 30. November 2024;22:152.
46. 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;14:19216.
47. Evenson DP, Djira G, Kaspersen K, Christianson J. Relationships between the age of 25,445 men attending infertility clinics and sperm chromatin structure assay (SCSA®) defined sperm DNA and chromatin integrity. *Fertil Steril*. August 2020;114(2):311–20.
48. Datta AK, Campbell S, Diaz-Fernandez R, Nargund G. Livebirth rates are influenced by an interaction between male and female partners' age: analysis of 59951 fresh IVF/ICSI cycles with and without male infertility. *Hum Reprod Oxf Engl*. 6. September 2024;39(11):2491–500.
49. Firms S, Cruzat VF, Keane KN, Joesbury KA, Lee AH, Newsholme P, u. a. The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: a review and presentation of original data. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 16. Dezember 2015;13:134.
50. Tobacco or marijuana use and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. April 2024;121(4):589–603.
51. Fan S, Zhang Z, Wang H, Luo L, Xu B. Associations between tobacco inhalation and semen parameters in men with primary and secondary infertility: a cross-sectional study. *Front Endocrinol*. 14. Mai 2024;15:1396793.
52. Choudhury BP, Das S, Kar KK, Slama P, Kolesarova A, Rosas IM, u. a. Endocrine Disruption as a Mediator of Declining Semen Quality in Smokers. *Cells*. 29. August 2025;14(17):1345.
53. Impact of different typologies of smoking on ovarian reserve and oocyte quality in women performing ICSI cycles: an observational prospective study.

54. Trapphoff T, Ontrup C, Krug S, Dieterle S. Consumption of hookahs, e-cigarettes, and classic cigarettes and the impact on medically assisted reproduction treatment. *Sci Rep*. 26. April 2024;14:9597.
55. 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.
56. Donato M, Capalbo A, Morizio E, Fratini RM, Pilenzi L, D'Antonio F, u. a. The Role of Lifestyle Intervention in Female Fertility: A Modifiable Factor for Preconception Health. *Nutrients*. 25. Juni 2025;17(13):2101.
57. Hood RB, Liang D, Wang Y, Tan Y, Souter I, Jones DP, u. a. Metabolic Mechanisms Underlying the Association Between the Profertility Diet and In Vitro Fertilization End Points. *J Nutr*. Februar 2025;155(2):559–69.
58. Rao W, Li Y, Li N, Yao Q, Li Y. The association between caffeine and alcohol consumption and IVF/ICSI outcomes: A systematic review and dose–response meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 19. Oktober 2022;101(12):1351–63.
59. Liu J, Dai Y, Yuan J, Li R, Hu Y, Su Y. Does exposure to air pollution during different time windows affect pregnancy outcomes of in vitro fertilization treatment? A systematic review and meta-analysis. *Chemosphere*. September 2023;335:139076.
60. Wu S, Zhang Y, Hao G, Chen X, Wu X, Ren H, u. a. Interaction of air pollution and meteorological factors on IVF outcomes: A multicenter study in China. *Ecotoxicol Environ Saf*. Juli 2023;259:115015.
61. Raad G, Tanius J, Azoury J, Daher A, Fakih C, Bakos HW. Neurophysiology of cognitive behavioural therapy, deep breathing and progressive muscle relaxation used in conjunction with ART treatments: a narrative review. *Hum Reprod Update*. 19. Februar 2021;27(2):324–38.
62. Chai Y, Li Q, Wang Y, Niu B, Chen H, Fan T, u. a. Cortisol dysregulation in anxiety infertile women and the influence on IVF treatment outcome. *Front Endocrinol*. 13. Juni 2023;14:1107765.
63. Aimagambetova G, Issanov A, Terzic S, Bapayeva G, Ukybassova T, Baikoshkarova S, u. a. The effect of psychological distress on IVF outcomes: Reality or speculations? *PLoS ONE*. 14. Dezember 2020;15(12):e0242024.
64. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *The Lancet*. Februar 2021;397(10276):839–52.
65. As-Sanie S, Mackenzie SC, Morrison L, Schrepf A, Zondervan KT, Horne AW, u. a. Endometriosis: A Review. *JAMA*. 1. Juli 2025;334(1):64–78.
66. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 15. Januar 2009;360(3):268–79.
67. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *Longo DL, Herausgeber. N Engl J Med*. 26. März 2020;382(13):1244–56.
68. Maignien C, Santulli P, Gayet V, Lafay-Pillet MC, Korb D, Bourdon M, u. a. Prognostic factors for assisted reproductive technology in women with endometriosis-related infertility. *Am J Obstet Gynecol*. März 2017;216(3):280.e1-280.e9.
69. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. September 2012;98(3):591–8.
70. Supramaniam PR, Mittal M, Becker C, Jayaprakasan K, the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Effect of Surgery on Endometriomas on Fertility (2025 Second Edition). *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2025;132(11):e175–84.
71. Paul RC, Deans R, Henry A, Ng C, Rowlands I, Mishra GD, u. a. Cumulative live birth rates in women with endometriosis undergoing ART treatment. *Hum Reprod*. 6. Oktober 2025;deaf191.

72. Corachán A, Pellicer N, Pellicer A, Ferrero H. Novel therapeutic targets to improve IVF outcomes in endometriosis patients: a review and future prospects. *Hum Reprod Update*. 20. August 2021;27(5):923–72.
73. Mariadas H, Chen JH, Chen KH. The Molecular and Cellular Mechanisms of Endometriosis: From Basic Pathophysiology to Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 10. März 2025;26(6):2458.
74. Zeng Y, Zhang Y, Cao Q, Gao Z, Tang T. Independent predictors and thresholds of in vitro fertilization outcomes in patients with diminished ovarian reserve. *Sci Rep*. 29. Mai 2025;15:18875.
75. Yeganeh L, Giri R, Flanagan M, Panay N, Anderson RA, Bennie A, u. a. Evidence-based guideline: Premature Ovarian Insufficiency. *Fertil Steril*. Februar 2025;123(2):221–36.
76. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. Mai 2016;31(5):926–37.
77. Sun B, Li L, Zhang Y, Wang F, Sun Y. Pregnancy outcomes in women with primary ovarian insufficiency in assisted reproductive technology therapy: a retrospective study. *Front Endocrinol*. 29. April 2024;15:1343803.
78. McCartney CR, Marshall JC. Polycystic Ovary Syndrome. Solomon CG, Herausgeber. *N Engl J Med*. 7. Juli 2016;375(1):54–64.
79. Williams T. Polycystic Ovary Syndrome: Common Questions and Answers. POLYCYSTIC OVARY Syndr.
80. Dilliyappan S, Kumar AS, Venkatesalu S, Palaniyandi T, Baskar G, Sivaji A, u. a. Polycystic ovary syndrome: Recent research and therapeutic advancements. *Life Sci*. Dezember 2024;359:123221.
81. Leal CRV, Zanolli K, Spritzer PM, Reis FM. Assisted Reproductive Technology in the Presence of Polycystic Ovary Syndrome: Current Evidence and Knowledge Gaps. *Endocr Pract*. Januar 2024;30(1):64–9.
82. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome – 2023. *Reprod Endocrinol*. 29. September 2023;(69):59–79.
83. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, Legro RS, Franks S, Moran LJ, u. a. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. September 2022;10(9):668–80.
84. Tang K, Wu L, Luo Y, Gong B. In vitro fertilization outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. April 2021;259:146–52.
85. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, u. a. Male infertility. *The Lancet*. Januar 2021;397(10271):319–33.
86. Tournaye H, Krausz C, Oates RD. Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Juli 2017;5(7):544–53.
87. Wan B, Fu Y, Ma N, Zhou Z, Lu W. Sperm DNA fragmentation and assisted reproduction: an umbrella meta-analysis. *Eur J Med Res [Internet]*. 7. Januar 2026 [zitiert 17. Januar 2026]; Verfügbar unter: <https://link.springer.com/10.1186/s40001-025-03801-y>
88. Machałowski T, Machałowska J, Gill K, Ziętek M, Piasecka M, Mrugacz G, u. a. Sperm DNA Fragmentation Impairs Early Embryo Development but Is Not Predictive of Pregnancy Outcomes: Insights from 870 ICSI Cycles. *Int J Mol Sci*. 16. August 2025;26(16):7923.
89. Tsevat DG, Wiesenfeld HC, Parks C, Peipert JF. Sexually transmitted diseases and infertility. *Am J Obstet Gynecol*. Januar 2017;216(1):1–9.
90. Carbonnel M, Pirtea P, De Ziegler D, Ayoubi JM. Uterine factors in recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril*. März 2021;115(3):538–45.

91. Qiu J, Du T, Chen C, Lyu Q, Mol BW, Zhao M, u. a. Impact of uterine malformations on pregnancy and neonatal outcomes of IVF/ICSI–frozen embryo transfer. *Hum Reprod.* 1. März 2022;37(3):428–46.
92. Kang J, Qiao J. Impact of congenital uterine anomalies on reproductive outcomes of IVF/ICSI-embryo transfer: a retrospective study. *Eur J Med Res.* 11. Januar 2024;29:48.
93. Ticconi C, Inversetti A, Marraffa S, Campagnolo L, Arthur J, Zambella E, u. a. Chronic endometritis and recurrent reproductive failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 16. August 2024;15:1427454.
94. Yan X, Jiao J, Wang X. The pathogenesis, diagnosis, and treatment of chronic endometritis: a comprehensive review. *Front Endocrinol.* 12. Juni 2025;16:1603570.
95. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril.* August 2018;110(3):344–50.
96. Geysenbergh B, Boes AS, Bafort C, Van Rompuy AS, Neyens S, Lie-Fong S, u. a. The Impact of Chronic Endometritis on Infertility: Prevalence, Reproductive Outcomes, and the Role of Hysteroscopy as a Screening Tool. *Gynecol Obstet Invest.* 2023;88(2):108–15.
97. Odendaal J, Black N, Bouliotis G, Guck J, Underwood M, Fisher J, u. a. Preconceptual administration of doxycycline in women with recurrent miscarriage and chronic endometritis: protocol for the Chronic Endometritis and Recurrent Miscarriage (CERM) trial, a multicentre, double-blind, placebo-controlled, adaptive randomised trial with an embedded translational substudy. *BMJ Open.* 1. Dezember 2023;13(12):e081470.
98. Au LS, Feng Q, Shingshetty L, Maheshwari A, Mol BW. Evaluating prognosis in unexplained infertility. *Fertil Steril.* Mai 2024;121(5):717–29.
99. Abdallah KS; H Sarah; Abdullah, Sayed A; Mol, Ben WJ; Youssef, Mohamed A. How and Why to Define Unexplained Infertility? *Semin Reprod Med.* 14. Oktober 2020;38(01):055–60.
100. The Guideline Group on Unexplained Infertility, Romualdi D, Ata B, Bhattacharya S, Bosch E, Costello M, u. a. Evidence-based guideline: unexplained infertility. *Hum Reprod.* 3. Oktober 2023;38(10):1881–90.
101. Lai S, Wang R, Van Wely M, Costello M, Farquhar C, Bendsdorp AJ, u. a. IVF versus IUI with ovarian stimulation for unexplained infertility: a collaborative individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 1. März 2024;30(2):174–85.
102. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* März 2020;113(3):533–5.
103. Kirshenbaum M, Orvieto R. Should We Offer In Vitro Fertilization to Couples with Unexplained Recurrent Pregnancy Loss? *J Clin Med.* 16. November 2019;8(11):2001.
104. Qiu J, Du T, Li W, Zhao M, Zhao D, Wang Y, u. a. Impact of recurrent pregnancy loss history on reproductive outcomes in women undergoing fertility treatment. *Am J Obstet Gynecol.* Januar 2023;228(1):66.e1-66.e9.
105. von Wolff M, Montag M, Dittrich R, Denschlag D, Nawroth F, Lawrenz B. Fertility preservation in women—a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin’s lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet.* 1. August 2011;284(2):427–35.
106. Spath MA, Braat DDM. Iatrogenic and non-iatrogenic causes of female fertility loss that may indicate fertility preservation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(5):559–62.
107. Cathro HP. Iatrogenic Disease of the Genitourinary Tract. *Adv Anat Pathol.* Mai 2019;26(3):171–85.

108. Murugappan G, Li S, Lathi RB, Baker VL, Eisenberg ML. Increased risk of incident chronic medical conditions in infertile women: analysis of US claims data. *Am J Obstet Gynecol*. Mai 2019;220(5):473.e1-473.e14.
109. Coussa A, Hasan HA, Barber TM. Impact of contraception and IVF hormones on metabolic, endocrine, and inflammatory status. *J Assist Reprod Genet*. Juni 2020;37(6):1267–72.
110. Howell EP, Harris BS, Kuller JA, Acharya KS. Preconception Evaluation Before In Vitro Fertilization. *Obstet Gynecol Surv*. Juni 2020;75(6):359–68.
111. Mauricio R, Sharma G, Lewey J, Tompkins R, Plowden T, Rexrode K, u. a. Assessing and Addressing Cardiovascular and Obstetric Risks in Patients Undergoing Assisted Reproductive Technology: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 25. Februar 2025 [zitiert 7. November 2025];151(8). Verfügbar unter: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001292>
112. Brouillet S, Boursier G, Anav M, Du Boulet De La Boissière B, Gala A, Ferrieres-Hoa A, u. a. C-reactive protein and ART outcomes: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 1. September 2020;26(5):753–73.
113. Plebani M. Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories? *Clin Chem Lab Med CCLM*. 28. August 2023;61(9):1540–5.
114. Ridker PM. A Test in Context. *J Am Coll Cardiol*. Februar 2016;67(6):712–23.
115. Vexø LE, Stormlund S, Landersøe SK, Jørgensen HL, Humaidan P, Bergh C, u. a. Low-grade inflammation is negatively associated with live birth in women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online*. Februar 2023;46(2):302–11.
116. Zhang H, Li X, Zhang F, Li F, Jin H, Su Y, u. a. Serum C-reactive protein levels are associated with clinical pregnancy rate after in vitro fertilization among normal-weight women. *Front Endocrinol*. 19. Januar 2023;14:934766.
117. Bollig KJ, Barnhart KT, Schisterman EF, Johnstone EB, Peterson CM, Hotaling JM, u. a. The Association of Female and Male Preconception Dyslipidemia With Live Birth in Couples Seeking Fertility Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 18. Dezember 2024;110(1):91–101.
118. Yang T, Zhao J, Zhang Q, Liu D, Liu N, Li Y, u. a. Associations between dyslipidaemia and pregnancy outcomes in the first complete cycle of IVF/ICSI: a real-world analysis. *Reprod Biomed Online*. Dezember 2021;43(6):1095–105.
119. Parhofer KG, Laufs U. Lipid profile and lipoprotein(a) testing. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 4. September 2023 [zitiert 8. November 2025]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.m2023.0150>
120. Darıcı E, Pais F, Leemans L, Strypstein L, Tournaye H, De Vos M, u. a. From body mass index to body composition in female infertility. *Reprod Biomed Online*. September 2025;51(3):104941.
121. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, u. a. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril*. November 2021;116(5):1266–85.
122. Heymsfield SB, Brown J, Ramirez S, Prado CM, Tinsley GM, Gonzalez MC. Are Lean Body Mass and Fat-Free Mass the Same or Different Body Components? A Critical Perspective. *Adv Nutr*. Dezember 2024;15(12):100335.
123. Shea JL, King MTC, Yi Y, Gulliver W, Sun G. Body fat percentage is associated with cardiometabolic dysregulation in BMI-defined normal weight subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. September 2012;22(9):741–7.
124. Rahman M, Berenson AB. Accuracy of Current Body Mass Index Obesity Classification for White, Black, and Hispanic Reproductive-Age Women. *Obstet Gynecol*. Mai 2010;115(5):982–8.

125. Lee IO, Ghiasi M, Wong K, Walker M. Outcomes of Maternal Periconceptional Exposure to Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: A Scoping Review of Evidence and Reporting Trends. *J Obstet Gynaecol Can.* Januar 2026;48(1):103191.
126. Chou Y, Weng S, Cheng F, Tseng C, Hu H, Liu C. Unintentional periconceptional exposure to glucagon-like peptide-1 receptor agonists and adverse pregnancy outcomes: A nationwide cohort study in Taiwan. *Diabetes Obes Metab.* Februar 2026;28(2):1420–30.
127. Mathew H, Castracane VD, Mantzoros C. Adipose tissue and reproductive health. *Metabolism.* September 2018;86:18–32.
128. Kawwass JF, Summer R, Kallen CB. Direct effects of leptin and adiponectin on peripheral reproductive tissues: a critical review: Table I. *Mol Hum Reprod.* August 2015;21(8):617–32.
129. Cypess AM. Reassessing Human Adipose Tissue. *Ingelfinger JR, Herausgeber. N Engl J Med.* 24. Februar 2022;386(8):768–79.
130. Brandt-Heunemann S. Reference Values for Serum Leptin Levels in Children, Adolescents, and Adults With Normal Weight, Overweight, and Obesity.
131. Childs GV, Odle AK, MacNicol MC, MacNicol AM. The Importance of Leptin to Reproduction. *Endocrinology.* 1. Februar 2021;162(2):bqaa204.
132. Hamann TV, Mørk FCB, Jensen AK, Jørgensen NR, Heidemann MS, Schou AJ, u. a. Reference serum percentile values of adiponectin, leptin, and adiponectin/leptin ratio in healthy Danish children and adolescents. *Scand J Clin Lab Invest.* 1. Juli 2022;82(4):267–76.
133. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Blüher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body Fat Mass and Macronutrient Intake in Relation to Circulating Soluble Leptin Receptor, Free Leptin Index, Adiponectin, and Resistin Concentrations in Healthy Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1. April 2003;88(4):1730–6.
134. Catteau A, Caillon H, Barrière P, Denis MG, Masson D, Fréour T. Leptin and its potential interest in assisted reproduction cycles. *Hum Reprod Update.* 1. April 2016;22(3):320–41.
135. Michalakis KG, Segars JH. The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction. *Fertil Steril.* November 2010;94(6):1949–57.
136. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Becerril S, Salvador J, u. a. Adiponectin-leptin Ratio is a Functional Biomarker of Adipose Tissue Inflammation. *Nutrients.* 22. Februar 2019;11(2):454.
137. Castela I, Morais J, Barreiros-Mota I, Silvestre MP, Marques C, Rodrigues C, u. a. Decreased adiponectin/leptin ratio relates to insulin resistance in adults with obesity. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 1. Februar 2023;324(2):E115–9.
138. Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Juli 2020;34(4):101378.
139. Dunbar S, Dhillon-Smith R, Maheshwari A. Thyroid function testing prior to fertility treatment: will we ever agree? *Hum Reprod.* 1. Juli 2025;40(7):1243–8.
140. Poppe K. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Thyroid and female infertility: more questions than answers?! *Eur J Endocrinol.* April 2021;184(4):R123–35.
141. Bucci I, Giuliani C, Di Dalmazi G, Formoso G, Napolitano G. Thyroid Autoimmunity in Female Infertility and Assisted Reproductive Technology Outcome. *Front Endocrinol.* 26. Mai 2022;13:768363.
142. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril.* Mai 2024;121(5):765–82.
143. Taylor PN, Medici MM, Hubalewska-Dydejczyk A, Boelaert K. Hypothyroidism. *The Lancet.* Oktober 2024;404(10460):1347–64.

144. van de Loo I, Harbeck B. Facharztwissen Endokrinologie und Diabetologie : Klinik, Diagnostik, Therapie [Internet]. Berlin, Heidelberg, GERMANY: Springer Berlin / Heidelberg; 2020. Verfügbar unter:
<http://ebookcentral.proquest.com/lib/medunigraz/detail.action?docID=6346667>
145. Szablewski L. Changes in Cells Associated with Insulin Resistance. *Int J Mol Sci.* 18. Februar 2024;25(4):2397.
146. James DE, Stöckli J, Birnbaum MJ. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance. *Nat Rev Mol Cell Biol.* November 2021;22(11):751–71.
147. Albert AB, Corachán A, Juárez-Barber E, Cozzolino M, Pellicer A, Alecsandru D, u. a. Association of insulin resistance with in vitro fertilization outcomes in women without polycystic ovarian syndrome: potential improvement with metformin treatment. *Hum Reprod.* 1. August 2025;40(8):1562–9.
148. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care.* 1. Juni 2004;27(6):1487–95.
149. Isokuoritti E, Zhou Y, Peltonen M, Bugianesi E, Clement K, Bonnefont-Rousselot D, u. a. Use of HOMA-IR to diagnose non-alcoholic fatty liver disease: a population-based and inter-laboratory study. *Diabetologia.* Oktober 2017;60(10):1873–82.
150. Gressner AM, Gressner OA. Homeostasis Model Assessment. In: Gressner AM, Arndt T, Herausgeber. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. S. 1139–1139. Verfügbar unter:
https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_1478
151. Cao Y, Ding M, Chen J, Zhang C, He F, Li X, u. a. The relationship between insulin resistance and recurrent pregnancy loss in assisted reproductive technology: A retrospective case-control study. *Medicine (Baltimore).* 30. Mai 2025;104(22):e42373.
152. Kozinszky Z, Bereczki K, Vedelek V, Bicskei P, Tabi M, Ekes C, u. a. Pre- and Procedural Factors Influencing the Success of In Vitro Fertilization: Evaluating Embryo Quality and Clinical Pregnancy in Cases of Tubal Factor Infertility. *J Clin Med.* 27. September 2024;13(19):5754.

Verwendete Software zur Erstellung von Abbildungen und statistischen Auswertungen:

1. GraphPad Prism (Version: 10.6.1)
 - Anbieter: GraphPad Software, LLC
 - Verwendungszeitraum: [10/25– 11/25]
2. IBM SPSS Statistics (Version 30.0)
 - Anbieter: IBM Corporation
 - Verwendungszeitraum: [10/24 – 11/25]

Verwendete Tools zur sprachlichen Optimierung

1. ChatGPT (Version GPT-4o)
 - Anbieter: OpenAI
 - Verwendungszeitraum: [10/25 – 11/25]

URL: <https://chat.openai.com>