

Aus der Klinik für Gynäkologie, Fertility Center Berlin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kinderwunschbehandlung von Patientinnen  
nach dem 40. Lebensjahr

Retrospektive Datenanalyse einer IVF-Klinik  
von 1995 bis 2000

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Hiwa Nahid

aus Berlin, Deutschland

Datum der Promotion: 5.6.2016

<b>1. ABSTRAKT .....</b>	<b>1</b>
<b>2. EINLEITUNG .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Problemstellung.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Anatomie und Physiologie .....</b>	<b>5</b>
2.2.1 Der Zyklus der Frau .....	5
<b>2.3 Organische Störungen der Konzeption .....</b>	<b>6</b>
2.3.1 Organische Störungen der weiblichen Fertilität .....	6
2.3.2 Organische Störungen der männlichen Fertilität es.....	12
2.3.3 Gemeinsame Ursachen organischer Störungen der Fertilität .....	13
2.3.4 Idiopathische Störungen der Fertilität .....	13
<b>2.4. Assistierte Reproduktionsmedizin .....</b>	<b>14</b>
2.4.1 Hormonelle Stimulationstherapie.....	14
2.4.2 Individuelle Behandlung .....	12
2.4.3 Verhinderung potentieller Komplikationen.....	129
2.4.4 Assistierte Reproduktionsmethoden.....	21
2.4.5 Kulturbedingungen im Reproduktionslabor .....	123
<b>2.5. Kinderwunschbehandlung im klinischen Alltag .....</b>	<b>28</b>
2.5.1 Natürliche Abnahme der Fertilität mit zunehmendem Alter .....	29
2.5.2 Epidemiologische Entwicklung der Elternschaft .....	30
2.5.3 Zukunftsblicke in der Kinderwunschbehandlung.....	32
<b>2.6. Überleitung zu den Fragestellungen .....</b>	<b>33</b>
<b>3. AUFGABENSTELLUNG UND METHODEN.....</b>	<b>34</b>
<b>3.1 Herleiten der Aufgabenstellung .....</b>	<b>34</b>
<b>3.2 Methoden .....</b>	<b>36</b>
3.2.1 Retrospektive Datenanalyse einer IVF-Klinik von 1995 bis 2000.....	36
3.2.2 Systematische Erfassung des IVF-Registers einer IVF-Klinik von 1998 bis 2000 .....	37
3.2.3 Statistische Auswertung .....	41
3.2.4 Aktueller Hinweis .....	42
<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>43</b>
<b>4.1 Retrospektive Datenanalyse einer IVF-Klinik von 1995 bis 2000.....</b>	<b>43</b>
4.1.1 Dauer des unerfüllten Kinderwunsches.....	43
4.1.2 Altersdifferenz der Frau zu ihrem Partner.....	45
4.1.3 Anteil der Frauen in der Gruppe 40 Jahre und älter .....	47

<b>4.2. Systematische Erfassung des IVF-Registers einer IVF-Klinik von 1998 bis 2000.....</b>	<b>48</b>
4.2.1 Ätiologie der Sterilität.....	48
4.2.2 Stimulationsart unter Berücksichtigung der verwendeten Medikamente .....	49
4.2.3 Anzahl der punktierten Eizellen, Transferrate und Schwangerschaftsrate pro ET .....	61
4.2.4 Fertilisationsrate .....	68
4.2.5 Anzahl der transferierten Embryonen pro ET .....	70
4.2.6 Outcome .....	77
<b>5. DISKUSSION .....</b>	<b>84</b>
5.1 Retrospektive Datenanalyse einer IVF-Klinik 1995 bis 2000 .....	84
5.2 Systematische Erfassung des IVF-Registers .....	88
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>109</b>
<b>7. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>127</b>
<b>8. LEBENSLAUF .....</b>	<b>128</b>
<b>9. DANKSAGUNG .....</b>	<b>129</b>

## **1. Abstrakt**

**Einleitung:** Weltweit betrachtet haben sieben bis neun Prozent aller Paare im reproduktiven Alter einen unerfüllten Kinderwunsch, und mittlerweile wurden weltweit über 6 Mio. Kinder mittels einer In-vitro-Fertilisation (IVF) geboren.

**Methodik:** Im ersten Teil dieser Arbeit wurden die Patientenakten von 4136 Paaren im Fertility Center Berlin über einen Zeitraum von 1995 bis 2000 hinsichtlich der Dauer des unerfüllten Kinderwunsches retrospektiv ausgewertet. Es wurden das Alter der Frauen, die Altersdifferenz der Frau zum Mann und eine mögliche Zunahme des Anteils der Frauen im Alter 40 Jahre und älter über den betrachteten Zeitraum untersucht.

Im zweiten Teil dieser Arbeit erfolgte eine retrospektive Auswertung des Klinikinternen IVF-Register bei 1472 Paaren mit insgesamt 2582 Behandlungszyklen in Hinblick auf die Altersgruppen unter Berücksichtigung der zur Stimulation verwendeten Medikamente, die Anzahl der punktierten Eizellen, die Fertilisations-, die Transfer- und die Schwangerschaftsrate, die Anzahl transferierter Embryonen und das eigentliche geburtliche Outcome der Behandlung.

**Ergebnisse:** Im Vergleich zu den jüngeren Frauen nahm die Dauer des unerfüllten Kinderwunsches in der Altersgruppe der Frauen 40 Jahre und älter zu, und die Altersdifferenz der Frau zum Alter des Lebenspartners nahm ab. Eine Zunahme des Anteils der Frauen im Alter 40 Jahre und älter konnten wir nicht aufzeigen. Die Anzahl der punktierten Eizellen nahm mit zunehmendem Alter der Frau ab. Die daraus resultierenden Transfer- und Schwangerschaftsrate waren jedoch vom Alter der Frau unabhängig, ebenso die zur Stimulation verwendeten Medikamente. Die Fertilisationsrate, die Anzahl der transferierten Embryonen und das geburtliche Outcome zeigten eine signifikante Abnahme mit zunehmendem Alter der Frau.

**Schlussfolgerung:** Wir schätzen den Erfolg einer Kinderwunschbehandlung in der Altersgruppe der Frauen 40 Jahre und älter als gering und somit als fragwürdig, wenn nicht sogar als weitestgehend sinnlos, ein.

**Introduction:** It is estimated that worldwide seven to nine percent of couples of reproductive age suffer from infertility and more than 6 million children were already born with the support of in vitro fertilization (IVF).

**Methodology:** In the first part of this study, the medical records of 4136 patients in the Fertility Centre Berlin over a period of time from 1995 to 2000 in terms of duration of infertility were evaluated retrospectively. The age of women, the age difference between the couple and a possible increase in the proportion of women 40 years and older were investigated.

In the second part of this study we carried out a retrospective analysis of the clinic Internal IVF Register in 1472 patients with a total of 2582 treatment cycles in terms of age groups, taking account of the drugs used for stimulation, the number of collected oocytes, the fertilization, transfer and pregnancy rate, the number of embryos and the prenatal outcome of treatment.

**Results:** Compared to younger women, the duration of infertility in the age group of women 40 years and older and the age difference of the woman to the age of the partner took off. An increase in the proportion of women aged 40 years and older, we could not identify. The number of collected oocytes decreased with increasing age of the woman. The resulting transfer and pregnancy rates, however, were woman's age independently, as well as the medicines used for stimulation. The fertilization rate, the number of embryos transferred and the prenatal outcome showed a significant decrease with increasing age of the woman.

**Conclusion:** We appreciate the success of fertility treatment in the age group of women 40 years and older to be low and therefore questionable, if not as largely meaningless.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Problemstellung**

Mit der Geburt von „Louise Brown“ im Jahr 1978 läuteten die Wissenschaftler Patrick Steptoe und Robert Edwards nach jahrelanger Forschung das Zeitalter der In-vitro-Fertilisation (IVF) ein. Hierbei handelt es sich um eine außerkörperliche Befruchtung, bei der das Spermium des Mannes und das Ei der Frau unter Kulturbedingungen miteinander verschmelzen, um Paaren mit schweren Fertilitätsproblemen zu einer Schwangerschaft und Geburt eines Kindes zu verhelfen. Damals wurde diese revolutionäre Entwicklung zunächst als kaum reproduzierbarer Einzelerfolg betrachtet, mittlerweile wurden jedoch weltweit über 6 Mio. Kinder mittels IVF geboren (ESHRE 2015). Anfangs wurde die IVF nur bei tubarer (eileiterbedingter) Sterilität und bei Formen der männlichen Subfertilität angewandt. Später ermöglichte die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI-Methode), bei der das Spermium mittels einer Mikronadel in die Eizelle injiziert wird, auch die Behandlung schwerer männlicher Fertilitätsstörungen.

Weltweit betrachtet haben sieben bis neun Prozent (Range 3,5-16,7%) aller Paare im reproduktiven Alter einen unerfüllten Kinderwunsch und werden innerhalb eines Jahres trotz regelmäßigem Sexualverkehr nicht schwanger (ungewollte Kinderlosigkeit) (Boivin et al., 2007). Die Lebenszeitprävalenz für Sterilität liegt bei 4%, wenngleich bei etwa 25% der Frauen über einen Zeitraum von einem Jahr trotz regelmäßig ungeschütztem Geschlechtsverkehr keine Schwangerschaft eintritt (Slama et al. 2012). Die Indikationsstellung für eine Assistierte Reproduktionstherapie (ART), also eine IVF und/oder ICSI-Behandlung und die Standards der Abläufe wurden in Deutschland durch die Bundesärztekammer zuletzt in der Novelle im Jahr 2006 fixiert („Muster-Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion, Bundesärztekammer 2006).

Mit der Einführung der Antibabypille in den USA im Jahr 1960 und in Deutschland im Jahr 1961 kam es insbesondere in den westlichen Industrieländern zu einer Entkopplung von Sexualität und Fortpflanzung. Erst diese Wahlfreiheit bot die Voraussetzung für Wünsche. Ob Kinder in früheren Zeiten erwünscht, unerwünscht oder als Ergebnis der Sexualität einfach akzeptiert wurden, lässt sich heute nicht eindeutig klären. Jede Frau kann heutzutage ihr

eigenes Lebenskonzept erstellen und bewusst entscheiden, ob und wann sie ein Kind bekommen möchte. Somit wird sie aber auch für die „Fehlplanung“ persönlich verantwortlich gemacht in einer Gesellschaftsform, die von Planung in allen Bereichen dominiert wird. Die Möglichkeit der Geburtenplanung suggeriert, es gäbe den „optimalen Zeitpunkt“ für eine Mutterschaft.

Die Individuelle und gesellschaftliche Bewertung einer Familiengründung hat sich in den letzten Jahrzehnten in hohem Maße gewandelt (Ochs & Orban, 2002). Aus der Tatsache, dass Kinderwunsch sowohl mit Bereicherung als auch mit Einschränkung, d.h. unter Umständen äußerst widersprüchlichen Impulsen verbunden ist, ergibt sich seine natürliche Ambivalenz, aber auch sein erhebliches Konfliktpotential. Der eher reife Kinderwunsch entsteht aus einer partnerschaftlichen Beziehung. Die Partner wollen etwas Drittes, das sie als Bereicherung ihrer gemeinsamen Lebensqualität erfahren können. Es ist der Ausdruck des Wunsches, nicht nur für sich selbst oder den Partner da zu sein. Die Motive deuten darauf hin, dass ein Kind eine narzisstische Selbsterweiterung sein soll, und es wird deshalb nicht selten um jeden Preis erwünscht.

Die Wahrscheinlichkeit eines Schwangerschaftseintritts ist jedoch altersabhängig (Leridon, 2004). Die Wahrscheinlichkeit einer resultierenden Lebendgeburt nach einem Jahr regelmäßig ungeschütztem Geschlechtsverkehr wird in der zitierten Arbeit bei einer 30-jährigen Frau im Alter von 30 Jahren mit etwa 75% und mit Alter von 40 Jahren mit etwa 44% angegeben. Somit bleiben nach aktuellen Schätzungen etwa ein Drittel der nach 1960 geborenen Frauen in Deutschland teils gewollt, teils ungewollt kinderlos. Dies bedeutet fast eine Verdreifachung des Anteils kinderloser Frauen innerhalb von 20 Jahren (Huinink & Brähler, 2000). Die Schwierigkeit der Beurteilung und des Vergleichs der verschieden zitierten Daten zur Epidemiologie der Infertilität liegen in den uneinheitlichen Definitionen der Begrifflichkeiten.

Somit lassen sich für ungewollt kinderlose Paare folgende komplexe Ursachen postulieren:

1. Kinderlosigkeit kann als das Ergebnis einer immer häufiger bewusst getroffenen individuellen Entscheidung gegen die Elternschaft angesehen werden.
2. Die Zunahme des Alters, in dem Frauen und Männer bereit sind, eine Familie zu gründen und die damit sinkende Konzeptionsfähigkeit tragen zum Anstieg der Kinderlosigkeit bei.

Aus diesem gesellschaftlichem Hintergrund haben wir unsere Hypothesen und im Verlauf die Fragestellungen postuliert, die mit dieser Arbeit beurteilt werden sollen.

## **2.2 Anatomie und Physiologie**

Die wichtigsten Vorbedingungen für die Entstehung einer Schwangerschaft bei einem an sich fertilen Paar sind die regelmäßige Kohabitation in der fertilen Phase des Zyklus, eine regelhafte Follikelreifung mit Ovulation, eine optimale Beschaffenheit des Zervixschleims während der Ovulation und ein normales Spermogramm des Partners (Schmidt-Matthiesen & Wallwiener, 2004).

### **2.2.1 Der Zyklus der Frau**

In einem 28tägigen Zyklus dürfte die Ovulation am 13.-14. Tag, evtl. auch am 12. und 15. Tag, zu erwarten sein. Man kann den Beginn der fertilen Phase 4-5 Tage vor der Ovulation ansetzen, da dies in etwa der maximalen Überlebenszeit der Spermien im Körper der Frau entspricht. Die fertile Phase endet wenige Stunden nach dem Eisprung. In dieser Zeit sollte möglichst häufig Geschlechtsverkehr ausgeübt werden.

Zur Bestimmung des Ovulationstermins können die Veränderung des Zervixschleims, die Basaltemperatur oder auch die Bestimmung des Anstieges des Luteinisierenden Hormons (LH) zur Hilfe genommen werden.

Die Vereinigung von Oozyte (Eizelle) und Spermatozoon (Spermium) erfolgt normalerweise in der Ampulle der Tube. Die Oozyte gelangt unmittelbar an diesen Befruchtungsort, wenn es bei der Ovulation in regelrechter Weise vom Fimbrientrichter aufgefangen worden ist.

Die Spermatozoen müssen zum Zwecke der Befruchtung bis zur Ampulla tubae aszendieren. Dabei kommen sie mit mehreren Medien in Kontakt. Während das Vaginalmilieu auf Grund seines sauren pH-Wertes von ca. 4-4,5 spermizid wirkt, wirkt das Sekret des Zervixkanals auf die Spermatozoen funktionsfördernd. Im Verlauf der weiteren Aszension bis zur Ampulle erhalten die Spermatozoen ihre volle Funktionsfähigkeit. Nach dem Eindringen des Spermatozoons in die Oozyte vollendet diese ihre zweite meiotische Teilung, und die beiden haploiden Chromosomensätze von Oozyte und Spermatozoon verschmelzen miteinander zur entwicklungsfähigen Zygote mit einem diploiden Chromosomensatz. Die befruchtete Zygote wandert in Richtung Uteruskavum in Folge einer komplexen Aktion von Flimmerschlag, Tubensekretion und Tubenmotilität innerhalb von 3 Tagen. In dieser Zeit hat sich die Zygote über ein Vielzellstadium in die Morula weiter entwickelt und erreicht am 6. Tag nach Ovulation den endgültigen Implantationsort im Cavum uteri. Es kommt zur weiteren Differenzierung der Zellen in den eigentlichen Embryo und die ihn ernährende Plazenta.

### **2.3 Organische Störungen der Konzeption**

Bei den organischen Störungen der Konzeption unterscheidet man Ursachen begründet bei der Frau bzw. beim Mann und auch bei beiden gemeinsam. Somit können sich mehrere Ursachen auf einmal finden. Bei einem bedeutenden Teil der Fälle lässt sich eine organische Ursache jedoch nicht verifizieren, man spricht von einer idiopathischen Sterilität.

#### **2.3.1 Organische Störungen der weiblichen Fertilität**

Bei den organischen Störungen der Frau zählen zu den drei Hauptursachen eine Störung der Ovarialfunktion, Störungen des Gametentransportes insbesondere durch veränderte Tuben und die Endometriose (Miller, Weinberg, Canino, Klein, Soules, 1999). Des Weiteren sind noch Veränderungen im Bereich des Uterus und der Zervix zu erwähnen.

### **Störung in der Ovarialfunktion**

Im Ovar werden zwei komplizierte Funktionen präzise koordiniert. Die monatliche Ovulation meist einer reifen Eizelle und die Produktion der weiblichen Sexualsteroiden. Beides ist von fundamentaler Bedeutung für die Fortpflanzung.

Die zyklische Funktion des Ovars umfasst die Rekrutierung einer Follikelkohorte, Selektion eines dominanten, zur Ovulation bestimmten Follikels, Ovulation mit anschließender Corpus-luteum-Funktion und die nachfolgende Regression des Gelbkörpers.

Die Steuerung der Ovarialfunktion unterliegt einem komplexen Wechselspiel an dem neben dem zentralen Nervensystem das limbische System, der Hypothalamus, der Hypophysenvorderlappen und das Ovar selbst beteiligt sind. Ab dem Beginn der Pubertät bewirken das Follikel stimulierende Hormon (FSH) und das Luteinisierende Hormon (LH) zyklisch die Reifung der Follikel, die dabei verschiedene Phasen durchlaufen, bis abschließend der reife Follikel „springt“, der Eisprung (McGee & Hsueh, 2000).

Grundvoraussetzung für einen normalen ovulatorischen Zyklus ist die pulsatile Sekretion des LH, welche durch die Gonadoliberine (GnRH-Sekretion) und durch die Rückkopplung des gebildeten Östradiols beeinflusst wird. Störungen dieser komplizierten Interaktionen führen zur ovariellen Dysfunktion mit Follikelreifungsstörungen und Störung der Ovulation oder zur inadäquaten Funktion des Corpus luteum.

Besondere Behandlungsstrategien sind erforderlich, wenn eine Anovulation auf Grund einer hormonellen Störung vorliegt. Die häufigsten Ursachen bei einer normogonadotropen Anovulation sind ein gestörter Androgenhaushalt, Störung der Schilddrüsenfunktion sowohl eine Unter- als auch einer Überfunktion, und die Hyperprolaktinämie (Forti & Krausz, 1998).

Die Hyperandrogenämie, also die vermehrte Produktion und Ausschüttung von Androgenen, ist bei der Frau die nachweislich häufigste endokrinologische Funktionsstörung. Hier steht das polyzystische ovarielle Syndrom (PCOS) im Vordergrund, ferner die seltener Androgen produzierenden Erkrankungen, wie z.B. das Cushing-Syndrom (Hypercortisolismus), das Adrenogenitale Syndrome oder eine tumoröse Veränderung der Nebenniere (Ludwig, 2010).

Das polyzystische ovarielle Syndrom (PCOS), nach seinem Erstbeschreiber im Jahr 1935 auch Stein-Leventhal-Syndrom genannt, geht gemäß der Rotterdam Kriterien nach dem ESHRE/ASRM-Konsensus (2003) einher, wenn 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllt sind: ein nachweisbarer Hyperandrogenismus, Zyklusstörungen im Sinne einer Oligo- oder Amenorrhö, das ultrasonographische Bild polyzystischer Ovarien.

Es zeigen sich eine normogonadotrope Anovulation mit einem erhöhten Auftreten von Übergewicht auf Grund einer Hyperinsulinämie mit peripherer Insulinresistenz im Rahmen eines Diabetes mellitus vom Typ 2 (Dunaif, 1995), kardiovaskuläre Erkrankungen und Hypertonus und Endometrium- und Ovarialkarzinome (Hardimann et al., 2003)

Auf Grund der zunehmenden Insulinkonzentration kommt es zu einer zunehmenden Androgenproduktion und einer abnehmenden Synthese des Sexualhormon bindenden Globulins (SHBG) mit meist normalen FSH-Werten und möglicherweise erhöhten LH-Werten. Die periphere Insulinresistenz mit einhergehender Hyperinsulinämie kann zu einer ausgeprägten Gewichtszunahme führen, es gibt jedoch auch normalgewichtige Frauen mit einem PCOS.

Patientinnen sollten zu „Life-Syle-Modifikationen“ im Sinne einer regelmäßigen körperlichen Bewegung mit Gewichtsreduktion und Nikotinverzicht motiviert werden.

Da die Hyperinsulinämie eine wichtige Rolle in der Entwicklung des PCOS spielt, kann eine Verbesserung des klinischen Bildes durch eine Verringerung der Insulinkonzentration im Serum erreicht werden (Pasqualie & Filicori, 1998).

Die weitere Therapie des PCOS richtet sich nach der jeweiligen Lebenssituation der Frau.

Bei Androgenisierungserscheinungen ohne aktuellen Kinderwunsch kann die langfristige Gabe eines Ovulationshemmers mit antiandrogener Gestagenpartialwirkung ausreichend sein (Homburg & Lambalk, 2004).

Bei aktuell bestehendem Kinderwunsch kann Metformin, ein etabliertes orales Antidiabetikum, in der Therapie des PCOS zu einer Abnahme der peripheren Insulinresistenz führen und erleichtert somit eine Normalisierung des Körpergewichts (Eisenhardt et al., 2006). Diese Verbesserung geht mit einer Verringerung der Androgene und einer Steigerung des Sexualhormon bindenden Globulins im Serum einher.

Sollte weiterhin keine Ovulation stattfinden, ist der nächste Schritt die Ovulationsinduktion mittels eines selektiven Östrogenrezeptormodulators (SERM) Clomifen, beginnend am 3. Zyklustag über 5 Tage. Eine weitere Therapieoption bietet die Stimulation mit FSH (Palomba et al., 2006).

Die wesentlichen Differentialdiagnosen der normogonadatropen Anovulation mit Hyperandrogenämie stellen neben dem Cushing-Syndrom, also eine übermäßige Cortisolausschüttung mit begleitendem Androgenexzess, das Adrenogenitale Syndrom dar. Hierbei handelt es sich um eine vererbare partielle Störung der Nebennierenrinden-Steroidbiosynthese auf teils verschiedenen Stufen mit daraus resultierender übermäßigen Androgenproduktion (Bidet et al., 2009). Ferner sind noch seltene androgenproduzierende Tumoren, z.B. Sertoli-Leydig-Tumoren ursächlich.

Die Funktion der Schilddrüse beeinflusst ebenfalls die Fertilität. Das Schilddrüsenhormon Thyroxin hat direkte Effekte auf das LH, das Prolaktin und die Höhe des sexualhormonbindenden Globulins (SBGH). Weitere Effekte auf die ovulatorische Funktion wurden auf Grund von Schilddrüsenhormonrezeptoren am Ovar vermutet (Pope et al, 2007 ). Schilddrüsenhormonstörungen sind der Altersgruppe fertiler Frauen häufig (Wang & Crapo, 1997) und somit ein fester Bestandteil der Reproduktionsmedizin.

Bei der hyperprolaktinämischen Anovulation handelt es sich um erhöhte Hormonspiegel des Prolaktins, welches physiologischer Weise an der Entwicklung der Mammae und der Laktation, ferner unterstützend in der Bildung und Funktion des Corpus luteum beteiligt ist. Ursächlich sind hier physiologische Auslöser wie Stress und Schlafstörungen beschrieben worden, ferner Tumoren, z.B. das Prolaktinom und Nebenwirkung von Medikamenten, z.B. Neuroleptika. In etwas 30-40% der Fälle bleibt die Ursache der Hyperprolaktinämie ungeklärt (Verhelst & Abs, 2003).

Die medikamentöse Behandlung erfolgt durch Dopaminagonisten, Bromocriptin als erster Dopaminagonist zugelassen, da Dopamin die Prolaktinsekretion hemmt. Heute sind stärkere und länger wirksame Dopaminagonisten, z.B. Cabergolin verfügbar (Motazedian et al., 2010). Die primäre operative Entfernung eines Prolaktinoms ist bei manifester Sehstörung und unmittelbarer Gefahr einer irreversiblen Nervenschädigung indiziert (Hughes et al., 2000).

Bei der hypergonadatropen Anovulation finden sich deutlich erhöhte FSH-Werte, die bereits den Funktionsverlust der Ovarien anzeigen, für den bis heute keine Behandlungsmöglichkeit besteht (Welt et al., 2005).

Die hypogonadotrope Anovulation tritt im Rahmen von Untergewicht, exzessivem Leistungssport und anhaltendem Stress vermehrt auf.

Lässt sich durch die kausale Therapie keine Besserung erzielen, kann eine hormonelle Stimulation in Betracht gezogen werden (Matsumoto et al., 2004).

### **Störungen der Tubenfunktion**

Störungen der Tubenfunktion stellen die zweithäufigste Sterilitätsursache in entwickelten Ländern dar. Ursächlich spielt die bakterielle Aszension eine bedeutende Rolle, wobei bekannt ist, dass gerade periovulatorisch die Barriere zwischen Scheide und Douglasraum aufgrund der hohen Östrogenisierung stärker durchlässig ist.

Häufig spielen Chlamydien eine Rolle, zum einen als primäre Ursache, zum anderen als Wegbereiter für zusätzliche andere bakterielle Infektionen im Bereich des kleinen Beckens (Shibahara et al., 2003). Sekundäre Sterilitäten aufgrund tubarer Störungen treten meist nach aufsteigender Infektion post partum oder nach einem Abort auf, insbesondere nach febrilen und septischen Aborten. Auch wenn man dabei antibiotisch therapiert, kommt es nach fieberhaften Aborten in etwa einem Fünftel der Fälle zu tubar bedingter Sterilität (Verhoeve et al., 2008). Auch nach operativen Eingriffen sind aufsteigende Infektionen möglich, die die Konzeptionswahrscheinlichkeit negativ beeinflussen können.

### **Endometriose**

Die Endometriose, eine weitere organisch bedingte Sterilitätsursache, wird definiert als das Vorkommen von Uterusschleimhaut außerhalb des Uterus. Auch wenn die eigentliche Prävalenz der Endometriose nicht bekannt ist, gibt es Schätzungen, die von 6-10% betroffener Frauen im reproduktiven Alter ausgehen (Eskenazi & Warner, 1997). Die Pathogenese ist bis heute ungeklärt. Unzweifelhaft weist die Endometriose mit einem 7- bis 10fachen Risiko für Verwandte 1. Grades eine familiäre Häufung auf, die in Untersuchungen auf einen polygenen Vererbungsmechanismus hindeuten (Giudice 2010).

Im Mittelpunkt stehen 3 Theorien.

Zum einen wird die Endometriose durch die „Metaplasietheorie“ embryonaler pluripotenter Mesothelzellen erklärt, als zweites die „Transplantationstheorie“ durch eine retrograde Menstruation hervorgerufen und drittens aktuell diskutiert die Bedeutung von Stammzellen bei der Entwicklung einer Endometriose (Maruyama et al. 2010).

Unabhängig von der Richtigkeit der Theorien ist bekannt, dass ektop implantiertes endometriales Stromagewebe eine Entzündungsreaktion hervorruft, die Schmerzen und Infertilität nach sich zieht. Das klinische Erscheinungsbild der Endometriose ist variantenreich und die schlechte Korrelation zwischen Symptomen und Schwere der Erkrankung führen zu einer durchschnittlichen zeitlichen Verzögerung der Diagnosestellung um ca. neun Jahre (Giudice, 2010).

Zu unterscheiden ist zwischen Sterilitätsformen, die durch Endometriose bedingt sind, und solchen, bei denen die Endometriose eine Begleiterscheinung ist. Diese kann zu Zyklusveränderungen, Zysten und Verwachsungen führen. In den meisten Fällen handelt es sich um eine geringe Ausprägung der Endometriose, die durch ovarielle Suppression, z.B. durch orale Kontrazeptiva gut behandelbar ist. In schwerwiegenderen Fällen, die mit Obstruktion der Tuben und ausgeprägten Verwachsungen einhergeht, wird eine operative Sanierung der Endometriose durchgeführt (Stilley et al., 2012).

### **Uterine Fehlbildungen**

Uterine Fehlbildungen haben in der weiblichen Bevölkerung eine Prävalenz von 2-5%. Diese liegt bei Kinderwunschpatientinnen insbesondere mit habituellen Aborten in der Anamnese deutlich höher (Saravolos et al., 2008). Die Häufigkeit der Diagnosestellung hängt natürlich von der Art der durchgeführten Untersuchungsmethoden ab und unterliegt somit einer großen Varianz (Römer, 2011). Mit der Zahl der Aborte steigt die Prävalenz von Uterusfehlbildungen, die intrauterine Adhäsionen zur Folge haben, die erneut zur Sterilität führen können.

### **Störungen der Zervixfunktion**

Die Zahl steriler Frauen, bei denen die Sterilität ausschließlich durch eine Störung der Zervixfunktion bedingt ist, ist relativ klein (ca. 5%) (Overstreet, Katz, Yudin, 1991). Hinsichtlich der für die Fertilität bedeutenden Zervixfunktion ist es wichtig, dass Östrogene die Sekretion eines Zervixsekrets fördern, welches für das Überleben der Spermatozoen die geeignete Umgebung darstellt, Gestagene dagegen diese spezielle Funktion eher negativ beeinflussen. Somit hat das Zervixsekret eine Schutzfunktion des Spermatozoons vor dem Scheidenmilieu, eine Versorgungsfunktion durch Bereitstellung von energiereichem Substrat, eine Vehikelfunktion durch Verbesserung des Spermatozoentransportes, die Bildung eines Reservoirs durch sukzessive Freigabe von Spermatozoen in das Uteruskavum und eine Filtration durch partielle Selektion zwischen normalen und ab normalen Spermatozoen.

### **2.3.2 Organische Störungen der männlichen Fertilität**

Bei den organischen Ursachen von Störungen der männlichen Fertilität können eine Impotentia coeundi, also eine Kohabitationsstörung, z.B. auf Grund einer erektilen Dysfunktion von einer Impotentia generandi, eine Zeugungsunfähigkeit bedingt durch eine permanente Einschränkung der Spermatozoenqualität, unterschieden werden.

Der Hoden reagiert außerordentlich empfindlich auf verschiedene exogene und endogene Noxen. Darüber hinaus können auch andere Bereiche des männlichen Genitaltrakts sowie die hormonelle Regulation über die Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse beeinträchtigt worden sein (Barroso et al., 2009).

Generell unterscheidet man anlagebedingte und erworbene Ursachen einer Fertilitätsstörung. Bei den letztgenannten sind entzündliche, immunologische und physikalisch-thermische Faktoren einschließlich ionisierender Strahlung sowie Einflüsse durch Medikamente und Umweltfaktoren zu berücksichtigen.

### **2.3.3 Gemeinsame Ursachen organischer Störungen der Fertilität**

Zu den gemeinsamen Ursachen der Kinderlosigkeit sind insbesondere die immunologischen Aspekte zu erwähnen.

Lokale Spermatozoenantikörper vom Typ IgG und IgA, die man im Ejakulat, auf der Spermatozoenoberfläche und im Zervixschleim nachweisen kann, haben eventuell eine negative prognostische Bedeutung bezüglich der Penetrationsfähigkeit der Spermatozoen im Postkoitaltest. Es zeigen sich eine Verlangsamung der Zervixpenetration, ein Verschwinden der Spermatozoen in der Zervix und eine Unfähigkeit der Spermatozoen, die Zona pellucida zu durchdringen. Man hat festgestellt, dass Männer und Frauen, bei denen man Antikörper im Serum bzw. in der Seminalflüssigkeit nachweisen konnte, häufiger eine eingeschränkte Fertilität aufweisen (Marconi et al., 2009).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Antikörper gegen Oozyten und Spermatozoen eine der Ursachen einer Sterilität sein können, dies jedoch ein seltenes Ereignis ist. Man schätzt, dass 5% bis maximal 10% aller Fälle männlicher Unfruchtbarkeit auf eine Anti-Spermatozoen-Immunität zurückzuführen sind.

### **2.3.4 Idiopathische Störungen der Fertilität**

Nicht selten ergeben sich trotz aller stattgehabten Untersuchungen keine organischen Auffälligkeiten und insofern kein offensichtlicher Grund, der den bisher unerfüllten Kinderwunsch erklären kann. In diesem Fall spricht man von einer idiopathischen Sterilität. Wenn keine organischen Erkrankungen erkennbar sind, bedeutet dies nicht, dass tatsächlich alles in Ordnung ist. Es bedeutet schlicht nur, dass mit herkömmlichen, heute aktuell verfügbaren Untersuchungsmethoden, keine Ursachen nachweisbar gewesen sind. Der genaue Anteil der idiopathischen Sterilität ist umso geringer, je umfangreicher die betriebene diagnostische Abklärung ist und wird somit sehr unterschiedlich beziffert. Auf der anderen Seite führt das intensive Abklären einer möglichen organischen Störung zur Feststellung organischer Befunde, die nicht zwingend kausal für die Kinderlosigkeit verantwortlich sind, also im Sinne von Nebenbefunden, die jedoch als mögliche Ursache fehlinterpretiert werden. Die Behandlung der organisch bedingten Störungen der Fertilität ist somit so unterschiedlich wie die zuvor erwähnten möglichen Ursachen.

## **2.4 Assistierte Reproduktionsmedizin**

In der Beurteilung der Notwendigkeit und Effektivität einer assistierten Reproduktionsmedizin ist die Kenntnis der „normalen“ Schwangerschaftsraten eines nicht selektionierten Kollektivs die Grundvoraussetzung einer weiterführenden Beratung des Paares. Es zeigte sich, dass die meisten Schwangerschaften in den ersten sechs Zyklen eintreten. Erwartungsgemäß findet sich eine deutliche Abnahme der kumulativen Schwangerschaftswahrscheinlichkeit mit zunehmendem Alter der Frau (Gnoth et al., 2003).

Stellen sich trotz Therapie der zugrunde liegenden Störung der Ovarialfunktion keine vollwertigen Ovulationen mit stabiler Corpus-luteum-Phase ein, muss bei Kinderwunschpatientinnen eine Ovulationsinduktionstherapie mit dem Ziel nachgeschaltet werden, eine Monoovulation mit suffizienter Corpus-luteum-Phase zu erreichen, um eine Schwangerschaft zu ermöglichen.

Leitet sich aus zusätzlich bestehenden Sterilitätsfaktoren die Indikation zu einer In-vitro-Fertilisation ab, wird in der Regel eine Hyperstimulation der Ovarien mit 5 bis zu 20 Follikeln angestrebt, die idealer Weise alle punktiert werden.

Für eine optimierte ovarielle Hyperstimulationstherapie sind vier Dinge notwendig: Erstens muss die ovarielle Antwort ermittelt werden, zweitens die Behandlung individuell angepasst werden, drittens die Verhinderung potentieller Komplikationen und viertens eine Optimierung des gesamten Behandlungsprozedere.

### **2.4.1 Hormonelle Stimulationstherapie**

Im natürlichen Zyklus kommt es über die endogene FSH- und LH-Wirkung zur zyklischen Rekrutierung von Follikeln im Ovar und im Verlauf zur Selektion eines dominanten Follikels mit dem Resultat einer Monoovulation. Um eine Polyovulation mehrerer Follikel auszulösen, muss der FSH-Serumspiegel gezielt erhöht werden. Zu den Prädiktoren der ovariellen Reserve zählen das Alter der Frau, welches bereits erörtert wurde, Lifestyle-Faktoren und die endokrinologischen Parameter.

Unter den Lifestyle-Faktoren zeigt sich einerseits bei einem Übergewicht ( $\text{BMI} > 27 \text{ kg/m}^2$ ) eine erhebliche Abnahme der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit ( $\text{OR } 0,67$ ) (Lintsen et al., 2005) und andererseits bei Raucherinnen ( $>15$  Zigaretten/Tag) eine Verdoppelung der Zeit bis zum Schwangerschaftseintritt von 9 auf 18 Monate (Hassan & Killick, 2008).

Alterskorrelierte endokrinologische Veränderungen sind ein relativ spätes Phänomen. Alle Hormone (bis auf das Anti-Müller-Hormon, AMH) bieten nur dann eine optimale Aussagekraft, wenn sie in der frühen Follikelphase (Zyklustag 3-5) bestimmt werden.

Basales FSH als alleiniger Laborwert lässt auf Grund seiner hohen Schwankungsbreite keine verlässlichen Rückschlüsse auf die ovarielle Reserve zu (Abdalla & Thum, 2006).

Inhibin B, ein Co-Regulator der FSH-Freisetzung, ist funktionell bedeutsam, aber ebenfalls nicht bedeutsam.

Der gemessene Spiegel des AMH, ein wichtiger Regulator in der embryonalen sexuellen Differenzierung, reflektiert die Größe der Kohorte der heranwachsenden Follikel und damit indirekt den Pool an Primordialfollikeln. Die Serumkonzentration nimmt mit zunehmendem Alter ab und ist somit ein früher Marker der abnehmenden ovariellen Reserve (Almog et al., 2011).

Das therapeutische Ziel der ovariellen Stimulation ist das Unterstützen oder Herbeiführen eines Eisprunges bei Störung der Follikelreifung bzw. die Polyovulation zur Gewinnung von mehreren Eizellen für die extrakorporale Befruchtung. Die wird durch eine direkte oder indirekte Erhöhung des Serum-FSH-Spiegels erreicht.

Vor Beginn der Ovulationsinduktions- bzw. Hyperstimulationstherapie muss die erwartete ovarielle Antwort abgeschätzt werden. Junge, hyperandrogenämische oder hypogonadotrope Patientinnen neigen zu einer überschießenden Reaktion auch bei milder Stimulation. Diese sogenannten „High-Responder“ sind hochgradig gefährdet, ein schweres Überstimulationssyndrom zu entwickeln und haben zudem ein deutlich erhöhtes Mehrlingsrisiko.

Problematisch sind Patientinnen mit einer schlechten Reaktion auf ovarielle Stimulationsregime bei geringer ovarieller Reserve, sog. „Low-Responder“, auf deren Beurteilungskriterien bereits eingegangen wurde. Ein fortgeschrittenes Alter der Patientin über 35 Jahre oder ein FSH-Wert von über  $8 \text{ mIE/ml}$  (Zyklustag 2-5) stellen eine prognostisch eher ungünstige Voraussetzung dar (van der Steeg et al., 2007).

## **2.4.2 Individuelle Behandlung**

### **Hormonelle Stimulation mit Antiöstrogenen**

Lange bekannt ist die ovarielle Stimulation mit Antiöstrogenen bei Anovulation, welche bei ca. 20-30% der Frauen mit Kinderwunsch besteht, v.a. im Rahmen eines polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS). Antiöstrogene entfalten am Hypothalamus und an der Hypophyse ihre Wirkung, in dem sie die negative Rückkopplung von Östradiol blockieren und indirekt über das vermehrt ausgeschüttete FSH die Follikelreifung im Ovar begünstigen.

Zu den selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) gehören das Clomifen und das Tamoxifen, die für eine milde ovarielle Stimulation bei Patientinnen mit einer verlängerten Follikelphase und einer Corpus-luteum-Insuffizienz eingesetzt werden.

Leider wirken sich die antiöstrogenen Eigenschaften des Clomifens negativ auf das Endometrium aus, wodurch die nachfolgend erwünschte Implantation erschwert wird (Wu, C.H., 1997). Die Voraussetzung für die Gabe von Clomifen ist eine intakte hypothalamisch-hypophysär-ovarielle Achse.

Tamoxifen bewirkt ähnlich wie Clomifen eine vermehrte Ausschüttung von FSH (Brown et al., 2009). Die Kinderwunschpatientin muss darüber informiert werden, dass Tamoxifen für die Ovulationsinduktion nicht eigens zugelassen wurde, es sich also um ein „off label use“ handelt.

### **Hormonelle Stimulation mit Gonadotropinen**

Wie bereits erörtert beruht die Stimulation des Follikelwachstums auf einer transienten Erhöhung des Serum-FSH-Spiegels über einen individuellen Schwellenwert, sodass ein oder ggf. auch mehrere Follikel ovulieren. Die Anwendung von Gonadotropinen für die Ovulationsinduktion erfordert viel Erfahrung. Inzwischen ist eine Vielzahl verschiedener Stimulationsprotokolle publiziert worden (Zech & Neunteufel, 1998).

Zur Stimulation werden Humanes-Menopausen-Gonadotropin HMG, urinäres Follikel-Stimulierendes-Hormon uFSH und heute in erster Linie die gentechnologisch hergestellten rekombinanten Follikel-Stimulierenden-Hormone rFSH eingesetzt. Der Vorteil der gentechnologisch hergestellten Gonadotropine besteht in ihrer hohen Reinheit und ihrer konstant hohen Bioaktivität (Luna et al., 2012).

Um den individuellen Schwellenwert zur Stimulation des Follikelwachstums zu erreichen, wird einerseits ein „Step-up-Protokoll“ mit in den ersten 14. Tagen niedrig applizierter FSH-Dosis, die im Verlauf bis zum Erreichen der Follikelreife gesteigert werden, verwendet. Andererseits wurde durch das „Step-down-Protokoll“ mit einer hohen Ladedosis FSH begonnen, sodass der Schwellenwert zur Stimulation des Follikelwachstums schnell erreicht wird und dann die täglich applizierte FSH-Dosis schrittweise gesenkt wird, wodurch die Follikelselektion und Dominanzentwicklung begünstigt werden (van Santbrink et al., 2002). Eine randomisierte Studie zum Vergleich der beiden Protokolle zeigte jedoch, dass das Risiko für eine Polyovulation mit dem „Step-down-Protokoll“ signifikant höher ist, auch wenn die Stimulationsdauer und der Gonadotropinverbrauch mit dem „Step-down-Protokoll“ gesenkt werden können (Christin-Maitre & Hugues, 2003). Die Ovulation wird üblicher Weise mit humanem Choriongonadotropin HCG oder rekombinantem humanem Choriongonadotropin rHCG ausgelöst, wodurch eine Terminierung des Eisprungs erreicht werden kann. Dies wurde in der Vergangenheit aufgrund der Gefahr der zusätzlichen ovariellen Stimulation kontrovers diskutiert (Ludwig et al., 2001). Alternativ wird der erwartete Eisprung auch durch die repetitive Messungen des luteinisierenden Hormonspiegels im Urin oder Serum abgeschätzt.

Die Stimulation der Eierstöcke mit FSH führt jedoch zu einer Veränderung der endokrinen Situation in der Follikelphase über zentrale Rückkopplungsmechanismen und somit zu einer vorzeitigen Freisetzung von luteinisierendem Hormon (LH) mit in der Folge geringerer Entwicklungspotenz der Eizellen.

Zum Vermeiden des vorzeitigen LH-Anstieges haben sich Agonisten und Antagonisten des nativen Gonadorelins (GnRH) als hilfreich erwiesen. Über die „Downregulation“ mit hypophysärer Desensibilisierung mittels einer Überdosis eines GnRH-Agonisten oder die kompetitive Verdrängung des GnRH an den hypophysären GnRH-Rezeptoren durch Gabe eines GnRH-Antagonisten kann eine Kontrolle der endogenen LH-Sekretion erreicht werden. Die Downregulation des Hypothalamus erlaubt somit die genaue zeitliche Planung der Stimulation, der Follikelpunktion und des späteren Embryonentransfers. Dabei kann unter kontinuierlicher GnRH-Gabe der Beginn der Gonadotropinstimulation hinausgezögert werden. Dieses Vorgehen verbessert die klinische Effektivität und damit auch die Schwangerschaftsrate (Damario et al., 1997).

Eine Stützung der Gelbkörperphase in down regulierten Zyklen ist unbedingt erforderlich (Ludwig & Diedrich, 2001). Die Gabe von Progesteron erwies sich hierfür als effektiv und sicher in der Anwendung.

Im Rahmen der Downregulation unterscheidet man bei der Verwendung von GnRH-Agonisten, das kurze, das lange und das ultralange Stimulationsprotokoll. Klassische Vertreter sind das Triptorelin, Leuprorelin, Nafarelin und Goserelin.

Beim kurzen Stimulationsprotokoll beginnt die Downregulation am 1. Tag des Zyklus. Es kommt zu einem initialem „Flare-up“ mit einer großen Anzahl rekrutierter Follikel mit jedoch einem frühzeitigem Anstieg des Luteinisierenden Hormons während der fortdauernden Stimulation. Die Datenlage favorisiert die Anwendung des langen und ultralangen Protokolls. (Daya 2007).

Wegen des initialen „Flare-up“ von FSH durch die Überdosierung der GnRH-Agonisten wird beim langen Protokoll mit der Downregulation etwa am 21. Zyklustag des Vorzyklus begonnen.

Hat die Patientin in der Vorbereitungsphase ein orales Kontrazeptivum zur Minimierung des Risikos der Ovarialzysten eingenommen, beginnt die Downregulation am letzten Pillentag. Die Gabe eines oralen Kontrazeptivums im Vorzyklus soll sich zudem vorteilhaft auf die Schwangerschaftsraten auswirken (Fukuda et al., 2000).

Im Gegensatz dazu bewirken GnRH-Antagonisten keine Rezeptoraktivierung, sondern verdrängen das native biologisch aktive GnRH kompetitiv. Dies führt zu einer raschen und reversiblen Blockierung der FSH- und LH-Ausschüttung im Hypophysenvorderlappen. Die Wirkung setzt bereits nach wenigen Stunden ein und ist nur über einen kürzeren Zeitraum notwendig. Typische Vertreter der GnRH-Antagonisten zur Downregulation sind Cetorelix und Ganirelix.

Des Weiteren kommt es bei der Erstgabe der GnRH-Antagonisten im Gegensatz zu den GnRH-Agonisten nicht zu einem initialen „Flare-up“ der Gonadotropine. Sie wurden bereits vor einer Decade als viel versprechende Medikamente erkannt, die flexible Stimulationsprotokolle erlauben (Bouchard & Fauser, 2000).

In der Zwischenzeit lässt sich hier auch ein Wandel im klinischen Alltag erkennen, wo mittlerweile überwiegend der Einsatz der GnRH-Antagonisten stattfindet. Im Jahr 2013 erfolgte in deutschen IVF-Zentren sowohl bei einer IVF-Behandlung mit 48% aller Behandlungszyklen- als auch bei einer ICSI-Behandlung mit 45% aller Behandlungszyklen der Einsatz von GnRH-Antagonisten (DIR, 2014). Der Einsatz der GnRH-Agonisten lag im selben Jahr lediglich bei 41% im Rahmen einer IVF-Behandlung und bei 42% im Rahmen einer ICSI-Behandlung.

### **2.4.3 Verhinderung potentieller Komplikationen**

Zu den Komplikationen nach ovarieller Stimulationstherapie zählen in erster Linie das erhöhte Mehrlingsrisiko und das Überstimulationssyndrom.

#### **Mehrlingsrisiko**

Eine Mehrlingsschwangerschaft bedeutet für die Mutter und Kinder eine Risikoschwangerschaft. Zentrales Problem ist nach wie vor die Frühgeburtlichkeit. Die Häufigkeit von Mehrlingsschwangerschaften liegt weltweit bei ca. 1,2% aller Schwangerschaften, wobei es je nach Region und ethnischer Zugehörigkeit stark variieren kann.

Mit dem Einsatz von reproduktionsmedizinischen Techniken hat sich in den letzten Jahrzehnten die Häufigkeit von Mehrlingen in den westlichen Ländern deutlich erhöht. Im Vergleich zur Spontanschwangerschaft lag das Mehrlingsrisiko nach Stimulationstherapie noch um die Jahrtausendwende in deutschen IVF-Zentren um ca. 25%, also jede vierte assistierte Schwangerschaft brachte Mehrlinge hervor (Deutsches IVF-Register, 2000). Die Sterblichkeit innerhalb des 1. Lebensjahres ist auf Einlinge bezogen bei Zwillingen bereits um den Faktor fünf und bei Drillingen um den Faktor 16 erhöht (Doyle et al., 1996). In den letzten Jahren ist durch Weiterentwicklung der reproduktionsmedizinischen Techniken wieder ein leichter Rückgang zu beobachten, sodass sich die Mehrlingsrate im Jahr 2013 zunehmend der 20% Grenze annähert (DIR, 2014).

In der heutigen Praxis versucht man das Mehrlingsrisiko durch das Anpassen der Stimulationsbehandlung an den individuell zu erwartenden Behandlungserfolg einzuschränken. Das Übertragen eines einzelnen, ausgewählten Embryos (Single-Embryo-Transfer, SET) wird als erfolgversprechende Maßnahme angesehen. Insbesondere in den skandinavischen Ländern wurde diese Methode in den letzten 10 Jahren praktiziert. Über mindestens zwei Behandlungszyklen betrachtet zeigt sich die Schwangerschaftsrate bei restriktiver Anwendung unbeeinflusst bei fast vollständiger Vermeidung von Mehrlingschwangerschaften (McLernon et al., 2010).

Dem Wissen über die möglichen medizinischen Komplikationen steht jedoch häufig der Wunsch der Patienten gegenüber, eine Mehrlingsschwangerschaft anzustreben. In einer amerikanischen Untersuchung aus dem Jahr 2004 äußerten 20% der Patienten den Wunsch nach Mehrlingen (Ryan et al., 2004). An Hand der Studie lässt sich jedoch nicht erkennen, ob der Hintergrund dieses Wunsches auf einer erhofften Steigerung der Erfolgsaussichten der Kinderwunschbehandlung oder auf der Gründung einer kinderreichen Familie beruht.

### **Überstimulationssyndrom**

Gefährlich, potentiell tödlich ist die Entwicklung eines schweren ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS). Das Krankheitsbild wurde 1962 erstmals nach einer Sterilisationsbehandlung beschrieben.

Ein OHSS, dessen Auftreten von der WHO mit einer Inzidenz von 0,2-1% aller Zyklen einer assistierten Reproduktion angegeben wird, hat eine Mortalitätsrate von ca. 1:50.000 (Binder et al., 2007). An deutschen IVF-Zentren lag die Zahl der schwerwiegenden Überstimulationssyndrome (Grad III) im Jahr 2013 bei etwa 0,25% aller Stimulationszyklen (DIR, 2014).

Es manifestiert sich nach Auslösen der Ovulation mit einer deutlichen, manchmal extremen Vergrößerung der Ovarien und einer Zunahmen der Kapillarpermeabilität, die zu einem proteinreichen Flüssigkeitsverlust aus den Gefäßen führt (Enskog et al., 1999). In der Folge dessen kommt es zu einer Hämokonzentration, Ödemen und in schweren Fällen zu erheblichem Aszites, Pleura- oder sogar einem Perikarderguß.

Typische Symptome sind eine Zunahme der abdominalen Spannung, Übelkeit, Erbrechen und in schweren Fällen Atemnot und Oligurie. Der Pathomechanismus des OHSS beruht auf einer multiplen Luteinisierung der durch die Stimulationsbehandlung entstandenen zahlreichen Follikel.

Bahnt sich ein schweres OHSS an, muss auf einen Embryonentransfer verzichtet und eine Kryokonservierung des Embryos mit der Patientin erörtert werden, um ggf. einen späteren Embryonentransfer durchführen zu können. Die Therapie des OHSS orientiert sich an der klinischen Symptomatik.

#### **2.4.4 Assistierte Reproduktionsmethoden**

Die Geburt von Luise Brown hat die gesamten Methoden der Diagnostik und Therapie der ART revolutioniert und fand mit der Verleihung des Medizin Nobelpreises 2010 an den Mitbegründer Robert Edwards seine Würdigung.

Seitdem wurde eine große Anzahl unterschiedlichster Behandlungsmethoden eingeführt und zum Teil wieder verworfen. Es finden nur noch die heute regelmäßig angewandten Methoden Erwähnung.

#### **Intrauterine Insemination**

Die intrauterine Insemination (IUI) ist eine der meist verbreiteten Techniken im Rahmen der Reproduktionsmedizin. Bei der IUI werden die Spermatozoen durch unterschiedliche Verfahren aufbereitet und mittels spezieller Katheter direkt in das Cavum uteri zum optimal fruchtbaren Zeitpunkt eingebracht.

Ihrem Wesen nach stellt diese intrakorporale assistierte Reproduktionsmethode, bei der es zur Befruchtung der Oozyte im Körper der Frau kommt, eine typisch gynäkologisch-andrologische Maßnahme dar (Freundl, 1995). Der Gynäkologe terminiert die Ovulation, wobei er dazu die Überwachung des natürlichen Zyklus vornimmt oder aber den Zyklus zur Erhöhung der Erfolgsquote künstlich stimuliert. Der Androloge versucht, beim Mann die Situation durch andrologische Maßnahmen therapeutisch zu verbessern.

Indikation für eine IUI stellen vor allem eine Reduktion der männlichen Fertilität, zervikale Probleme, Impotentia coeundi und möglicherweise die immunologische Sterilität dar (Goverde et al., 2000).

### **In-vitro-Fertilisation (IVF)**

Bei der IVF werden die im Wesentlichen in vivo stattfindenden Prozesse nachempfunden. Die Oozyten, die üblicherweise durch transvaginale, ultraschallgesteuerte Punktion gewonnen werden, werden außerhalb des Körpers mit den aufbereiteten Spermatozoen des Mannes befruchtet. Die hervorgegangenen Embryonen werden nach drei bis fünf Tagen transzervikal wieder in den Uterus gegeben.

Die klassische Indikation für die IVF stellt ein tubarer Faktor der Frau dar, da bei diesem Verfahren die Funktion der Tuben nicht notwendig ist. Ferner kommt dieses Verfahren bei der Endometriose und der idiopathischen Sterilität zum Einsatz.

Aufgrund des deutschen Embryonenschutzgesetzes dürfen maximal drei Embryonen in den Uterus transferiert werden, wobei kulturell mehr befruchtete Embryonen entstehen dürfen, deren exakte Anzahl nicht genau festgeschrieben wurde. Gemäß der Empfehlung der Bundesärztekammer, die von einer „konservativen Lesart“ des Gesetzestextes geprägt wurde, dürfen lediglich eins bis drei Embryonen in der Kultur verbleiben, die dann entsprechend alle in den Uterus transferiert werden (Bundesärztekammer, 2006). Die „liberale Lesart“ geht davon aus, dass nach ärztlicher Festlegung eine bestimmte Anzahl von Embryonen (etwas vier bis fünf) in der Kultur verbleiben können, um den Transfer von eins bis drei Embryonen zu ermöglichen (Taupitz, 2009).

Die tatsächliche Anzahl transferierter Embryonen ist jedoch abhängig von weiteren Faktoren, wie z.B. dem Alter der Frau, und es besteht die Empfehlung unter günstigen Voraussetzungen nur zwei oder heute zunehmend nur einen Embryo zurückzugeben. Zu Beginn dieser Arbeit lag im Jahr 1997 die durchschnittliche Zahl transferierter Embryonen beim IVF-Verfahren noch bei 2,49 Embryonen (ICSI-Verfahren 2,56 Embryonen). Diese reduzierte sich im Verlauf des betrachteten Zeitraumes im Jahr 2013 auf etwa 2 Embryonen sowohl beim IVF- als auch ICSI-Verfahren (DIR, 2014).

Die Empfehlung hat sich daraus ergeben, dass das Hauptproblem der extrakorporalen assistierten Reproduktionsmethoden die Mehrlingsschwangerschaft darstellt. Dieses lässt sich durch den Transfer weniger Embryonen verringern (Gremeau et al., 2011).

### **Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)**

Eine weitere extrakorporale assistierte Reproduktionsmethode stellt ICSI-Methode dar. Hierbei handelt es sich um eine Weiterentwicklung der IVF-Methode, erstmals von A. C. Van Steirteghem et al. 1993 durchgeführt, wobei ein einziges Spermatozoon in die von der Corona radiata befreite Oozyte injiziert wird (Van Steirteghem et al., 1993).

Die Hauptindikation stellt die stark reduzierte männliche Fertilität dar. Des Weiteren werden noch die immunologische Sterilität und die idiopathische Sterilität mit einbezogen. Auch hier stellt sich wie bereits beim IVF-Verfahren erwähnt die Frage nach der optimalen Anzahl transferierter Embryonen in Bezug auf Erfolg der Behandlung versus der Wahrscheinlichkeit von Mehrlingsgeburten.

### **2.4.5 Kulturbedingungen im Reproduktionslabor**

Zu den Kulturbedingungen im Reproduktionslabor der extrakorporalen assistierten Reproduktionsmethoden sind noch das Assisted Hatching (AH), die bereits weiter oben angesprochene Kryokonservierung, die Präimplantationsdiagnostik (PID) und die Polkörperdiagnostik (PKD) zu erwähnen.

#### **Assisted Hatching (AH)**

Unter AH versteht man ein künstliches Verfahren, das den natürlichen Schritt des Schlüpfens des Embryoblasten aus der ihn umgebenden Zona-pellucida-Hülle erleichtern soll, um eine Verbesserung der Implantationsrate zu erreichen. Allerdings wird der Stellenwert des AH kontrovers diskutiert (Montag & van der Ven, 2000).

Häufig wird mit fortgeschrittenem Alter der Frau eine Verdickung und Unregelmäßigkeit der Zona-pellucida-Hülle des Embryoblasten beobachtet. Praktisch geht man so vor, dass eine verdickte Zona pellucida, deren Dicke vorher lichtoptisch gemessen wurde, mittels mechanischer (Partielle Zonadissektion mittels Glaskapillare, PZK) oder lasertechnischer Verfahren an einer Stelle verdünnt wird.

Bereits in den 90er Jahren ermöglichte die Lasertechnik, Öffnungen mit einer definierten Größe reproduzierbar zu erzeugen und zeigt in den neueren Studien bessere Resultate als die mechanischen Verfahren insbesondere bei Patientinnen im fortgeschrittenen Lebensalter (Makrakis et al., 2006). Nach dem derzeitigen Wissenstand stellt dieses Verfahren keine Gefahr für den Embryo dar. Die durch den Laser frei werdende Energie wird innerhalb weniger  $\mu\text{m}$  von dem Medium vollständig absorbiert.

Eine Weiterentwicklung führte zum sogenannten „Zona thinning“, wobei keine durchgehende Öffnung angestrebt wird, sondern die Zona pellucida über eine größere Strecke hinweg ausgedünnt wird. Dies kann sowohl mittels der beschriebenen Lasertechnik als auch enzymatisch mittels saurer Thyroide erreicht werden. In einer erst kürzlich publizierten Metaanalyse, welche 28 verschiedene Arbeiten zum AH einschloss, konnte insbesondere für Frauen im fortgeschrittenen Lebensabschnitt keine gesteigerte Schwangerschaftsrate nachgewiesen werden (Martins et al., 2011), sodass der Einsatz als Standardverfahren nicht sinnvoll erscheint.

Zum gegenteiligen Schluss kommt eine andere zitierte Arbeit, die bei strenger Indikationsstellung selektierter Einzelfälle bei wiederholtem Implantationsversagen, Alter der Frau 37 Jahre oder älter, schlechter Embryonenqualität oder Eizellen mit einer auffallend breiten Zona pellucida das Ausdünnen der Zona pellucida in einem standardisiertem Verfahren überlegen sein könnte (Hammadeh et al., 2011). Somit wird das AH weiterhin kontrovers, hat aber in der klinischen Routine an Relevanz verloren.

### **Kryokonservierung**

Mit der Kryokonservierung, also dem Lagern vitaler Zellen im Pronukleusstadium (Vorkernstadium) bei normalerweise Minus  $196^{\circ}\text{C}$ , steht eine erfolgreiche Methodik zur Verfügung, die durch Nutzung überzähliger Pronukleuszellen eine Chance auf mehrere Embryonentransfers pro Stimulations- und Punktionszyklus ermöglicht, da bei einer Überstimulation teilweise mehr Oozyten gewonnen werden, als für den Embryonentransfer in dem entsprechenden Behandlungszyklus benötigt werden (Siebzehnrübl et al., 1989).

Gemäß dem deutschen Embryonenschutzgesetz wird die Zygote als Embryo und damit als schützenswertes Individuum bezeichnet und ist auf eine maximale Anzahl von drei pro Embryonentransfer begrenzt.

Im Pronukleusstadium, also vor der Verschmelzung der genetischen Information aus Eizelle und Spermium, gilt diese Einschränkung nicht im Sinne des Gesetzes. Embryonen dürfen nur kryokonserviert werden, wenn durch den Embryonentransfer die Gesundheit der Mutter gefährdet wird, z.B. bei einer ovariellen Überstimulation. Embryonen dürfen nur erzeugt werden, um in die Gebärmutter der Frau transferiert zu werden. Des Weiteren sind in Deutschland die Eizellspende und die Leihmutterschaft nicht erlaubt.

Die technischen Voraussetzungen des Einfrierens haben sich von dem langsamen Einfrieren (slow freezing), in denen die Zellen vermehrt Wasser ausgeschieden haben, um eine schädliche Eiskristallbildung zu verhindern, hin zu einem neuen Verfahren entwickelt, der Vitrifikation. Hierbei wird ebenfalls nach zellulärem Wasserentzug mittels flüssigem Stickstoff ein schnelles Einfrieren der Eizellen erreicht, ohne dass es zur befürchteten Eiskristallbildung kommt (Liebermann & Tucker, 2004).

### **Präimplantationsdiagnostik (PID)**

Das Zeitalter der PID wurde durch das erste Chromosomenscreening an einer einzelnen Zelle eines Embryos 1993 von Munné eingeläutet (Munné et al., 1993).

Dabei werden einem Tag 3 alten Embryo 1 bzw. 2 Zellen (Blastomere) zwecks chromosomaler Untersuchung entnommen. Da zu diesem Zeitpunkt die Blastomere des Embryos totipotent sind, entwickelt sich dieser unverändert fort.

Mittels der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) können die Chromosomen analysiert und die strukturell veränderten aneuploiden Embryos von den regelhaften euploiden unterschieden werden (Voullaire et al., 2002). Die euploiden Embryos werden abschließend im Rahmen der extrakorporalen assistierten Reproduktionsmethode der Frau zurück transferiert.

Hier hat sich im letzten Jahrzehnt die „CGH“-Methode (Comparative genomic hybridization) als weitere verlässliche Methode etablieren können, in der durch vergleichende Hybridisierung verschiedenfarbig markierter Genome auf eine Kontrollmetaphase genomische Imbalancen zwischen zwei Genomen detektiert werden können (Saldarriaga et al., 2014).

Die Lebensfähigkeit des Embryos hängt von vielen Faktoren ab, wobei die korrekte chromosomale Verteilung entscheidend ist. Chromosomale Veränderungen, die zu einer Aneuploidie des Embryos führen, können bei der Frau oder beim Mann zu drei verschiedenen Zeitpunkten entstehen, während der Gametogenese, der Befruchtung und der Embryogenese.

Mit zunehmendem Alter der Frau nimmt durch die vermehrt fehlerhafte Meiose der Oozyten die Wahrscheinlichkeit eines chromosomal veränderten Embryos zu. Dies geht mit einer gesteigerten Fehlgeburtenrate einher.

Wenn man davon ausgeht, dass etwa 50% aller bestätigten Schwangerschaften spontan abbrechen und ca. 7% zu Fehlgeburten führen, kann man von einer mindestens 5% Wahrscheinlichkeit einer aneuploiden Schwangerschaft ausgehen (Macklon et al., 2002).

Es wird geschätzt, dass bis zu 30% der menschlichen Zygoten aneuploid sind, wobei sich die aneuploiden Zygoten bei Frauen mit einem Durchschnittsalter von 38 Jahren mehr als verdoppeln (Kuliev et al., 2005). Diese hohe Inzidenz von meiotischen Fehlern bestimmt schwere klinische Folgen mit mindestens einem Drittel der Fehlgeburten wegen chromosomal ab normalen Ursprungs (Hassold et al., 1996).

Studien über männliche und weibliche Keimzellen haben gezeigt, dass die Oogenese überproportional mehr fehleranfällig verglichen mit der Spermatogenese ist (Gianaroli et al., 2005). Daten aus klinischen Schwangerschaften haben dokumentiert, dass die Fehlerhäufigkeit und Fehlerschwere der Meiose I gegenüber der Meiose II in den verschiedenen Chromosomen variieren, obwohl bei der mütterlichen Meiose I die Fehler die meisten Trisomien begründen (Hassold et al., 2007).

Dies könnte auf den bereits erwähnten besonderen Zeitpunkt und die Modalität der weiblichen Meiose, bei denen in der ersten meiotischen Teilung die homologe Chromosomentrennung und in der zweiten meiotischen Teilung dann das Trennen der Schwesterchromatiden erfolgen, zugeschrieben werden (Hassold und Hunt, 2001).

Chromosomale Veränderungen sind lediglich zu einem geringen Anteil (ca. 7%) auf die Spermatozoenqualität des Mannes zurückzuführen und führen somit seltener zu einer Aneuploidie des Embryos (McLachlan et al., 2010).

Die Präimplantationsdiagnostik war in Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz aus dem Jahr 1990 zu Beginn dieser Arbeit verboten, da es sich bei diesem Verfahren um einen Selektionsprozess zu Gunsten optimierter Embryonen noch vor dem Eintritt der Schwangerschaft handelt und als solches nicht der zur Zeit vorherrschenden ethischen Meinung entsprach.

Eine Gesetzesänderung im Jahre 2011 verbietet die PID im Grundsatz weiterhin, lässt sie aber zu, wenn aufgrund der genetischen Veranlagung der Eltern eine schwerwiegende Erbkrankheit beim Kind oder eine Tot- oder Fehlgeburt wahrscheinlich sind. Die entsprechenden gesetzlichen Verordnungen wurden in den einzelnen Bundesländern 2014 erlassen.

In den deutschsprachigen Nachbarländern haben sich erst kürzlich im Jahr 2015 Österreich und die Schweiz unter ähnlichen Reglementierungen für einen bedingten Einsatz der PID ausgesprochen.

### **Polkörperdiagnostik (PKD)**

Die PKD ist eine Methode zur genetischen Untersuchung von Eizellen noch vor Abschluss der Befruchtung, also eine Präkonzeptionsdiagnostik, und unterliegt im Gegensatz zur PID nicht dem deutschen Embryonenschutzgesetz.

Der diploide Chromosomensatz der Eizelle wird kurz vor der Ovulation durch Vollendung der ersten Reifeteilung auf einen haploiden Chromosomensatz reduziert. Ein Chromosomensatz verbleibt in der Eizelle, während der zweite Chromosomensatz unter Bildung des ersten Polkörpers aus dem Zytoplasma ausgeschleust wird. Nach Eindringen eines Spermiums folgt die zweite Reifeteilung unter Bildung des zweiten Polkörpers. Die Zahl der Chromosomen beziehungsweise Chromatiden in Polkörpern und Eizelle ist nach regulär abgelaufener erster und zweiter Reifeteilung gleich.

Die Polkörper haben für die weitere embryonale Entwicklung keine nachgewiesene Bedeutung und stehen somit für diagnostische Maßnahmen zur Verfügung. Auch hier werden die Chromosomen mittels FISH auf strukturelle Veränderungen analysiert und mittels extrakorporaler assistierter Reproduktionsmethode der Frau zurück transferiert.

Die Polkörperdiagnostik kann zur Untersuchung monogener Erkrankungen herangezogen werden, ist aber der PID in Praktikabilität und Diagnosesicherheit klar unterlegen (Montag et al., 2002).

## **2.5 Kinderwunschbehandlung im klinischen Alltag**

In Deutschland wurden im Jahr 2000 über 10.000 Kinder nach einer Behandlung durch IVF bzw. ICSI geboren (Deutsches IVF-Register, 2000), im Jahr 2013 eine ähnlich große Zahl (DIR, 2014).

Es zeigen sich im Jahr 2000 nach einer IVF bzw. ICSI Behandlung Schwangerschaftsraten von ca. 26% pro Embryonentransfer.

Hier lässt sich im Verlauf dieser Arbeit eine deutliche Optimierung über die Jahre aufzeigen. Im Jahr 2013 lag die Schwangerschaftsrate nach einer IVF bzw. ICSI Behandlung bereits bei über 30% pro Embryonentransfer, eine absolute Steigerung um etwa 4% zum Jahr 2000, worin sich einerseits eine weitere Verfeinerung der Reproduktionstechniken, vor allem aber eine Verbesserung der Indikationsstellung gesehen wird (DIR, 2014).

Da die Schwangerschaftsrate aber noch keine Aussage über die tatsächliche Wahrscheinlichkeit, ein gesundes Kind zur Welt zu bringen, zulässt, ist für ein die Kinderwunschbehandlung aufsuchendes Paar letzten Endes die Baby-Take-Home-Rate von entscheidender Bedeutung, die die Geburtenrate pro Punktion angibt.

Diese Zahl liegt je nach durchführendem Zentrum sowohl bei der IVF-Methode als auch bei ICSI-Methode durchschnittlich bei ca. 20%.

Bei der Beratung eines Paares ist es äußerst wichtig, dass nicht die in der Literatur zitierten Zahlen als Informationsbasis dienen, sondern dass tatsächlich die in dem entsprechendem Zentrum erzielten Schwangerschaftsraten vorgestellt werden und die Erfolgsaussichten speziell auf die Gegebenheiten des Paares bezogen ehrlich mitgeteilt werden, um von Beginn der Behandlung an dem Paar eine realistische Einschätzung der Situation zu ermöglichen. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Abortrate gegenüber einem Normalkollektiv erhöht ist.

### **2.5.1 Natürliche Abnahme der Fertilität mit zunehmendem Alter**

Aus medizinischer Sicht spielen zwei Faktoren eine große Rolle bezüglich der mit zunehmendem Lebensalter der Frau abnehmenden Fruchtbarkeit, die Abnahme der Oozytenzahl und wie bereits erwähnt die Zunahme chromosomaler Veränderungen (Smith & Buyalos, 1996).

Die Zahl der Oozyten beträgt zum Zeitpunkt der Geburt eines Mädchens ca. eine Millionen, reduziert sich bis zur Menarche auf ca. 250000 und geht im Alter jenseits des 35. Lebensjahres der Frau deutlich beschleunigt zu Grunde (Lass et al., 2000).

Die Menopause folgt zehn bis zwölf Jahre später. Die Reifung der Follikel beginnt bereits vor der Geburt und setzt sich das ganze Leben lang bis zur Menopause fort.

Während der Pubertät steigen die Gonadotropinkonzentrationen soweit an, dass die Follikelreifung erstmalig zum vollen Abschluss gelangt mit daraus resultierendem Eisprung und der Ausbildung eines Gelbkörpers. Solange keine Befruchtung stattfindet, wiederholt sich diese zyklische Aktivität der Ovarien mit monatlicher Abbruchsblutung, die durch einen Abfall ins Besondere des Progesterons durch die Rückbildung des Gelbkörpers hervorgerufen wird.

Die Länge des Zyklus ist bei den meisten Frauen erstaunlich konstant bis einige Jahre vor der Menopause. Mit zunehmendem Alter nimmt die Zykluslänge auf Grund einer Verkürzung der folliculären Phase ab, während in diesem Zyklusabschnitt mit einem leichten Anstieg der FSH-Konzentration im Blut einhergehend die Selektion des dominanten Follikels stattfindet (Ferrell et al, 2013). Diese verstärkte Stimulation kann das Selektieren mehrerer dominanter Follikel verursachen, die auch ohne erfolgte Stimulationstherapie für eine zunehmende Wahrscheinlichkeit zweieiiger Zwillinge im fortgeschrittenen Lebensalter der Frau beschrieben wird (Lambalk et al., 1998).

Wenn erst einmal eine kritische Zahl der Oozyten zu Grunde gegangen ist, ist auch eine Überstimulationstherapie nicht mehr in der Lage, diesen Verlust auszugleichen. Diese Abnahme der ovariellen Funktionstüchtigkeit, die auch als ovarielle Reserve bezeichnet wird, lässt sich klinisch am Anstieg der basalen FSH-Konzentration diagnostizieren.

Auf Grund der geringeren Hormonproduktion in den Ovarien, insbesondere von Inhibin B, kommt es durch den Wegfall der hypothalamisch-hypophysären Rückkopplung zu einem Anstieg der basalen FSH-Konzentration aus der Hypophyse.

Patientinnen mit erhöhten basalen FSH-Konzentrationen reagieren zum Teil noch auf die Stimulationstherapie und werden schwanger, aber insgesamt gesehen ist die Chance auf eine erfolgreich ausgetragene Schwangerschaft sehr gering und die Gefahr einer Fehlgeburt deutlich erhöht (Levi et al., 2001).

Der reproduktive Lebensabschnitt des Mannes ist deutlich weniger eingeschränkt. Im Gegensatz zur begrenzten Oozytenzahl der Frau werden die Spermatozoen des Mannes durch dauerhafte mitotische Aktivität der Keimzellen ein Leben lang zur Verfügung gestellt.

Trotz einer mit fortschreitendem Lebensalter nachweislich abnehmenden Zeugungsfähigkeit des Mannes spielt diese insgesamt für die Behandlung des kinderlosen Paares eine eher untergeordnete Rolle (Ford et al., 2000).

### **2.5.2 Epidemiologische Entwicklung der Elternschaft**

Der Beginn der Elternschaft hat sich in Deutschland in den vergangenen zwei Jahrzehnten um mehrere Jahre nach hinten verschoben (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2012).

Während westdeutsche Frauen im Jahr 1980 bei der Geburt ihres ersten Kindes der bestehenden Ehe durchschnittlich 25,2 Jahre alt gewesen sind, waren sie im Jahr 2011 deutschlandweit bereits im Durchschnitt 29 Jahre alt. Auch in Ostdeutschland verschiebt sich die Familiengründung in ein höheres Alter, besonders stark seit der Wiedervereinigung. 1980 waren die Mütter der ehelich erstgeborenen Kinder im Durchschnitt erst 22,7 Jahre alt, also 2,5 Jahre jünger als im Westen der Republik.

Die Entwicklung bestätigt sich auch in den deutschen IVF-Zentren. Im Jahr 1997 lag das mittlere Alter der behandelten Frauen bei 32,6 Jahren, im Jahr 2013 bereits bei 35,2 Jahren. Bei Männern ist ebenfalls ein Altersanstieg von 35,2 Jahren im Jahr 1997 auf 38,6 Jahre im Jahr 2013 zu verzeichnen (DIR, 2014).

Für Deutschland insgesamt wird damit gerechnet, dass die 1960 geborenen Frauen im Durchschnitt 1,65 Kinder bekommen werden. Damit die Generation der Kinder bei Erreichen des Erwachsenenalters zahlenmäßig etwa so groß ist wie die Generation ihrer Eltern, müsste die Elterngeneration im Durchschnitt 2,1 Kinder bekommen. Diese durchschnittliche Kinderzahl wurde jedoch bereits von den in den 1930er Jahren Geborenen nicht mehr erreicht und wird von den jüngeren Generationen immer weiter unterschritten (BMFSFJ, 2003).

Diese Altersverschiebung lässt sich in den meisten westlichen Ländern beobachten. Innerhalb der Europäischen Union gehört Deutschland zu den Ländern mit den niedrigsten Geburtenziffern, mit 1,65 Kindern der 1960 geborenen Frauen auf dem vorletzten Platz vor Italien mit 1,64 Kindern und dem höchsten Anteil dauerhaft kinderlosen Frauen.

Spitzenreiter ist Irland (2,40), gefolgt von Frankreich (2,10) und Schweden (2,04). Nur in diesen drei Ländern erreicht die Kohortenfertilität dieser Frauengeneration noch ein zum Generationsersatz ausreichendes Niveau.

In Anbetracht steigender Scheidungszahlen, im Jahr 2011 kamen auf 387423 Eheschließungen 179147 Scheidungen entsprechend 46,2% (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2012), wird das Hinausschieben einer Familiengründung, bis sich die Partnerschaft und die finanzielle Unabhängigkeit stabilisiert hat, als eine Risiko mindernde Lebensstrategie empfunden, die vor allem die Frauen vor dem Schicksal einer allein erziehenden Mutter und den damit einhergehenden Belastungen schützen kann (Beck-Grensheim, 1996).

Bis heute ist es der Politik in Deutschland nicht gelungen, jeder Familie eine angemessene Kinderbetreuung anzubieten. Dies stellt in der Regel die Frau vor die Entscheidung zwischen Berufstätigkeit und Familie (Huinink & Brähler, 2000). Die vergleichsweise hohe Kinderzahl der bis 1960 geborenen ostdeutschen Frauen zeigt, dass hohe Frauenerwerbsquoten durchaus mit einer hohen durchschnittlichen Kinderzahl einhergehen können (BMFSFJ, 2003). Entscheidend dürfte sein, wie gut sich Familien- und Erwerbstätigkeit miteinander verbinden lassen.

Auffällig ist der im Westen Deutschlands besonders hohe Kinderlosenanteil bei den Frauen mit Fachhochschul- und Hochschulabschluss. In Deutschland lebten im Jahr 2012 zwischen 30% der 45- bis 49-jährigen deutschen Akademikerinnen ohne Kinder im Haushalt (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2012). Von den gleichaltrigen Frauen mit Hauptschulabschluss führten nur 20% einen kinderlosen Haushalt. Offenbar fällt es höher qualifizierten Frauen unter den gegebenen Rahmenbedingungen besonders schwer, ihre beruflichen Anforderungen und Ambitionen mit den Erfordernissen und Erwartungen an die Mutterschaft zu vereinbaren.

Dem gegenüber steht, dass in Deutschland jedes sechste Baby von einer Frau im Alter über 35 Jahre geboren wird (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2012). Zahlreiche Studien belegen, dass ältere Erstgebärende den Übertritt in diesen neuen Lebensabschnitt anders empfinden als junge Frauen (Reece & Harkless, 1996). Das Bewusstwerden des eigenen Alters und die damit verbundenen Konsequenzen sowie das Gefühl der Desorganisation im Alltag mit dem Baby und der berufliche Wiedereinstieg werden von Spätgebärenden besonders häufig angesprochen.

### **2.5.3 Zukunftsblicke in der Kinderwunschbehandlung**

Und setzen sich diese Entwicklungen fort? Die durchschnittliche Lebenserwartung der Frau hat sich in Deutschland von 1993 bis 2007 um 3 Jahre auf 82.5 Jahre erhöht (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2012). Über unseren Beobachtungszeitraum haben sich insbesondere die gesetzlichen Rahmenbedingungen der Reproduktionsmedizin in Deutschland einschneidend verändert.

Mit der Gesundheitsreform der gesetzlichen Krankenkassen zum Jahr 2004 wurde eine paritätische Kostenverteilung der Kinderwunschbehandlung auf die kinderlosen Paare eingeführt, sodass im Jahre 2004 nur noch 61.724 reproduktionsmedizinische Behandlungen im Vergleich zu 107.675 im Jahr 2003 in Deutschland dokumentiert wurden, wobei sicherlich in dieser hohen Zahl aus dem Jahr 2003 einige vorgezogene Behandlungsentscheidungen inbegriffen sind. (Deutsches IVF-Register, 2004).

Nach dem ausgeprägten Rückgang der Behandlungszahlen im Jahr 2004 können wir im Jahr 2013 wieder einen Anstieg auf fast 80.000 Behandlungszyklen feststellen. Diese Zahl liegt allerdings nur wenig über der Zahl der im Jahr 2001 durchgeführten Behandlungszyklen. Wie in ganz Europa seit Jahren festzustellen, steigt der Bedarf an reproduktionsmedizinischen Behandlungen bei den immer älter werdenden Gesellschaften konstant. (DIR, 2014).

## **2.6 Überleitung zu den Fragestellungen**

Diese Arbeit beschäftigt sich im Folgenden mit der Fragestellung, ob der Erfolg oder Misserfolg der Kinderwunschbehandlung eine Altersabhängigkeit der Frau und dem Alter ihres Lebenspartners aufweist und ob eine Behandlung mit fortschreitendem Lebensalter sinnvoll erscheint und somit überhaupt gerechtfertigt ist. Ferner wollten wir der Frage nachgehen, wie sich die Altersverteilung der Frauen, die Dauer des unerfüllten Kinderwunsches zu Behandlungsbeginn und ferner der Erfolg der Kinderwunschbehandlung über den betrachteten Zeitraum verhalten.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden über das klinikinterne IVF-Register detaillierte Parameter in der Kinderwunschbehandlung betrachtet. Es wurden die Stimulationsart unter Berücksichtigung der verwendeten Medikamente, die Anzahl der punktierten Eizellen, die Anzahl der daraus fertilisierten Eizellen, die Anzahl der daraus hervorgehenden transferierten Embryonen und letztendlich die Anzahl der Geburten und Aborte erfasst, um schlussendlich den Gesamterfolg der Kinderwunschbehandlung beurteilen zu können.

### **3. Aufgabenstellung und Methoden**

#### **3.1 Herleiten der Aufgabenstellung**

Im Hinblick auf die bereits erörterte Abnahme der weiblichen Fertilität mit zunehmendem Alter der Frau haben wir eine Untersuchung bei Paaren durchgeführt, die die Kinderwunschsprechstunde im Fertility Center Berlin im Zeitraum zwischen 1995 und 2000 aufsuchten. Hierbei stellten wir uns die Frage, ob es in der Kinderwunschbehandlung der Frau eine Altersabhängigkeit bezüglich der Altersgruppen jünger 40 Jahre im Vergleich zu der Altersgruppe 40 Jahre und älter gibt, und ob somit überhaupt eine Kinderwunschbehandlung in den älteren Altersgruppen erfolgsversprechend und gerechtfertigt ist.

Die übergeordnete Hypothese, die sich aus dieser Arbeit ableitet, lautet somit wie folgt:

**„Mit zunehmendem Alter der Frau nimmt der Erfolg der Kinderwunschbehandlung ab.“**

Wie bereits in der Einleitung kurz erwähnt, ergeben sich aus dem unerfüllten Kinderwunsch relevante Konsequenzen der Lebenssituation und Lebensplanung der betroffenen Paare, aus denen wir die weiteren Hypothesen ableiteten. In Anbetracht der teils langjährigen erfolglosen Familienplanung wollten wir aufzeigen, dass die Dauer des unerfüllten Kinderwunsches mit dem fortschreitenden Alter der Frau im Zusammenhang steht und postulierten:

**„Mit zunehmendem Alter der Frau nimmt die Dauer des unerfüllten Kinderwunsches zu.“**

Ebenso stellten wir uns die Frage, ob ein lang unerfüllter Kinderwunsch mit den sich daraus ergebenden Spannungen und Frustrationen in der Partnerschaft zur Neuorientierung in den Partnerschaften führt und ob bewusst oder auch unbewusst eine Umorientierung der Frau zu jüngeren Lebenspartnern erfolgt. Ebenso stellten wir uns die Frage, ob jüngere Lebenspartner eher den Kinderwunsch der Frau mit begründen könnten und leiteten zusammengefasst folgende Hypothese ab:

**„Mit zunehmendem Alter der Frau nimmt das Alter des Lebenspartners ab.“**

Zum Schluss wollten wir der Frage nachgehen, ob wir in dem von uns betrachteten Zeitraum den allgemeinen Trend eines Verschiebens der Familienplanung auf einen späteren Zeitraum bestätigen können, somit über die betrachteten Jahre zunehmend ältere Frauen die Kinderwunschsprechstunde aufsuchten, und leiteten hieraus folgende Hypothese ab:

**„Der Anteil der Frauen in der Altersgruppe 40 Jahre und älter nimmt im untersuchten Zeitraum zu.“**

Im ersten Teil unserer Arbeit leiteten wir aus den Hypothesen folgende konkrete Fragestellungen ab:

1. Mit zunehmendem Alter der Frau nimmt der Erfolg der Kinderwunschbehandlung ab?
2. Gibt es einen zeitlichen Unterschied bezüglich der Dauer des unerfüllten Kinderwunsches des Paares in den verschiedenen betrachteten Altersgruppen, d.h. bedarf es bei den älteren Frauen einen längeren Zeitraum, bis eine erfolgreich ausgetragene Schwangerschaft eintritt?
3. Gibt es einen Unterschied bezüglich der Altersdifferenz der Frau zu ihrem Lebenspartner in den verschiedenen betrachteten Altersgruppen? Kann es sein, dass der Mann mit zunehmendem Alter der Frauen tendenziell jünger wird?
4. Gibt es einen Unterschied bezüglich des Anteils der Frauen in der Altersgruppe 40 Jahre und älter in jedem betrachteten Kalenderjahr? Können wir in den betrachteten Jahren zeigen, dass immer mehr Frauen in einem späteren Lebensabschnitt die Familienplanung aktiv angehen und ärztliche Hilfe in unserer Sprechstunde in Anspruch nehmen?

Im zweiten Teil unserer Arbeit leiteten wir aus den Hypothesen folgende Fragestellungen ab:

1. Gibt es einen Unterschied bezüglich der medikamentösen Stimulationsart der verwendeten Gonadotropine in den verschiedenen Altersgruppen der Frau?
2. Gibt es einen Unterschied im Behandlungserfolg bezüglich der Anzahl punktierter Eizellen (Follikelpunktionen) in den verschiedenen Altersgruppen der Frau?
3. Gibt es einen Unterschied bezüglich der Anzahl fertilisierter Eizellen (Fertilisationsrate) in den verschiedenen Altersgruppen der Frau?
4. Gibt es einen Unterschied sowohl bezüglich der Anzahl transferierter Eizellen (maximal bis zu drei) je Behandlungsversuch?

5. Gibt es einen Unterschied bezüglich der Anzahl der Geburten und Aborte in den verschiedenen Altersgruppen der Frau?

## 3.2 Methoden

### 3.2.1 Retrospektive Datenanalyse einer IVF-Klinik von 1995 bis 2000

Im ersten Teil unserer Arbeit untersuchten wir retrospektiv im Zeitraum zwischen 1995 und 2000 die Kinderwunschkarten von 4136 Paaren im Fertility Center Berlin, die im Rahmen einer Erstkonsultation angelegt wurden. Hierbei handelte es sich ausschließlich um anamnestische Angaben seitens des Paares, die durch den konsultierten Arzt dokumentiert wurden und in anonymisierter Form unsererseits erfasst wurden. Die Erfassung des Alters der Paare erfolgte entsprechend ihres Alters bei Erstkonsultation in unserer Sprechstunde unabhängig von der Latenz bis zum Beginn der Behandlung und der Behandlungsdauer.

Die gesetzlichen Krankenkassen (GKV) in Deutschland übernahmen zu Beginn dieser Arbeit noch die Kosten für drei komplette Behandlungszyklen bei verheirateten Paaren, wenn die Frau jünger als 40 Jahre und der Mann jünger als 50 Jahre zum Zeitpunkt der Behandlung waren.

Das weitere Vorgehen der Paare nach Erstkonsultation war sehr unterschiedlich. Ein Teil der Paare wurde weiter bezüglich des unerfüllten Kinderwunsches beraten und unterzog sich unter Umständen zu einem späteren Zeitpunkt einer Kinderwunschbehandlung, bei einem weiteren Teil der Paare kam es zu keiner weiterführenden Betreuung unsererseits.

Bei unvollständigen Angaben oder keinen weiteren Arztkonsultationen wurde das Paar aus der Studie ausgeschlossen.

Um der übergeordneten Frage „**Mit zunehmendem Alter der Frau nimmt der Erfolg der Kinderwunschbehandlung ab**“ nachzugehen, sind wir zuerst einer möglichen Altersabhängigkeit der Frau zum Erfolg einer Kinderwunschbehandlung nachgegangen, und haben folgende Fragestellungen abgeleitet:

1. Die Dauer in Jahren des unerfüllten Kinderwunsches bei Erstkonsultation in der Kinderwunschsprechstunde.
2. Die Altersdifferenz in Jahren der Frau zu der ihres Lebenspartners bei Erstkonsultation in der Kinderwunschsprechstunde.
3. Der Anteil der Frauen in der Altersgruppe 40 Jahre und älter bei Erstkonsultation in der Kinderwunschsprechstunde.

Bei der ersten und zweiten Fragestellung haben wir die gewonnenen Daten in den Altersgruppen jünger 40 Jahre mit denen der Altersgruppe 40 Jahre und älter miteinander verglichen und die statistische Auswertung erfolgte nach dem Mann-Whitney-Test.

Für die dritte Fragestellung haben wir die Gruppe der Frauen 40 Jahre und älter zur deutlicheren Darstellung noch einmal in die Untergruppen 40-42 Jahre und 43 Jahre und älter unterteilt und die statistische Auswertung erfolgte nach dem Chi-Quadrat Test nach Pearson.

### **3.2.2 Systematische Erfassung des IVF-Registers einer IVF-Klinik von 1998 bis 2000**

Im zweiten Teil unserer Arbeit nahmen wir das hausinterne IVF-Register des Fertility Center Berlin, welches erstmalig im Jahr 1998 eingeführt wurde, für die Jahre 1998, 1999 und 2000 zur Hilfe. Dies schloss 1472 Patientinnen, die sich 2582 Behandlungszyklen einer ART unterzogen haben, ein. Die Zuordnung der Patientinnen zu den entsprechenden Kalenderjahren erfolgte anhand des Datums der Follikelpunktion, welches den Behandlungsbeginn einer ART darstellte.

Die Dauer der zuvor in Anspruch genommenen Kinderwunschsprechstunde und die im Rahmen derer durchgeführten Behandlung der zugrunde liegenden Ursache wurden in diesem Studienarm nicht weiter verfolgt, d.h. es kam zu einer zeitlichen Verzögerung zwischen Erstkonsultation und Beginn der Kinderwunschbehandlung, die wir nicht weiter ausgewertet haben.

Es wurden die zuvor festgelegten Kriterien eines jeden Behandlungszyklus in Form von Excel-Dateien zusammengefasst und auch hier wurde bei unvollständigen Angaben das Paar aus der Studie ausgeschlossen.

Es wurden folgende Kriterien statistisch ausgewertet:

1. Die Stimulationsart und -dauer unter Berücksichtigung der verwendeten Medikamente, d.h. GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Sonstige.
2. Die Anzahl der punktierten Eizellen (Follikelpunktionen).
3. Die Anzahl der fertilisierten Eizellen bezogen auf die Anzahl der punktierten Eizellen(=> Fertilisationsrate).
4. Die Anzahl der transferierten Embryonen je Behandlungszyklus (maximal drei) bezogen auf das Alter der Frau.
5. Die Anzahl der Geburten und Aborte bezogen auf die Transferrate (Transferrate: Anzahl der transferierten Embryonen bezogen auf die Anzahl der punktierten Eizellen), somit das abschließende geburtliche Outcome der Behandlung.

Bei der ersten, zweiten und fünften Fragestellung haben wir die gewonnenen Daten der Frauen der Altersgruppe jünger 40 Jahre mit den Altersgruppen 40-42 Jahre und 43 Jahre und älter verglichen, und die statistische Auswertung erfolgte nach dem Chi-Quadrat Test nach Pearson. Bei der dritten und vierten Fragestellung haben wir die gewonnenen Daten der Frauen der Altersgruppe jünger 40 Jahre mit der Altersgruppe 40 Jahre und älter verglichen. Die statistische Auswertung erfolgte bei der dritten Fragestellung nach dem Mann-Whitney Test und bei der vierten Fragestellung nach dem Chi-Quadrat Test nach Pearson.

Bei allen Patientinnen wurde die Konzentration des basalen FSH zwischen dem 1. und 5. Zyklustag bestimmt. Die Serum FSH-Werte wurden mit einem Immun Essay labortechnisch ermittelt. Im Rahmen des langen Protokolls der kontrollierten ovariellen Überstimulationsbehandlung wurde in 2430 Behandlungszyklen etwa am 21. Zyklustag des Vorzyklus eine Downregulation des Hypothalamus durch die GnRH-Agonisten Triptorelin, Leuprorelin, Nafarelin oder Goserelin eingeleitet.

In 100 Behandlungszyklen wurden die GnRH-Antagonisten Cetrorelix und Ganirelix zur Downregulation eingesetzt, aber auf Grund zu geringer Fallzahlen nicht als eigenständige Gruppe weiter ausgewertet.

In 52 Behandlungszyklen wurde keine Downregulation durchgeführt.

Von den insgesamt 2582 Behandlungszyklen wurden 2450 mit einem der drei zuvor festgelegten Stimulationsprotokolle, Humanes-Menopausen-Gonadotropin HMG, urinäres Follikel-Stimulierendes-Hormon uFSH und die gentechnologisch hergestellten rekombinanten Follikel-Stimulierendes-Hormone rFSH zur kontrollierten ovariellen Überstimulation, bedingt durch die Auswahl seitens des behandelnden Arztes, des Alters der Patientin, der Sterilitätsursache und der falls bekannt vorherigen Antwort auf Gonadotropine, angewendet. Die weiteren alternativen Stimulationsmethoden, die in 132 Behandlungszyklen durchgeführt wurden, wurden auf Grund zu geringer Fallzahlen nicht weiter berücksichtigt.

Etwa zwischen dem 6. und 8. Tag der Gonadotropinstimulation wurde mit der Bestimmung des Serum Östradiols und der Ultraschallüberwachung begonnen. Es wurden 40 Behandlungszyklen abgebrochen. Die Entscheidung, einen Behandlungszyklus abubrechen, basierte auf einer Kombination verschiedener Faktoren wie z.B. das Alter der Patientin, geringes Ansprechen auf ovarielle Stimulationsversuche in der Anamnese, geringe Östradiol-peaks im Serum und einer geringen folliculären Antwort auf kontrollierte ovarielle Überstimulation.

Patientinnen, die mindestens 2-3 Follikel mit einem Durchmesser von über 16-18mm aufwiesen, wurde zur Ovulation HCG verabreicht. Nach 36 Stunden wurden die Oozyten mittels transvaginaler, ultraschallgesteuerten Punktion unter Anästhesie gewonnen. Die Anzahl der punktierten Eizellen wurden in die Gruppen 0-5, 6-11, 12-17, und  $\geq 18$  Eizellen eingeteilt und im Rahmen der Fertilisationsrate, der Transferrate und der Schwangerschaftsrate in den entsprechenden Altersgruppen statistisch ausgewertet.

Die Fertilisationsrate beschreibt das Verhältnis zwischen der Anzahl der erfolgreich befruchteten Eizellen zu der Anzahl der zur Befruchtung verwendeten Eizellen. In der Regel wurden die gezeugten Embryonen am 3. Tag nach Oozytengewinnung mittels eines Katheters transzervikal in den Uterus transferiert.

Es wurden 1084 IVF-Zyklen, 1369 ICSI-Zyklen und in 89 Zyklen beide Methoden miteinander kombiniert unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Es wurde die Fertilisationsrate durch die entsprechende Behandlungsmethode bei jedem einzelnen Behandlungszyklus auf Erfolg bzw. Misserfolg in den entsprechenden Altersgruppen statistisch ausgewertet.

Die Transferrate gibt das Verhältnis zwischen der Anzahl der zurücktransferierten Embryonen (ET) nach erfolgreicher Befruchtung zu der Anzahl der ursprünglich punktierten Eizellen (Follikelpunktionen) in den entsprechenden Gruppen an.

Zusätzlich wurde noch die Anzahl transferierter Embryonen pro Behandlungszyklus, die nicht mit der Definition der Transferrate verwechselt werden darf, in die vier Gruppen 0, 1, 2 und 3 und in die entsprechende Behandlungsmethode zugeordnet und im Hinblick auf die verschiedenen Altersgruppen statistisch ausgewertet.

Die Anzahl der transferierten Embryonen unterliegt dem Embryonenschutzgesetz und den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Durchführung der assistierten Reproduktion, wie bereits in der Einleitung erwähnt, und wurde unter Berücksichtigung entsprechender Faktoren auf maximal drei begrenzt.

Die Unterstützung der Lutealphase erfolgte durch die Gabe von Progesteron. Eine intakte klinische Schwangerschaft wurde durch das Vorhandensein einer mittels Ultraschall sichtbaren Herzaktion innerhalb des Uterus definiert.

Abschließend wurde das geburtliche Outcome der Behandlung in den verschiedenen Altersgruppen betrachtet.

Die Schwangerschaftsrate nach Embryonentransfer (ET) gibt das Verhältnis zwischen der Anzahl der klinisch eingetretenen Schwangerschaften mittels sonographischen Nachweis einer intakten Fruchthöhle zu der Anzahl der erfolgreich durchgeführten Behandlungen (ET) an. Da hier das Verhältnis zum ET und nicht zur Punktion betrachtet wird, die ja nicht immer erfolgreich verläuft, ergeben sich somit prozentual bessere Resultate. Die Schwangerschaften wurden bis zur Geburt weiterverfolgt.

Die Anzahl der Geburten nach Embryonentransfer (ET) (Baby take home-rate) gibt das Verhältnis zwischen der Anzahl der Geburten zu der Anzahl der erfolgreich durchgeführten Behandlungen (ET) an.

Die Geburtenrate gibt das Verhältnis der Lebendgeburten zur sonographischen nachgewiesenen intakten Schwangerschaft an.

Unter einem Abort verstanden wir jede vormals durch sonographischen Nachweis einer intakten Schwangerschaft, die nicht in eine Lebendgeburt mündete.

### **3.2.3 Statistische Auswertung**

Für die statistische Betrachtung der einzelnen Fragestellungen benutzten wir das Computerprogramm SPSS (SPSS Inc., Chicago). Es wurden der Mann-Whitney-Test und der Chi-Quadrat-Test nach Pearson entsprechend der Fragestellung angewendet. Der Mann-Whitney-Test stellt einen parameterfreien statistischen Test dar, der auf Rängen basierend zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier unabhängiger Verteilungen dient. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson überprüft Häufigkeitsunterschiede bei zwei voneinander unabhängigen Variablen.

Wir erachteten einen statistischen Unterschied bei einem p-Wert  $< 0,05$  als signifikant.

### **3.2.4 Aktueller Hinweis**

Für die weitere Betrachtung der Resultate möchten wir nochmals auf den Umstand aufmerksam machen, dass die von uns erhobenen Daten aus der Kinderwunschsprechstunde im Fertility Center Berlin aus den Jahren 1995 bis 2000 stammen und im Laufe dieser Arbeit mit den aktuellen Daten deutschlandweiter IVF-Zentren über einen Zeitraum von fast 20 Jahren verglichen wurden. Über diesen Zeithorizont kam es auch im Hinblick auf den medizinischen Fortschritt zu Änderungen in den Behandlungsempfehlungen, sodass es einerseits zu einer Zunahme der Stimulation gemäß Protokollen mit einem GnRH-Antagonisten kam, die in unserer Arbeit auf Grund zu geringer Fallzahlen nicht weiter ausgewertet werden konnten, und andererseits die Geburtenentwicklung über die Jahre schrittweise weiter zunahm (DIR, 2014).

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Retrospektive Datenanalyse einer IVF-Klinik von 1995 bis 2000**

Im Hinblick auf die übergreifende Frage des zu erwartenden Erfolges oder auch Misserfolges einer Kinderwunschbehandlung in Abhängigkeit vom Alter der Frau, haben wir im ersten Teil unserer Arbeit die Aspekte der Dauer des unerfüllten Kinderwunsches, die Altersdifferenz der Frau zu ihrem Lebenspartner und den Anteil der Frauen 40 Jahre und älter retrospektiv im Zeitraum zwischen 1995 und 2000 von insgesamt 4136 Paaren, die im Rahmen einer Erstkonsultation an unserer IVF-Klinik systematisch angelegt wurden, untersucht.

#### **4.1.1 Dauer des unerfüllten Kinderwunsches**

Es wurden 4136 Paare auf die Dauer ihres unerfüllten Kinderwunsches zum Zeitpunkt der ersten Konsultation in der Kinderwunschsprechstunde betrachtet. Diese unterteilen sich in 3623 Frauen in die Altersgruppe jünger als 40 Jahre, wobei 15 Frauen auf Grund unvollständiger Daten nicht eingeschlossen wurden, und 494 Frauen in die Altersgruppe 40 Jahre und älter, wobei 4 Frauen auf Grund unvollständiger Daten ebenfalls nicht eingeschlossen wurden.

Für den gesamten betrachteten Zeitraum ergab sich ein Mittelwert für die Dauer des unerfüllten Kinderwunsches in der Gruppe der Frauen jünger 40 Jahre von 3,9 Jahren mit einer 75 Perzentile von 5 Jahren und einer Standardabweichung von 3,1 Jahren. In der Gruppe der Frauen 40 Jahre und älter ergab sich ein Mittelwert von 5,3 Jahren mit einer 75 Perzentile von 7 Jahren und einer Standardabweichung von 4,9 Jahren.

In der folgenden Darstellung sieht man noch einmal den allgemeinen Trend verdeutlicht über die Jahre 1995 bis 2000 einschließlich. In beiden betrachteten Altersgruppen zeigte sich eine Abnahme der Zeitdauer des unerfüllten Kinderwunsches von 4,6 auf 3,2 Jahre in der Gruppe der Frauen jünger 40 Jahre, respektive von 7,3 auf 4,5 Jahre in der Gruppe der Frauen 40 Jahre und älter.

Die statistische Auswertung erfolgte nach dem Mann-Whitney-Test.

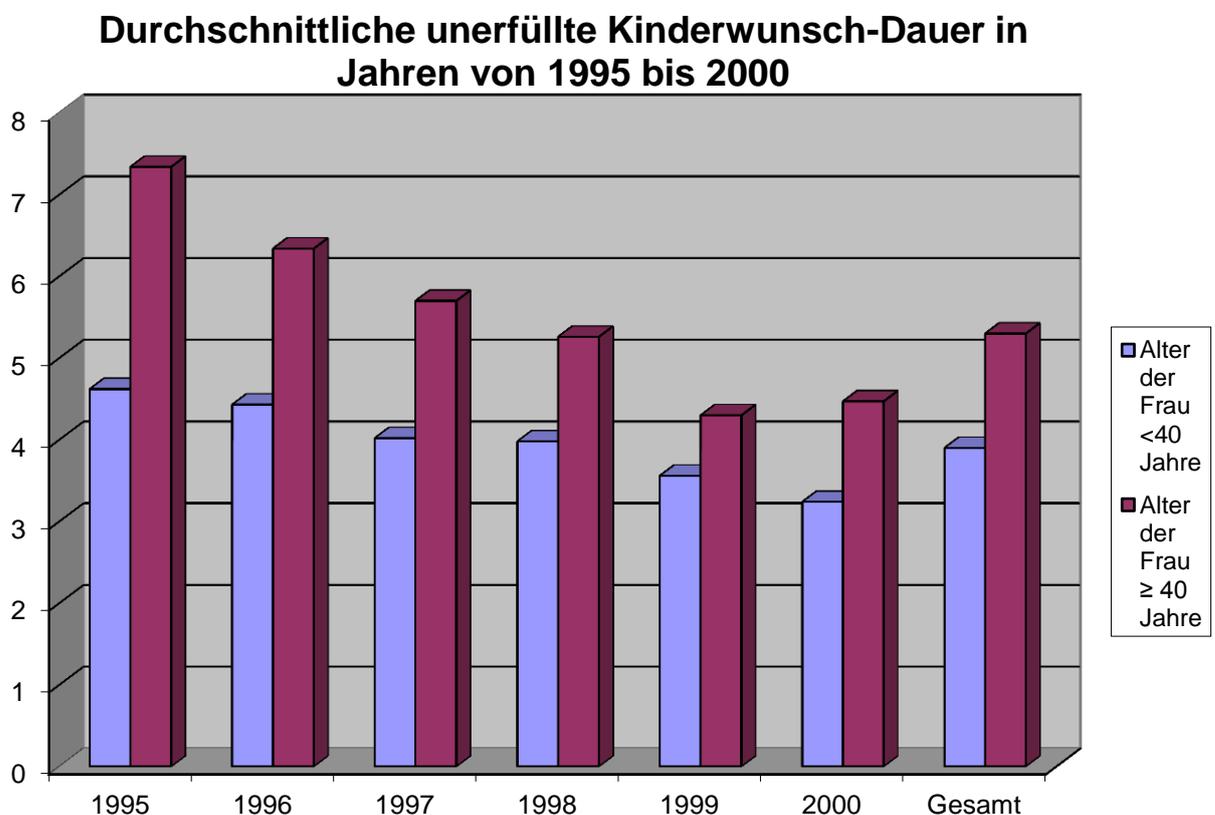
Wir formulierten die Nullhypothese  $H_0$  mit der Fragestellung, ob die Länge des unerfüllten Kinderwunsches in Abhängigkeit vom Alter der Frau statistisch signifikant unterschiedlich ist mit einem Signifikanzniveau  $p < 0,05$ .

$H_0$ : Kinderwunsch-Dauer  $< 40$  Jahre = Kinderwunsch-Dauer  $\geq 40$  Jahre

Es ergaben sich 6 Werte für die Nullhypothese  $H_0$  der betrachteten Jahre 1995 bis 2000.

In den Jahren 1995, 1997, 1998 und 1999 wurde das Signifikanzniveau erreicht. Es bestand ein statistischer Unterschied zwischen den beiden betrachteten Altersgruppen. In den Jahren 1996 und 2000 wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht, es bestand kein statistischer Unterschied zwischen den betrachteten Altersgruppen.

Somit bestand eine Altersabhängigkeit des unerfüllten Kinderwunsches, die mit dem fortgeschrittenen Lebensalter der Frau zunahm, wenn auch nicht in allen betrachteten Jahren statistisch signifikant nachweisbar, und tendenziell über den betrachteten sechs Jahreszeitraum abnahm.



#### 4.1.2 Altersdifferenz der Frau zu ihrem Partner

Es wurden 4136 Paare auf ihre Altersdifferenz zum Partner zum Zeitpunkt der ersten Konsultation in der Kinderwunschsprechstunde betrachtet, wobei Altersgruppen mit je Fünfjahresspannen zur statistischen Auswertung zusammengefasst wurden. Es teilten sich 3638 Frauen in die Altersgruppe jünger als 40 Jahre und 498 Frauen in die Altersgruppe 40 Jahre und älter auf. Die Altersverteilung der Lebenspartner erfolgte ebenfalls in Fünfjahresspannen. Es wurden keine Paare ausgeschlossen. Es wurde jeweils gemäß der Aktenlage das Alter des Mannes von dem der Frau subtrahiert. Daraus ergab sich bei einer positiven Zahl, dass die Frau entsprechende Jahre älter war als ihr Partner. Bei einer negativen Zahl war die Frau entsprechende Jahre jünger als ihr Partner.

Für den gesamten betrachteten Zeitraum zeigte sich, dass die Frauen in der Altersgruppe jünger als 40 Jahre im Mittel 3,48 Jahre jünger als ihre Lebenspartner waren mit einer 75 Perzentile von 0 Jahre und einer Standardabweichung von 5,76 Jahre. Bei den Frauen in der Altersgruppe 40 Jahre und älter zeigte sich ein Mittelwert von 0,06 Jahren, also dass sie fast gleichaltrig mit ihren Lebenspartnern waren mit einer 75 Perzentile von 5 Jahre und einer Standardabweichung von 7,89 Jahre.

In der unten folgenden Darstellung sieht man noch einmal die Verteilung auf die einzelnen Jahre 1995 bis 2000 einschließlich.

Die statistische Auswertung erfolgte nach dem Mann-Whitney-Test.

Wir formulierten die Nullhypothese  $H_0$  mit der Fragestellung, ob die Altersdifferenz des Paares in Abhängigkeit von dem Alter der Frau statistisch signifikant unterschiedlich ist mit einem Signifikanzniveau  $p < 0,05$ .

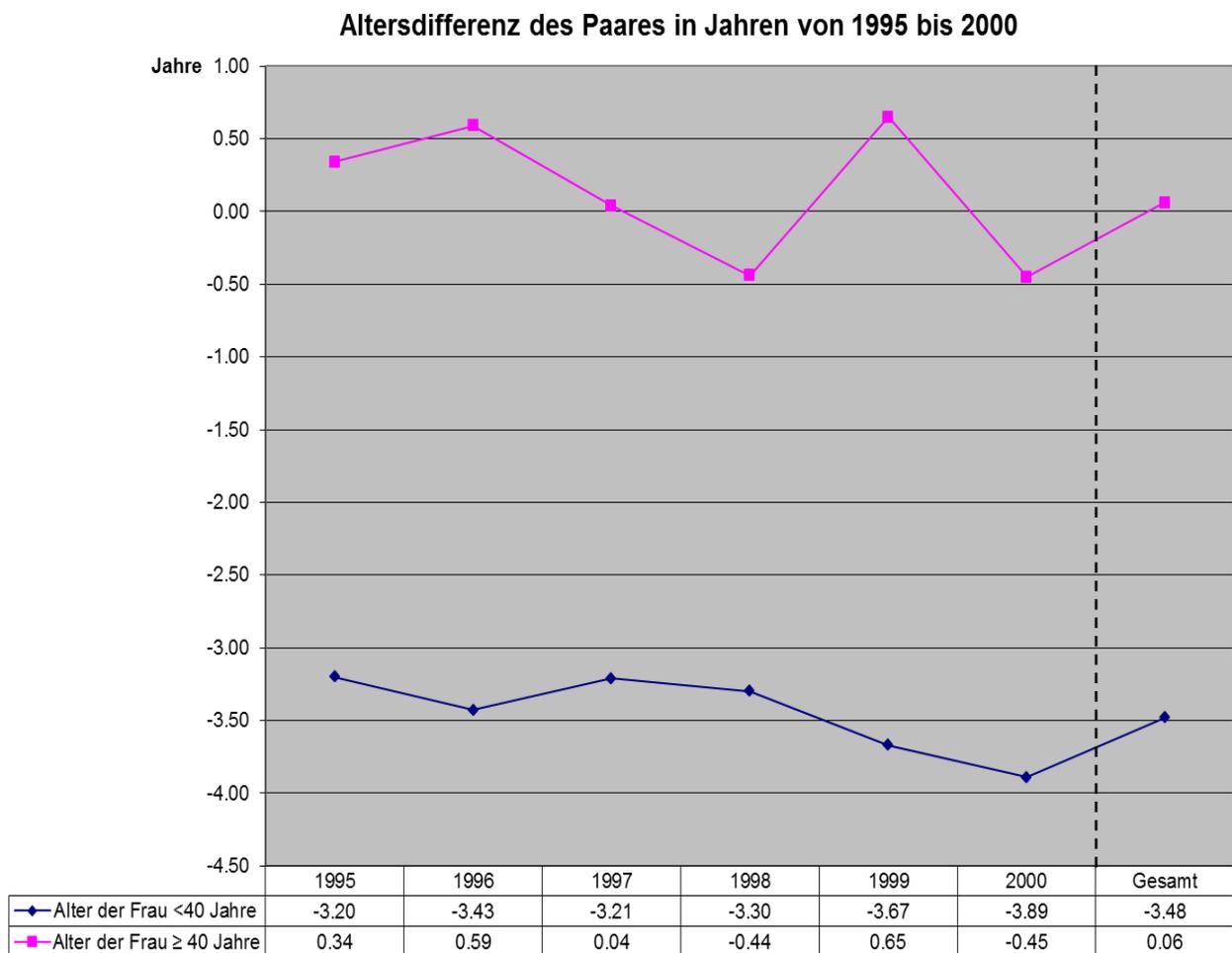
$H_0$ : Altersdifferenz  $< 40$  Jahre = Altersdifferenz  $\geq 40$  Jahre

Es ergaben sich 6 Werte für die Nullhypothese  $H_0$  der betrachteten Jahre 1995 bis 2000.

In den Jahren 1996 bis 2000 wurde das Signifikanzniveau erreicht, es ergab sich ein statistischer Unterschied zwischen den betrachteten Altersgruppen.

Im Jahr 1995 wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht, es bestand kein statistischer Unterschied zwischen den betrachteten Altersgruppen.

Somit bestand eine Altersabhängigkeit der Altersdifferenz der Frau zum Lebenspartner. Diese nahm mit dem fortgeschrittenen Lebensalter der Frau ab und glich sich zunehmend dem Lebensalter des Partners an, wenn auch die hohe Standardabweichung für eine breite individuelle Streuung der Einzelwerte sprach. Ein Trend über die fünf betrachteten Jahre 1995 bis 2000 ließ sich jedoch nicht ableiten.



### 4.1.3 Anteil der Frauen in der Gruppe 40 Jahre und älter

Es wurde bei 4136 Paaren das Alter der Frau zum Zeitpunkt der ersten Konsultation in der Kinderwunschprechstunde über den Zeitraum 1995 bis 2000 betrachtet. Hierbei wurden der ersten Gruppe die Frauen mit einem Alter jünger 40 Jahre, der zweiten Gruppe mit einem Alter zwischen 40 und 42 Jahre und der dritten Gruppe 43 Jahre und älter zugeordnet.

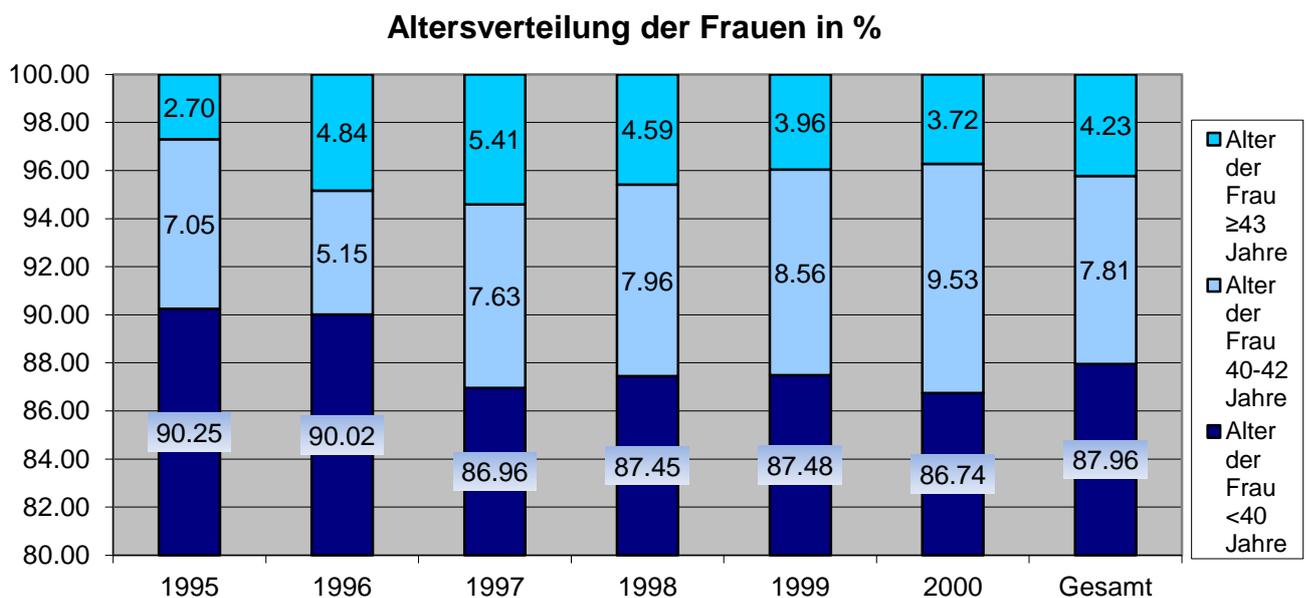
Für den gesamten betrachteten Zeitraum ergab sich, dass der Anteil der Frauen 40 Jahre und älter im Mittel 12% beträgt. In der unten folgenden Darstellung sieht man noch einmal die Verteilung auf die einzelnen Altersgruppen und Jahre von 1995 bis 2000 einschließlich.

Die statistische Auswertung erfolgte nach dem Chi-Quadrat Test nach Pearson.

Wir formulierten die Nullhypothese  $H_0$  mit der Fragestellung, ob sich der Anteil der Frauen jünger 40 Jahre und der Anteil der Frauen 40 Jahre und älter über den betrachteten Zeitraum mit einem Signifikanzniveau  $p < 0,05$  statistisch signifikant verändert.

$H_0$ : Anteil der Frauen  $< 40$  Jahre = Anteil der Frauen  $\geq 40$  Jahre

Das Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht. Es konnte kein statistischer Unterschied zwischen den betrachteten Altersgruppen über die fünf betrachteten Jahre 1995 bis 2000 aufgezeigt werden.



## **4.2. Systematische Erfassung des IVF-Registers von 1998 bis 2000**

Im zweiten Teil unserer Arbeit nahmen wir, wie bereits erwähnt, das klinikinterne IVF-Register, welches erstmalig im Jahr 1998 eingeführt wurde, für die Jahre 1998, 1999 und 2000 zur Hilfe. Hierbei handelte es sich um 1472 Patientinnen, die sich 2582 Behandlungszyklen einer ART unterzogen haben. Die Zuordnung der Patientinnen zu den entsprechenden Kalenderjahren erfolgte anhand des Datums der Follikelpunktion, welches den Behandlungsbeginn einer ART darstellte. Es wurden die zuvor festgelegten Kriterien eines jeden Behandlungszyklus in Form von Excel-Dateien zusammengefasst und auch hier wurde bei unvollständigen Angaben das Paar aus der Studie ausgeschlossen.

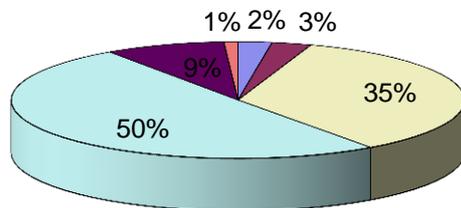
### **4.2.1 Ätiologie der Sterilität**

Zuerst gingen wir der Ätiologie der Sterilität in beiden Altersgruppen nach, ohne dass hier jedoch eine statistische Beurteilung erfolgte, um einen Überblick über die Verteilung der in unserem Kollektiv zu gewinnen.

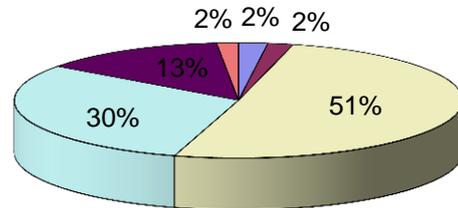
In der Gruppe der Frauen im Alter jünger 40 Jahre lag bei der Hälfte der erfassten Paare die Sterilitätsursache beim Mann begründet und in einem Drittel der Fälle wurden Tubenpathologien der Frau beschrieben. An dritter Stelle lag mit einem Anteil von unter 9% die Gruppe der Paare mit einer idiopathischen, also ungeklärten Sterilitätsursache. In der Gruppe der Frauen im Alter 40 Jahre und älter kehrte sich das prozentuale Verhältnis der beiden erst genannten Gruppen um. Bei einem Drittel der erfassten Paare lag die Sterilitätsursache beim Mann begründet und bei der Hälfte wurden Tubenpathologien der Frau als Hauptursache beschrieben. Auch hier lag an dritter Stelle die Gruppe der Paare mit einer idiopathischen Sterilitätsursache, jedoch mit einem höheren Anteil von etwas über 13%.

Die nachfolgenden Grafiken verdeutlichen noch einmal die Verteilung.

### Ätiologie der Sterilität bei Frauen im Alter < 40 Jahre



### Ätiologie der Sterilität bei Frauen im Alter ≥ 40 Jahre



#### 4.2.2 Stimulationsart und -dauer unter Berücksichtigung der verwendeten Medikamente

Es wurden bei 1472 Patientinnen 2852 Behandlungszyklen durchgeführt, die auf Grund der durchgeführten Stimulation mit unterschiedlichen Gonadotropinen in drei Gruppen eingeteilt wurden.

In der ersten Gruppe mit 1425 Behandlungszyklen, in denen die Frauen mit Humanes-Menopausen-Gonadotropin HMG stimuliert wurden, kam es in 1288 Behandlungen zu einer erfolgreichen Befruchtung der Eizelle mit anschließendem ET.

In der zweiten Gruppe mit 852 Behandlungszyklen, in denen die Frauen mit rekombinantes Follikel-Stimulierendes-Hormon rFSH stimuliert wurden, kam es in 777 Behandlungen zu einer erfolgreichen Befruchtung der Eizelle mit anschließendem ET und in der dritten Gruppe mit 173 Behandlungszyklen, in denen die Frauen mit urinärem Follikel-Stimulierendes-Hormon uFSH stimuliert wurden, kam es in 161 Behandlungen zu einer erfolgreichen Befruchtung der Eizelle mit anschließendem ET.

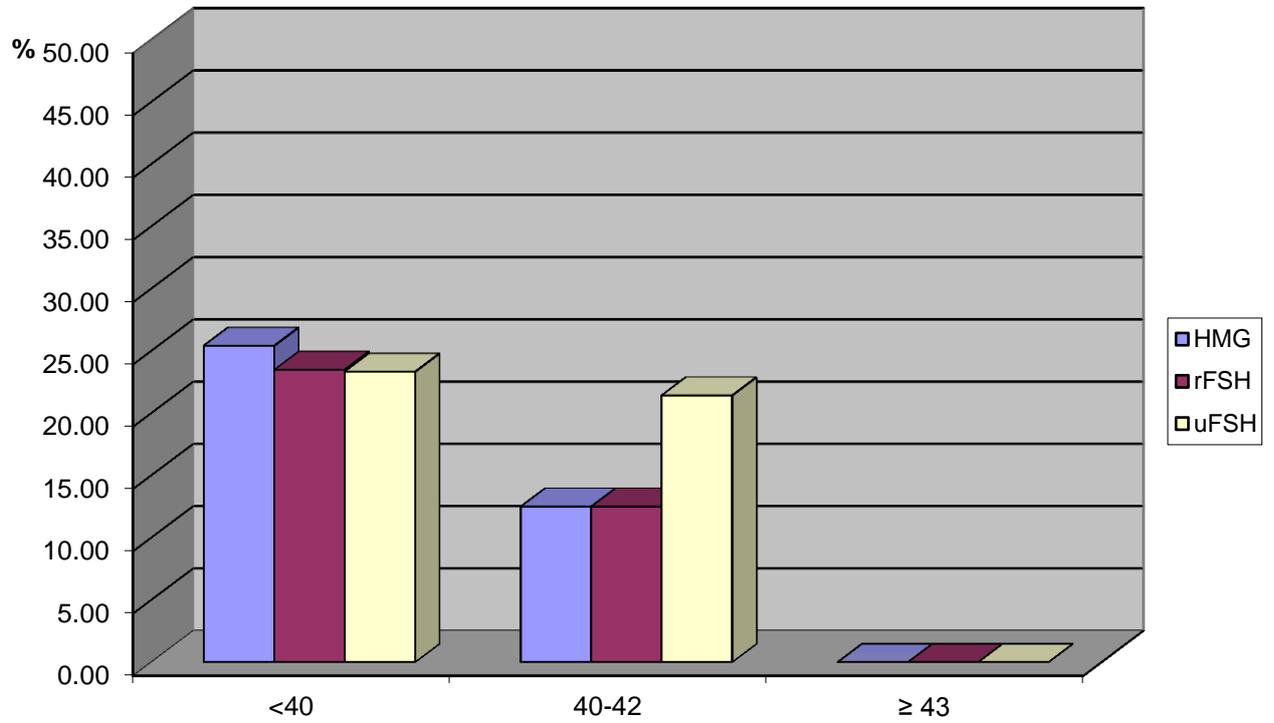
Bei allen Patientinnen wurde das „lange Protokoll“ angewandt. Die weiteren alternativen Stimulationsmethoden, die in 132 Behandlungszyklen durchgeführt wurden, wurden auf Grund zu geringer Fallzahlen nicht weiter betrachtet oder ausgewertet.

Der Behandlungserfolg wurde über den sonographischen Nachweis einer Fruchthöhle und im Verlauf einer Herzaktivität in den einzelnen zuvor definierten Gruppen der verwendeten Medikamente und innerhalb der drei Altersgruppen jünger 40 Jahre, 40-42 Jahre und 43 Jahre und älter betrachtet. Dabei wurden die Quotienten Fruchthöhle pro Gruppe der Punktionen (die Anzahl punktierter Follikel wurde in Gruppen zuvor zusammengefasst), Fruchthöhle pro ET (Schwangerschaftsrate nach ET) und Herzaktivität pro Embryonentransfer (Schwangerschaftsrate nach ET) jeweils in % ausgewertet.

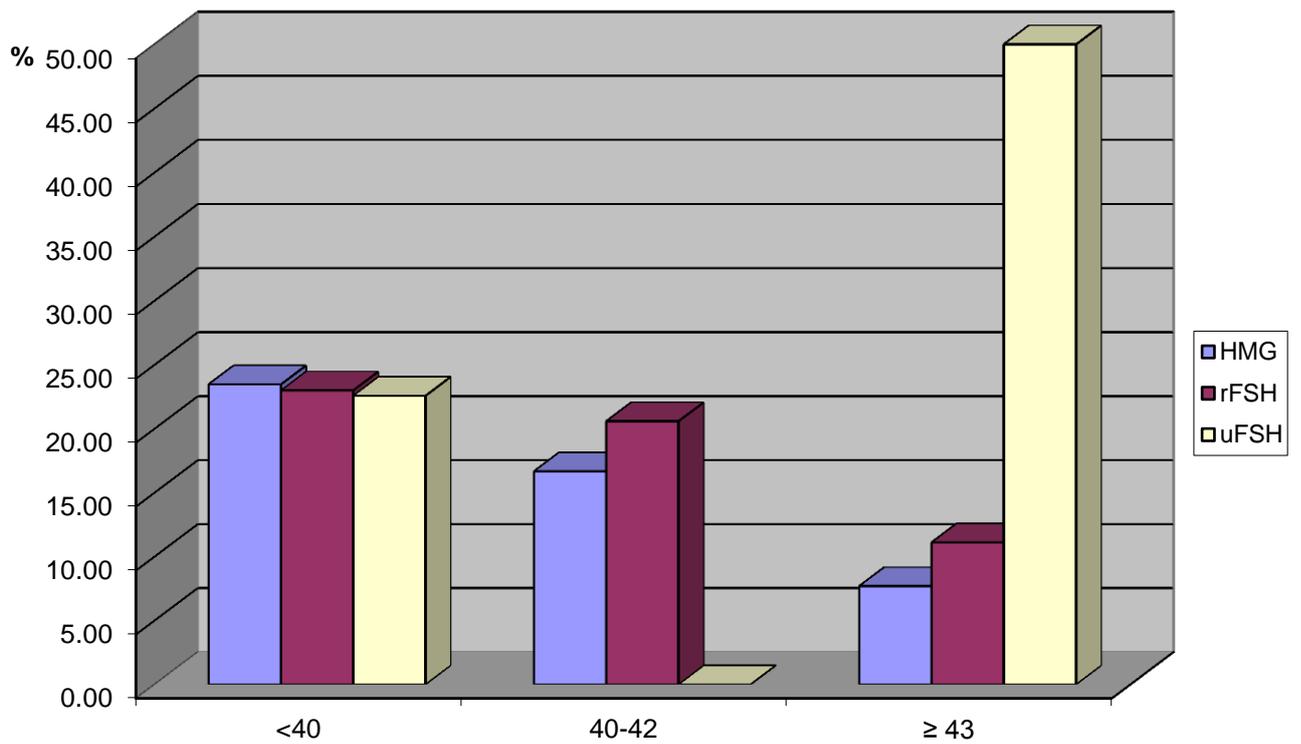
### **Fruchthöhle pro Gruppe der Punktionen**

In der Betrachtung der ersten Fragestellung, Fruchthöhle pro Gruppe der Punktionen, ergaben sich erfolgreiche Behandlungen je nach Altersgruppe der Frau und verwendetem Gonadotropin bis zu 27,3%, wie weiter unten graphisch dargestellt. Der Durchschnittswert aller betrachteten Behandlungszyklen lag bei 22,7%. Auf Grund zu kleiner Fallzahlen wurden einige Werte in der Grafik nicht weiter berücksichtigt. So kam es im Jahr 1998 in der Gruppe der Frauen 43 Jahre und älter auf 23 Punktionen zu keinem einzigen Nachweis einer Fruchthöhle unabhängig vom verwendeten Gonadotropin. Im Jahr 1999 zeigt sich in der gleichen Altersgruppe nach Stimulation mit dem Gonadotropin uFSH eine Erfolgsquote von 50%, wobei es sich bei näherer Betrachtung der Statistik um lediglich eine nachgewiesene Fruchthöhle auf zwei Punktionen handelt. Durch die Stimulation mit den beiden anderen Gonadotropinen konnten auch nur zwei weitere Fruchthöhlen hervorgebracht werden, sodass es im Jahr 1999 kumulativ auch nur zu drei nachweisbaren Fruchthöhlen kam. Im Jahr 2000 verteilen sich die lediglich 5 nachgewiesenen Fruchthöhlen auf 80 Punktionen in der Gruppe der Frauen 43 Jahre und älter auf die drei unterschiedlichen Gonadotropine. Somit kam es in den drei betrachteten Jahren zu lediglich 8 nachgewiesenen Fruchthöhlen auf 82 Punktionen unabhängig von dem verwendeten Gonadotropin. In den Altersgruppen jünger 40 Jahre und 40-42 Jahre zeigte sich die statistische Auswertung bei insgesamt höherer Fallzahl repräsentativer mit geringerer Abweichung von dem Median.

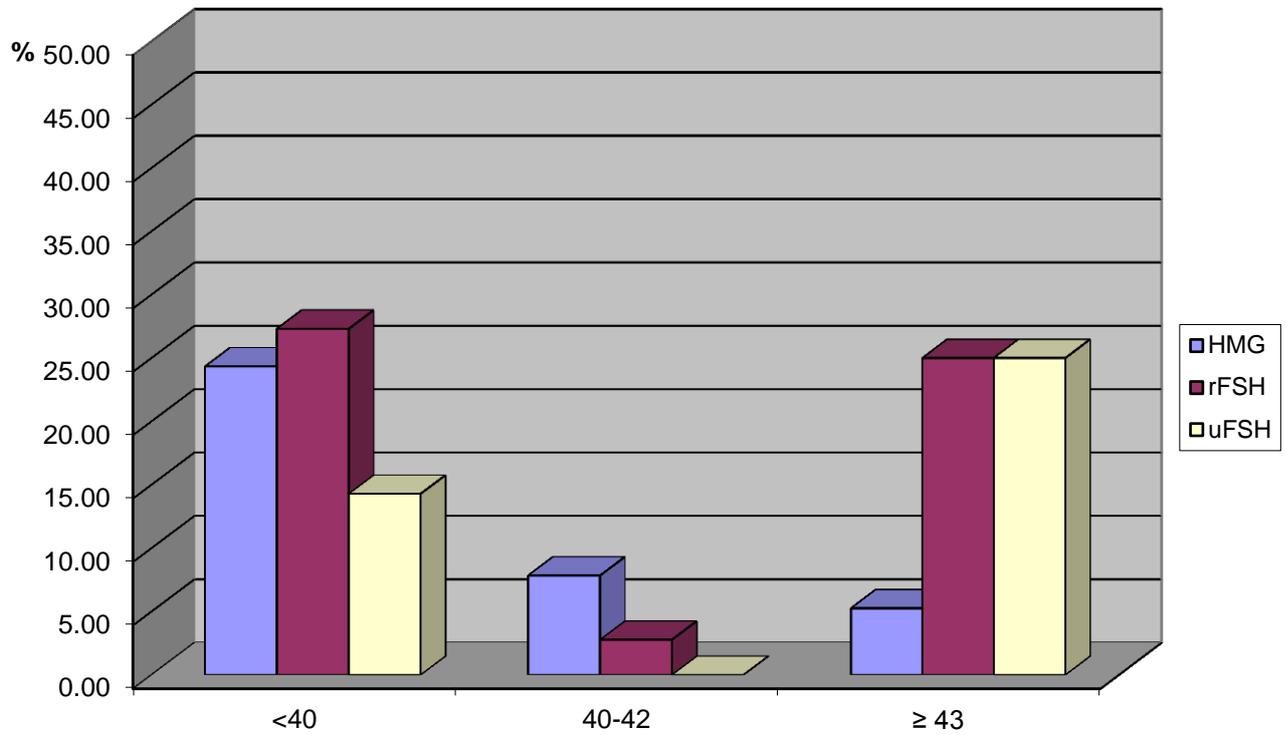
**Fruchthöhle/Punktion in% 1998**



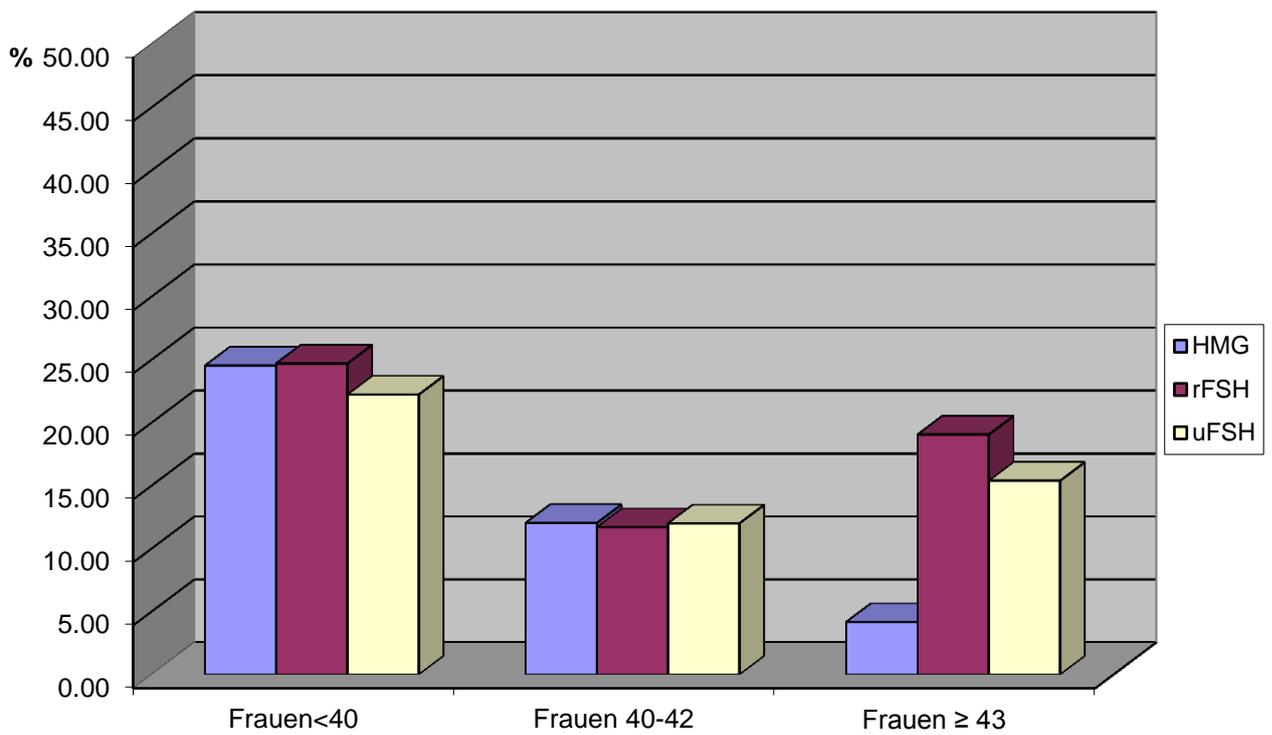
**Fruchthöhle/Punktion in% 1999**

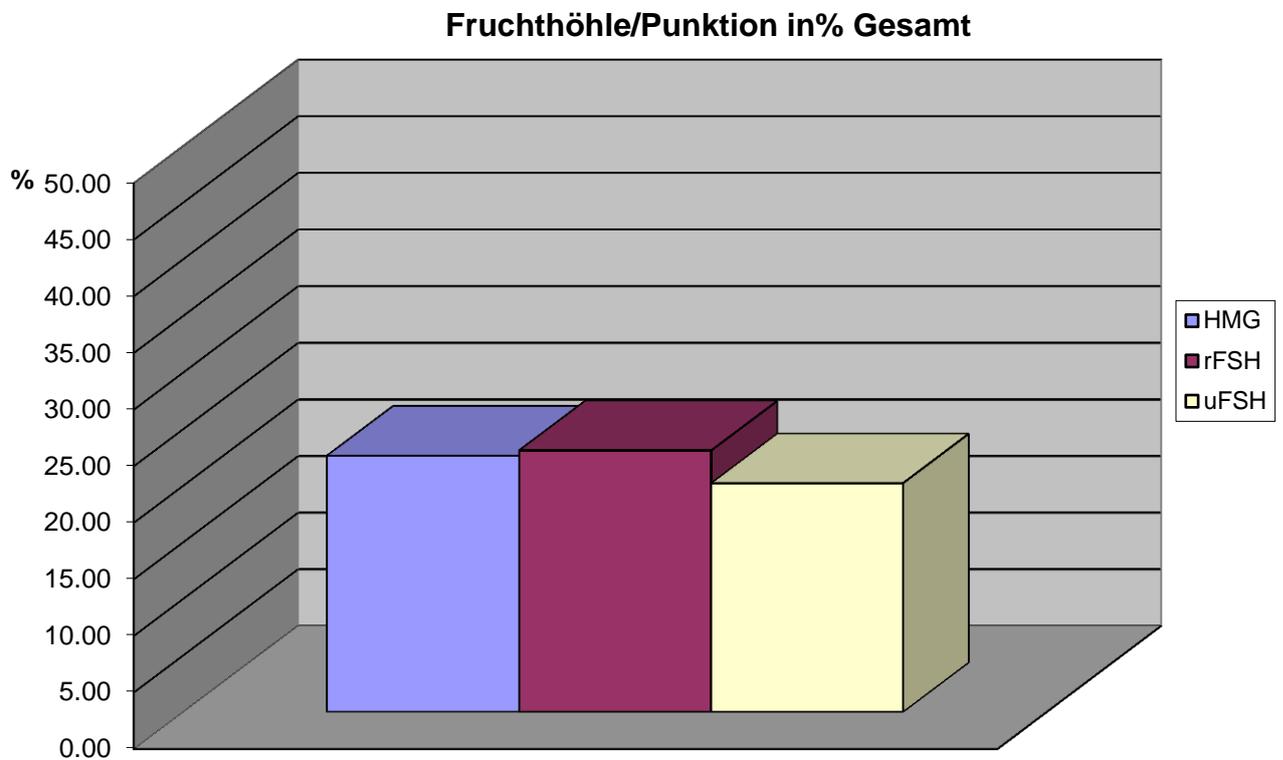


**Fruchthöhle/Punktion in% 2000**



**Fruchthöhle/Punktion in% nach Altersgruppen**

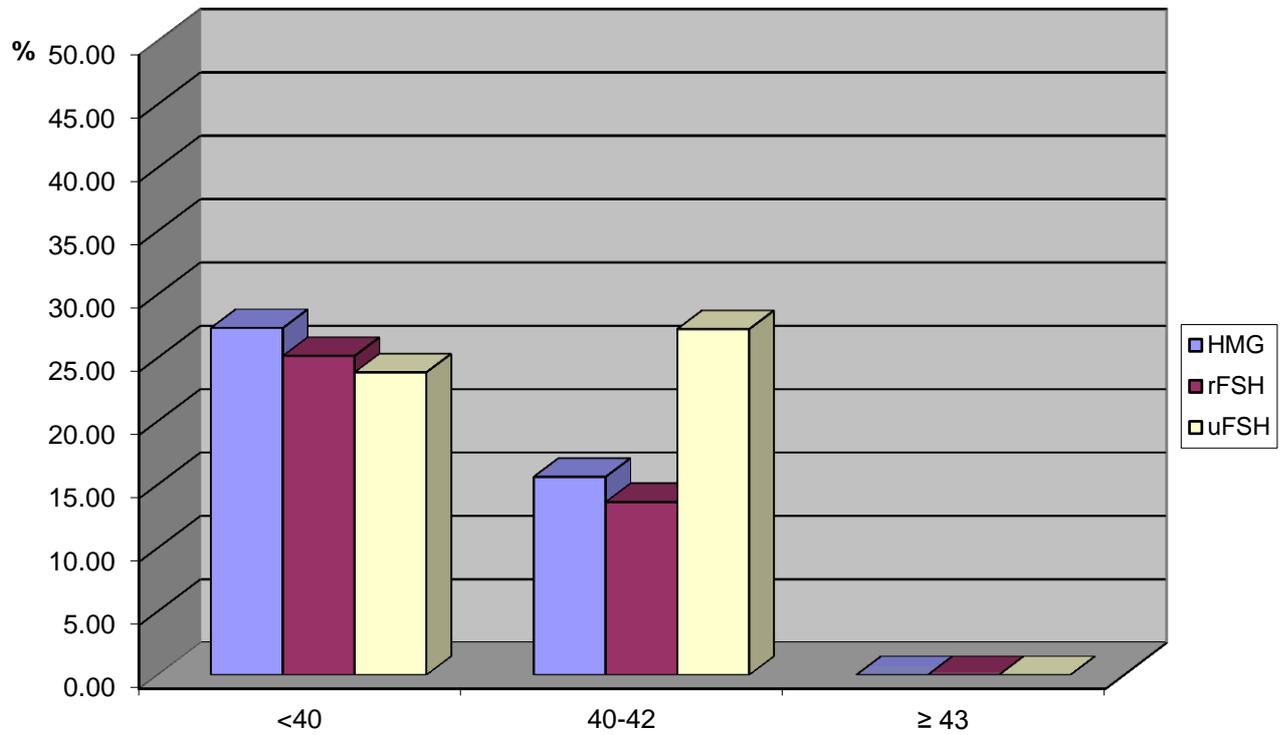




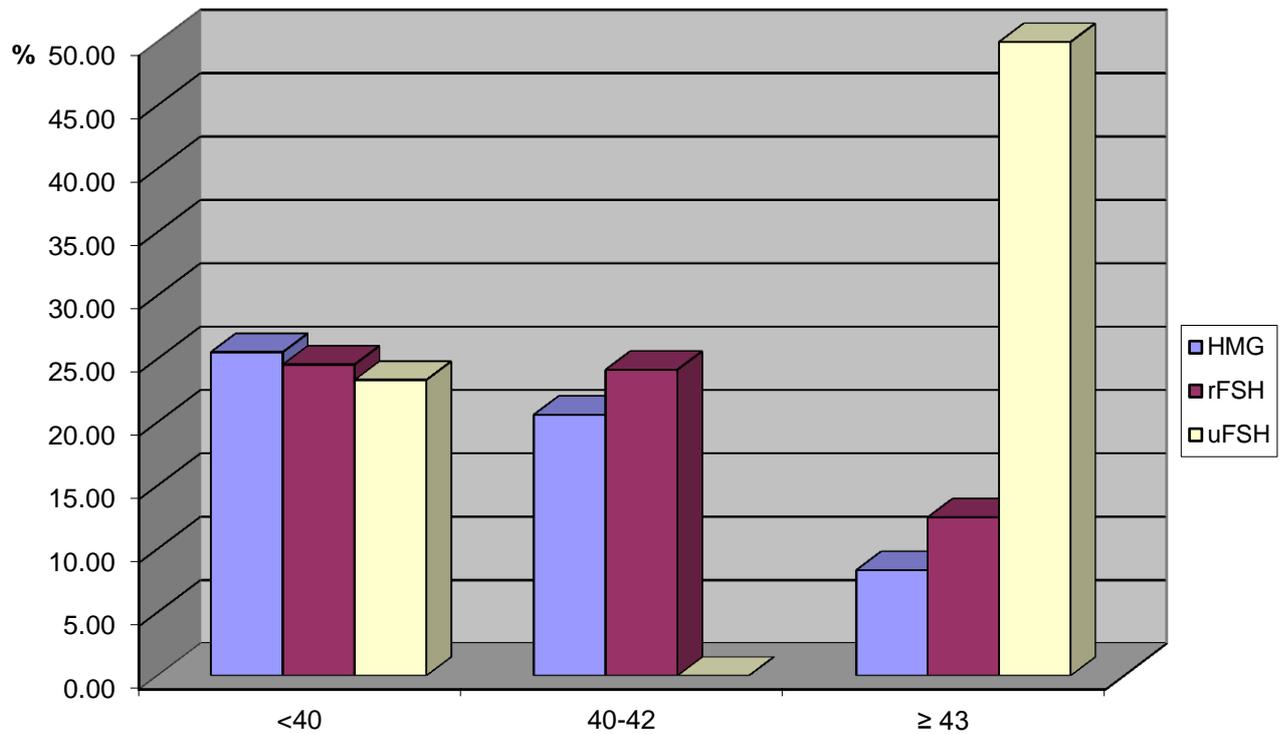
### **Fruchthöhle pro Embryonentransfer**

Die Betrachtung der zweiten Fragestellung, Fruchthöhle pro ET in %, führte in der Gruppe der Frauen 43 Jahre und älter das verzerrte Bild fort, da die gleichen Frauen unverändert ohne Nachweis einer Fruchthöhle nach Stimulation und ET wenig erfolgreich behandelt wurden. Da durch den nun gewählten Bezug auf die ET die nicht erfolgreichen Punktionen nicht weiter berücksichtigt wurden, ergab sich insgesamt ein etwas positiveres prozentuales Resultat. Dies spiegelte sich je nach Altersgruppe der Frau und verwendetem Gonadotropin in Behandlungserfolge bis zu 31,2% wieder, wie weiter unten graphisch dargestellt. Der Durchschnittswert aller erfolgreich durchgeführten Behandlungszyklen stieg ebenfalls auf 24,9% an. Auf Grund zu kleiner Fallzahlen wurden einige Werte in der Grafik nicht weiter berücksichtigt. In der Gruppe der Frauen 43 Jahre und älter werden in den drei betrachteten Jahren auf 82 Punktionen 66 ET unabhängig von dem verwendeten Gonadotropin durchgeführt, aus denen lediglich die zuvor erwähnten 8 Fruchthöhlen hervorgingen.

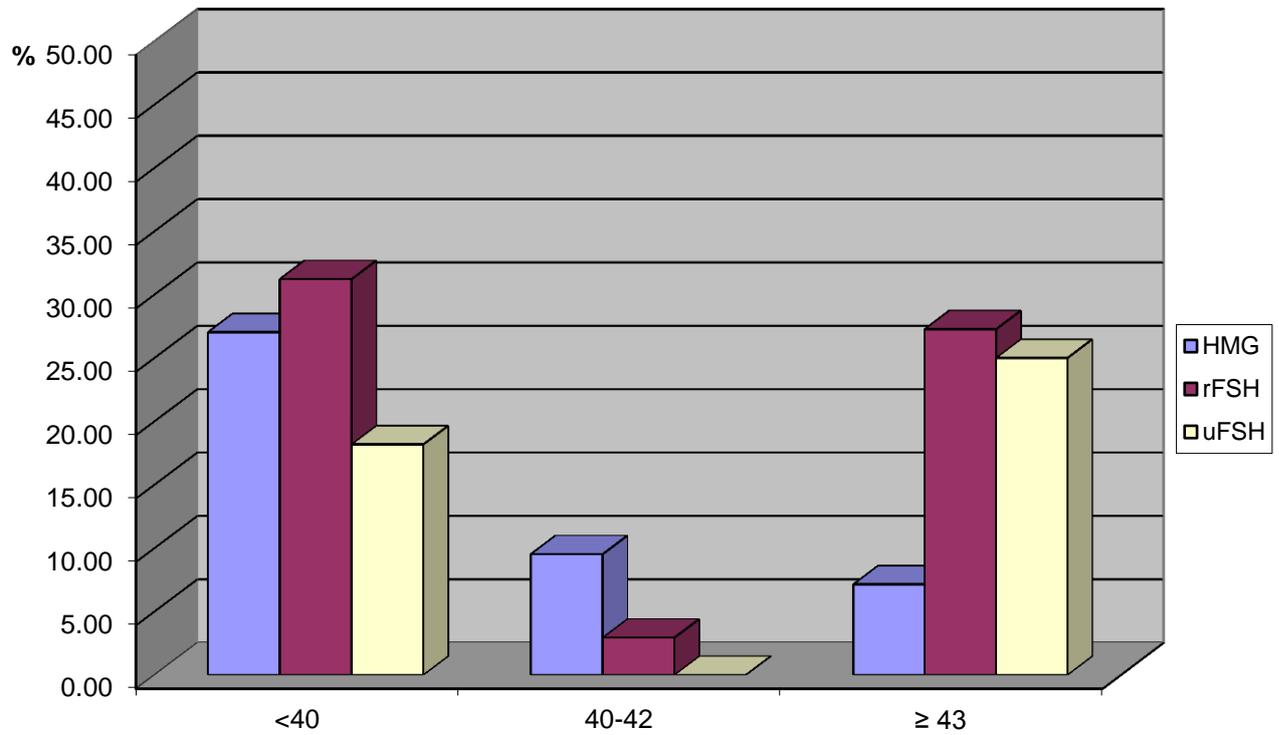
**Fruchthöhle/Embryonentransfer in% 1998**



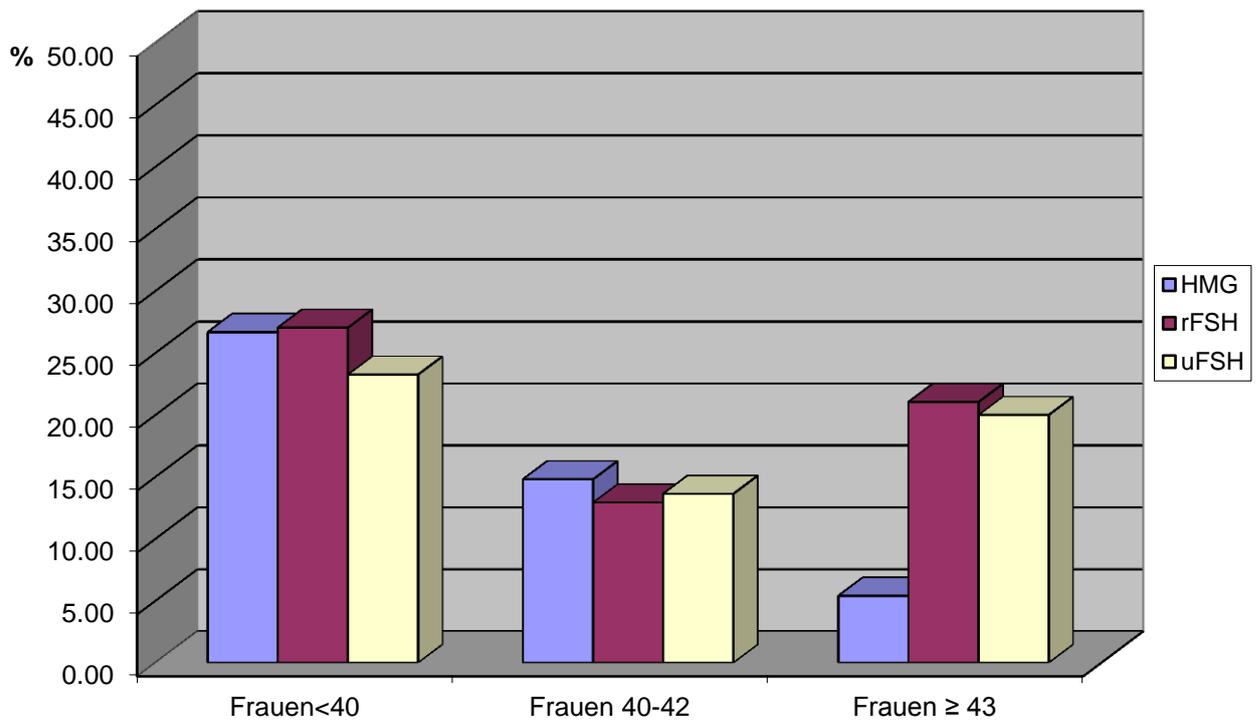
**Fruchthöhle/Embryonentransfer in% 1999**

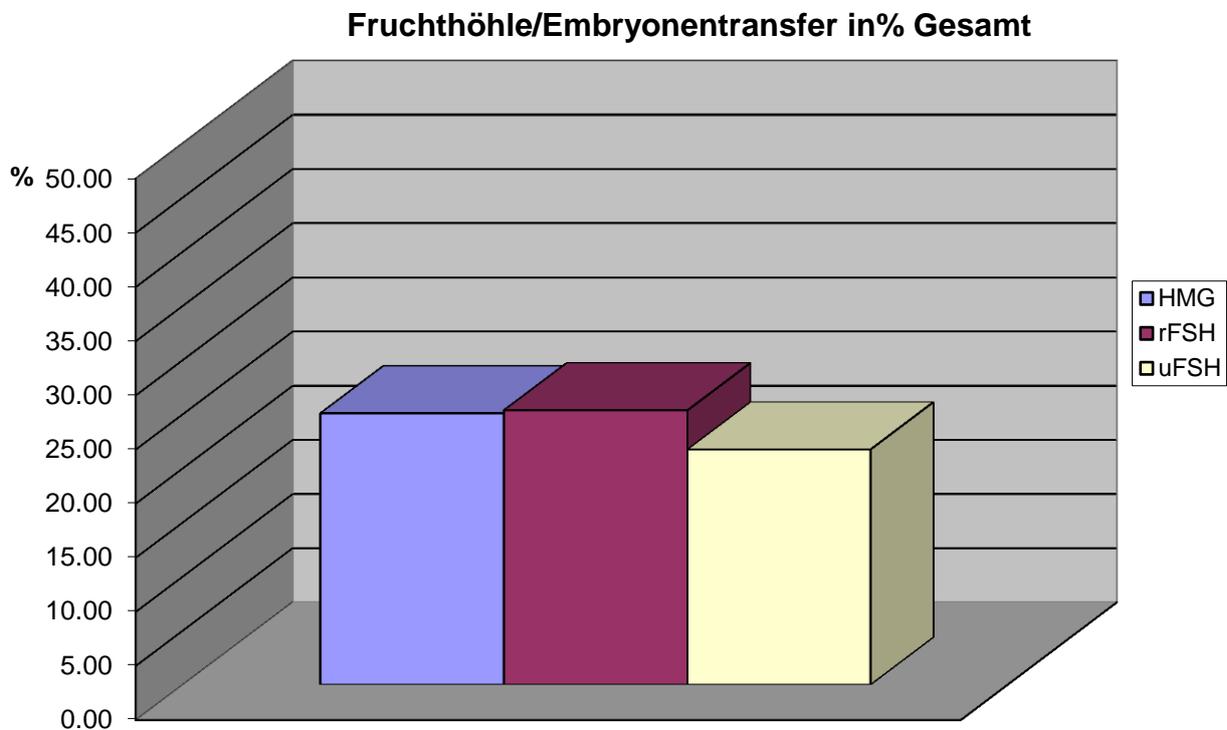


### Fruchthöhle/Embryonentransfer in% 2000



### Fruchthöhle/Embryonentransfer in% nach Altersgruppen

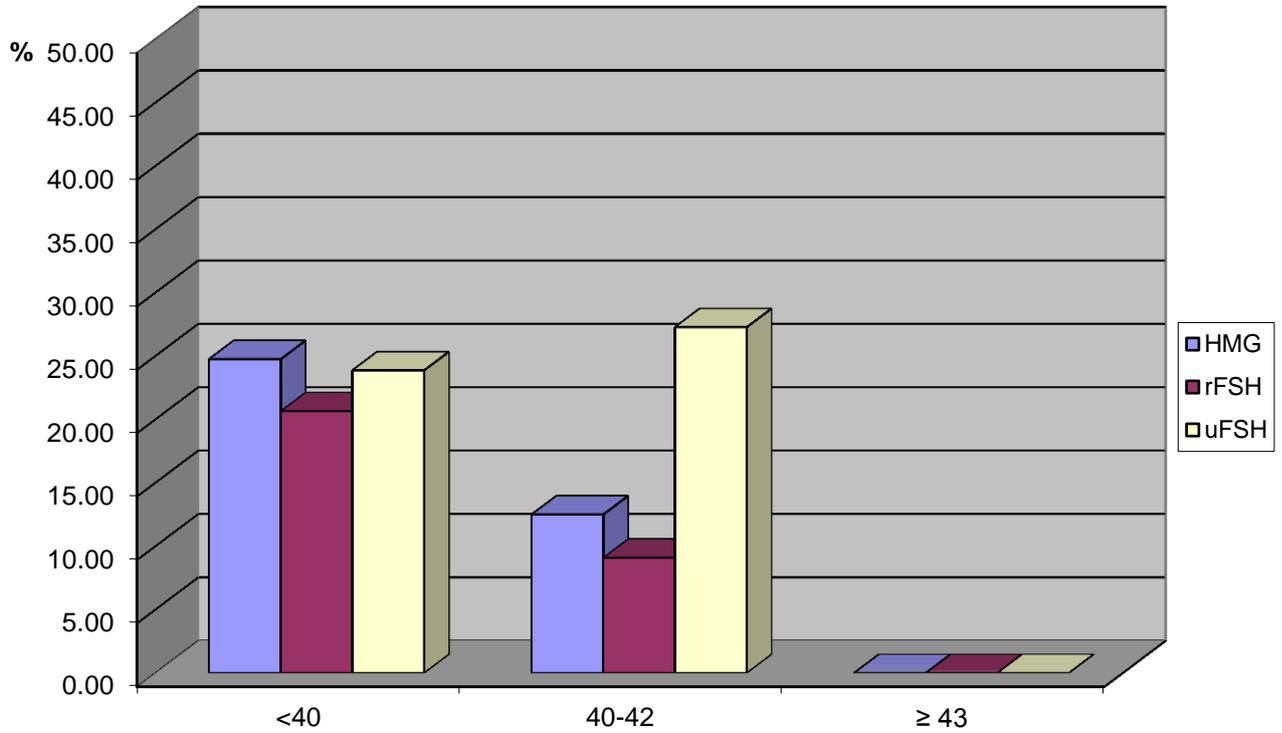




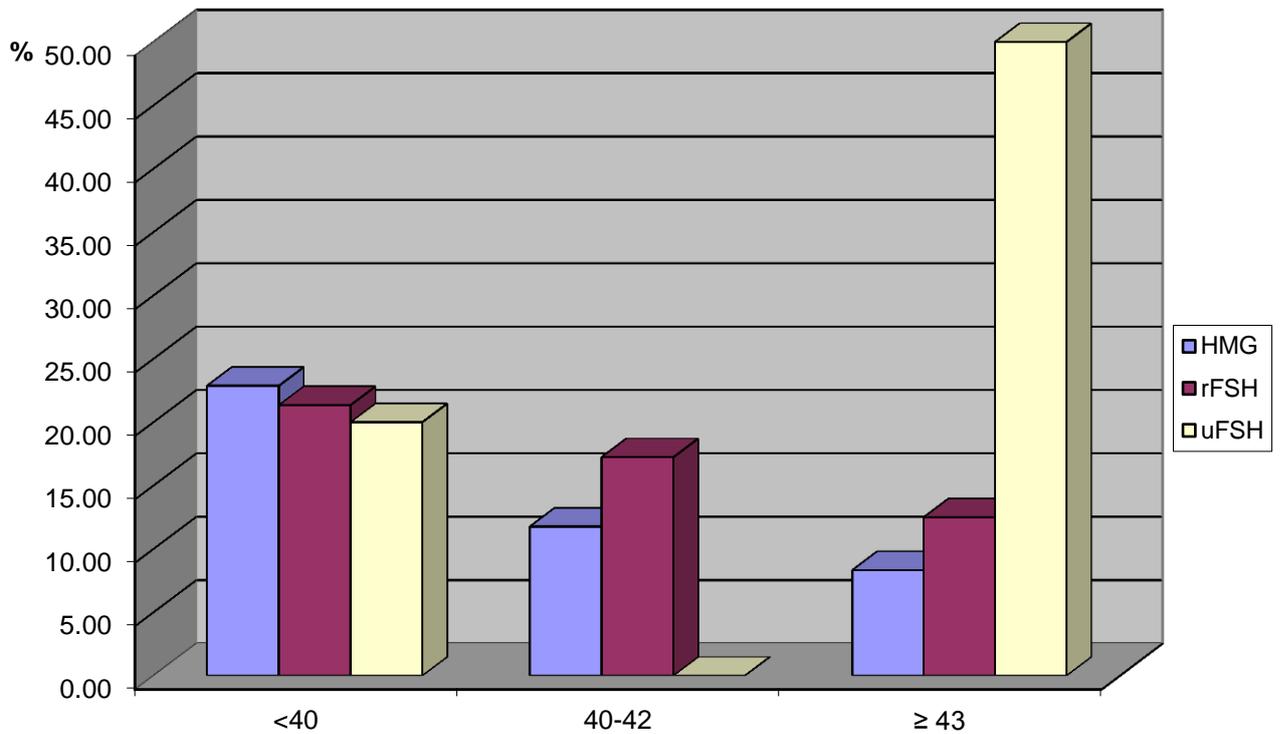
### **Herzaktivität pro Embryonentransfer**

In der Betrachtung der dritten Fragestellung, Herzaktivität pro ET in %, ergaben sich insgesamt wieder etwas geringere Erfolgsraten, da sich nicht jede nachgewiesene Fruchthöhle zu einer Fruchthöhle mit nachweisbarer Herzaktivität weiterentwickelte und ein Teil der Schwangerschaften bereits hier in einem frühen Abort endeten. Somit ergaben sich je nach Altersgruppe der Frau und verwendetem Gonadotropin Behandlungserfolge bis zu 27,3%, wie weiter unten graphisch dargestellt. Der Durchschnittswert aller betrachteten Behandlungszyklen lag bei 21,7%. Auf Grund zu kleiner Fallzahlen wurden einige Werte der Grafik nicht weiter berücksichtigt und es setzte sich das verzerrte Bild teilweise fort, da die gleichen Frauen unverändert ohne Nachweis einer Herzaktivität nach Stimulation und ET erfolglos behandelt wurden.

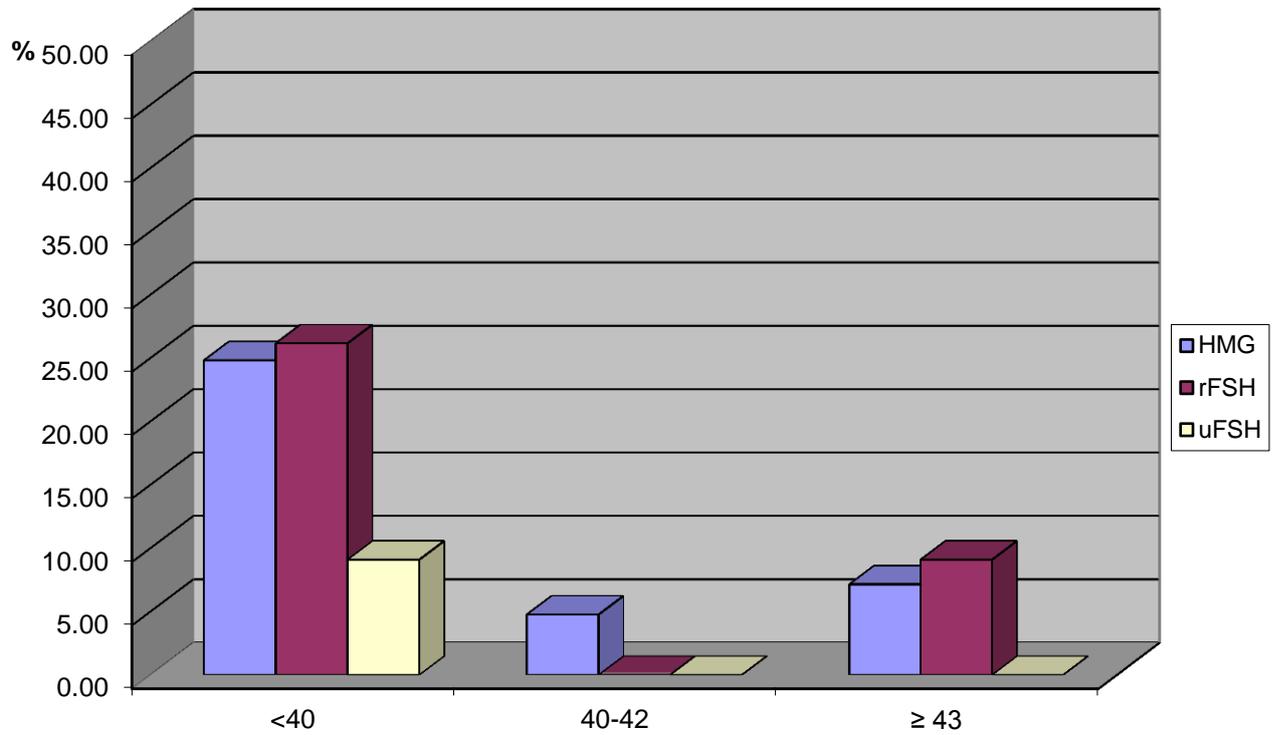
**Herzaktivität/Embryonentransfer in% 1998**



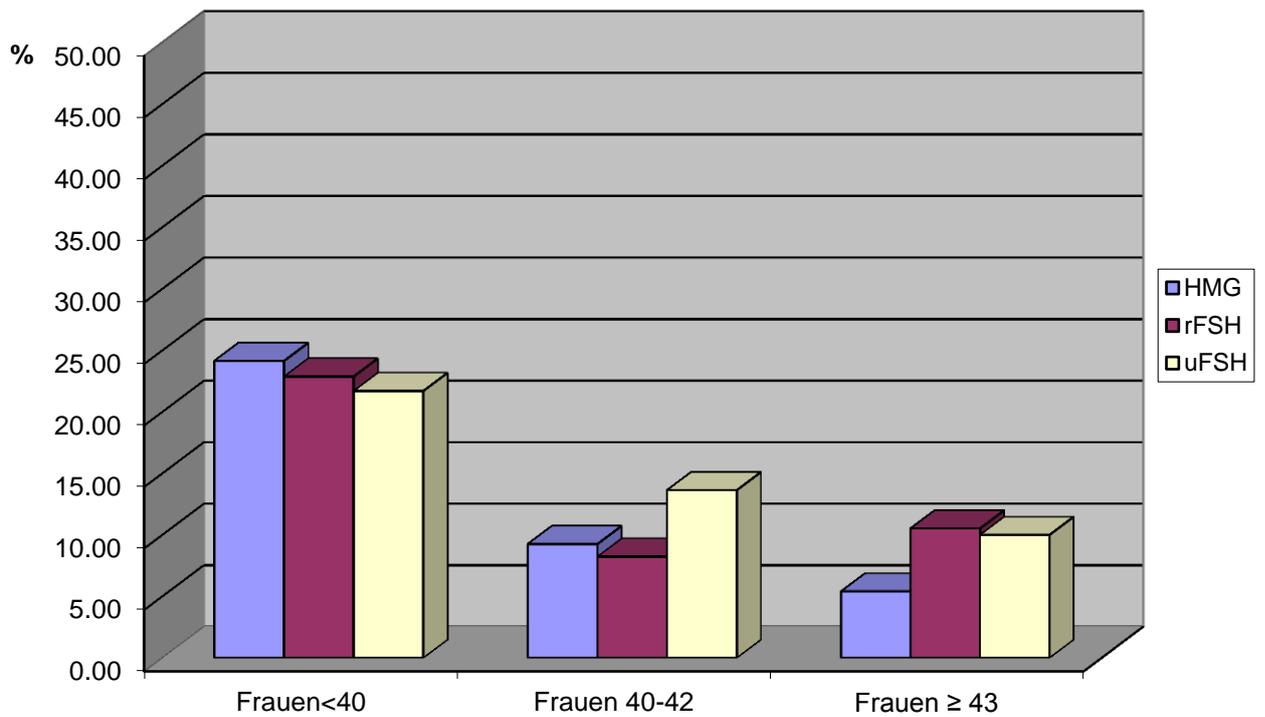
**Herzaktivität/Embryonentransfer in% 1999**

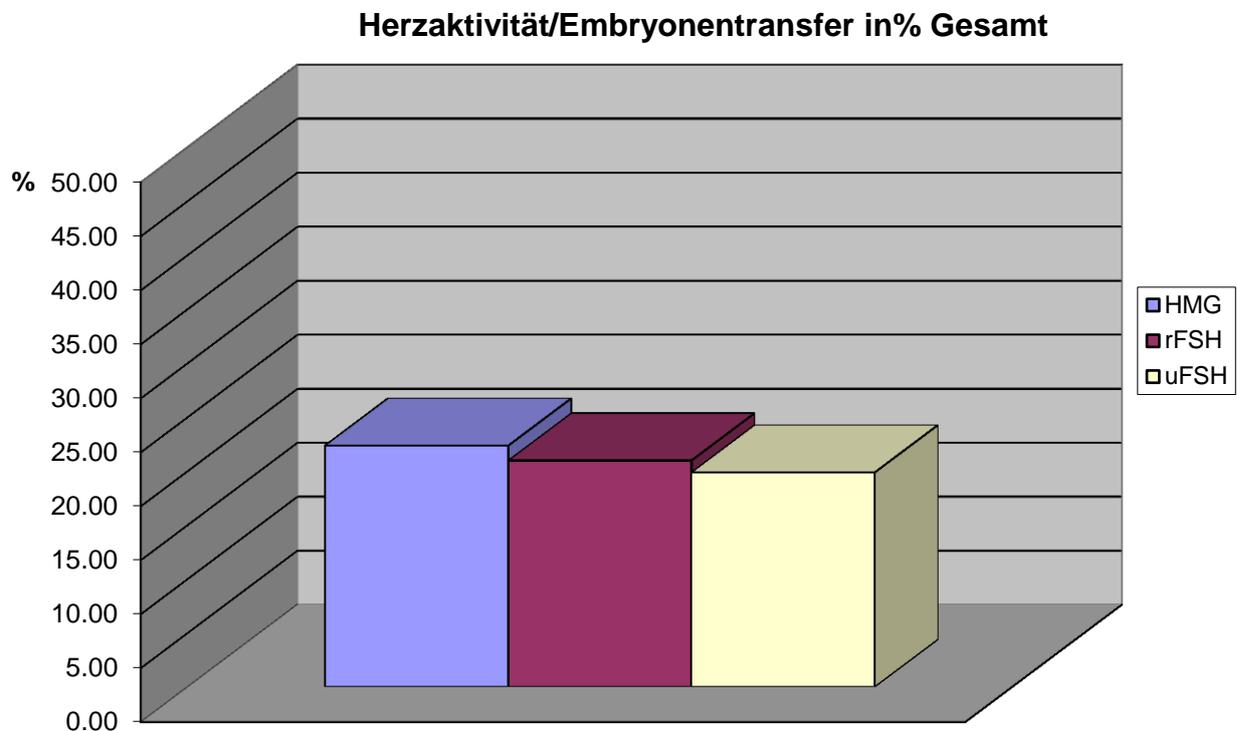


### Herzaktivität/Embryonentransfer in% 2000



### Herzaktivität/Embryonentransfer in% nach Altersgruppen





Es ergaben sich für die **erste** betrachtete Gruppe, Fruchthöhle pro Gruppe der Punktionen etwas geringere Werte, als für die **zweite** Gruppe, Fruchthöhle pro ET. Dies ließ sich dadurch erklären, dass in der **zweiten** Gruppe die gleiche Anzahl der vorhandenen Fruchthöhlen auf eine geringere Zahl der Behandlungszyklen, nämlich nur mit erfolgreich vorgenommenem ETs, ins Verhältnis gesetzt wurde. Die durchgeführten Punktionen, die nicht erfolgreich zu einem Embryo führten, wurden nicht weiter berücksichtigt.

Bei der **dritten** Gruppe, Herzaktivität pro ET, ergaben sich tendenziell wieder etwas geringere Zahlen der erfolgreich durchgeführten Behandlungszyklen, da sich nicht alle Fruchthöhlen zu einer nachweisbaren Herzaktivität weiterentwickelten und es teilweise zum Abort der Schwangerschaft kam.

In allen drei betrachteten Untergruppen lag der Erfolg der Stimulationsbehandlung mit uFSH statistisch betrachtet nicht signifikant unter dem Erfolg der beiden alternativen Behandlungsregime, auch wenn die graphische Auswertung hier einen Unterschied erahnen ließ.

Die Behandlungserfolge lagen in der Gruppe der Frauen jünger 40 Jahre prozentualen etwas höher als in der Gruppe 40-42 Jahre und in der Gruppe 43 Jahre und älter.

Die Gruppe der Frauen im Alter 43 Jahre und älter beinhaltete für alle drei Behandlungsmethoden jedoch lediglich 82 Behandlungszyklen, dies entsprach nur 3,3% aller betrachteten Behandlungszyklen. Diese kleine Fallzahl führte in der graphischen Darstellung zu Extremwerten in beide Richtungen. Einerseits gab es im Jahr 2000 keinen Behandlungserfolg und andererseits gab es im Jahr 1999 mit einer einzigen Fruchthöhle/Herzaktion auf zwei Punktionen einen Behandlungserfolg von 50%.

Die statistische Auswertung erfolgte im explorativen Sinne nach dem Chi-Quadrat Test nach Pearson (ohne Adjustierung des Signifikanzniveaus).

Die Nullhypothese  $H_0$  verglich den Erfolg der Behandlung in der Gruppe der Frauen jünger 40 Jahre mit dem Erfolg der Gruppe der Frauen 40 Jahre und älter.

$H_0$ : Erfolg der Behandlungsmethode  $<40$  Jahre = Erfolg der Behandlungsmethode  $\geq 40$  Jahre

Die statistische Auswertung ergab insgesamt 9 Werte für die Nullhypothese.

In der ersten Gruppe der mit dem Gonadotropin HMG stimulierten Frauen wurde das Signifikanzniveau in den betrachteten Jahren 1998, 1999 und 2000 nicht erreicht ( $p \geq 0,05$ ), es bestand kein statistischer Unterschied im Behandlungserfolg zwischen den betrachteten Altersgruppen.

In der zweiten Gruppe der mit dem Gonadotropin rFSH stimulierten Frauen wurde das Signifikanzniveau in den Jahren 1998 und 1999 ebenfalls nicht erreicht ( $p \geq 0,05$ ), es bestand kein statistischer Unterschied im Behandlungserfolg. Jedoch im Jahr 2000 wurde das Signifikanzniveau erreicht ( $p < 0,05$ ), es bestand ein statistischer Unterschied im Behandlungserfolg zwischen den betrachteten Altersgruppen.

In der dritten Gruppe der mit dem Gonadotropin uFSH stimulierten Frauen wurde das Signifikanzniveau in den Jahren 1998, 1999 und 2000 nicht erreicht ( $p \geq 0,05$ ), es bestand kein statistischer Unterschied im Behandlungserfolg zwischen den betrachteten Altersgruppen.

Wie die graphische Darstellung der einzelnen Gruppen vermuten ließ, ergaben sich in 8 von 9 Konstellationen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Stimulationsart zwischen den betrachteten Altersgruppen und dem daraus resultierendem Behandlungserfolg. Somit ließ sich keine Altersabhängigkeit der Frau zum Resultat aufzeigen.

#### **4.2.3 Anzahl der punktierten Eizellen, Transferrate und Schwangerschaftsrate**

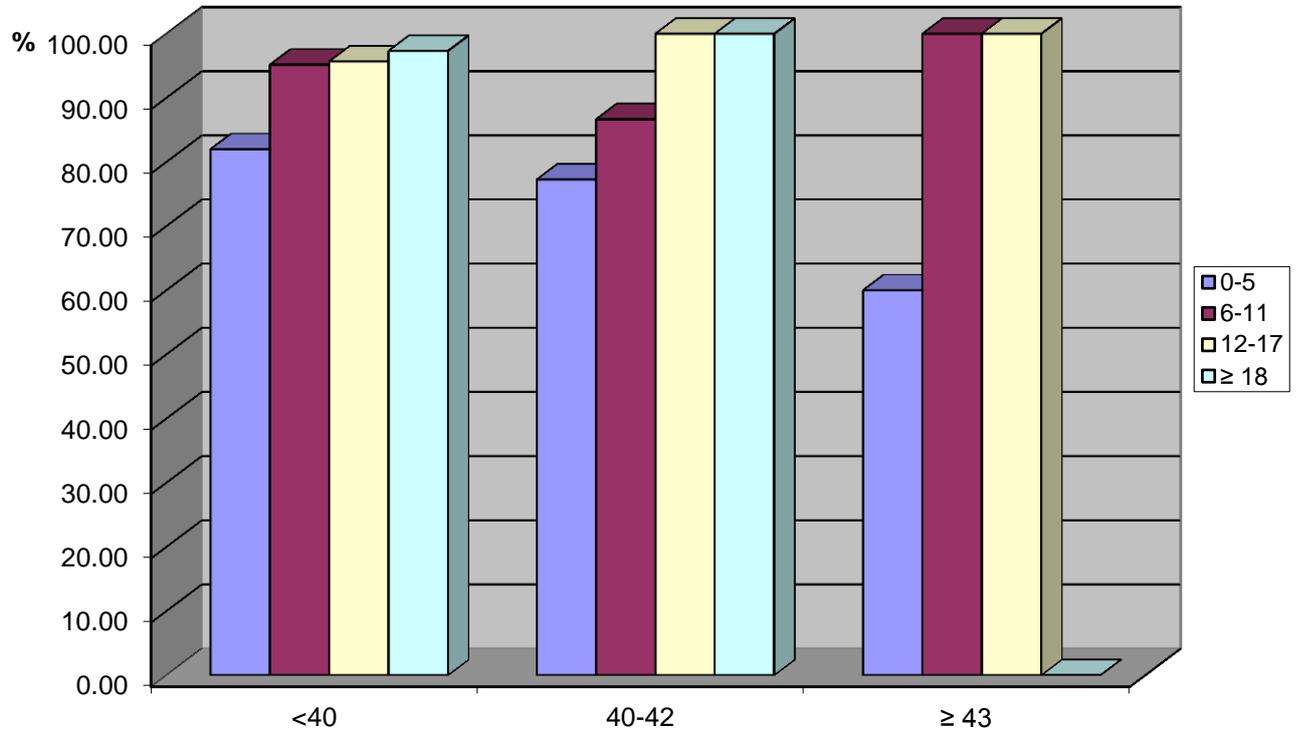
Es wurden 2582 Behandlungszyklen betrachtet, die entsprechend der Anzahl punktierter Eizellen in vier Gruppen eingeteilt wurden: 0-5, 6-11, 12-17, und  $\geq 18$  punktierte Eizellen. Diese wurden dann noch anhand des Alters der Frau zum Zeitpunkt der Follikelpunktion in die Altersgruppen jünger 40 Jahre, 40-42 Jahre und 43 Jahre und älter unterteilt.

Ausgewertet wurden einerseits die Transferrate (Anzahl der Embryonentransfers (ET) pro Anzahl der punktierten Eizellen in %) und ferner die Schwangerschaftsrate (Anzahl der nachgewiesenen Fruchthöhlen pro ET in %) in den zuvor gebildeten vier Gruppen betrachtet hinsichtlich des Alters der Frau.

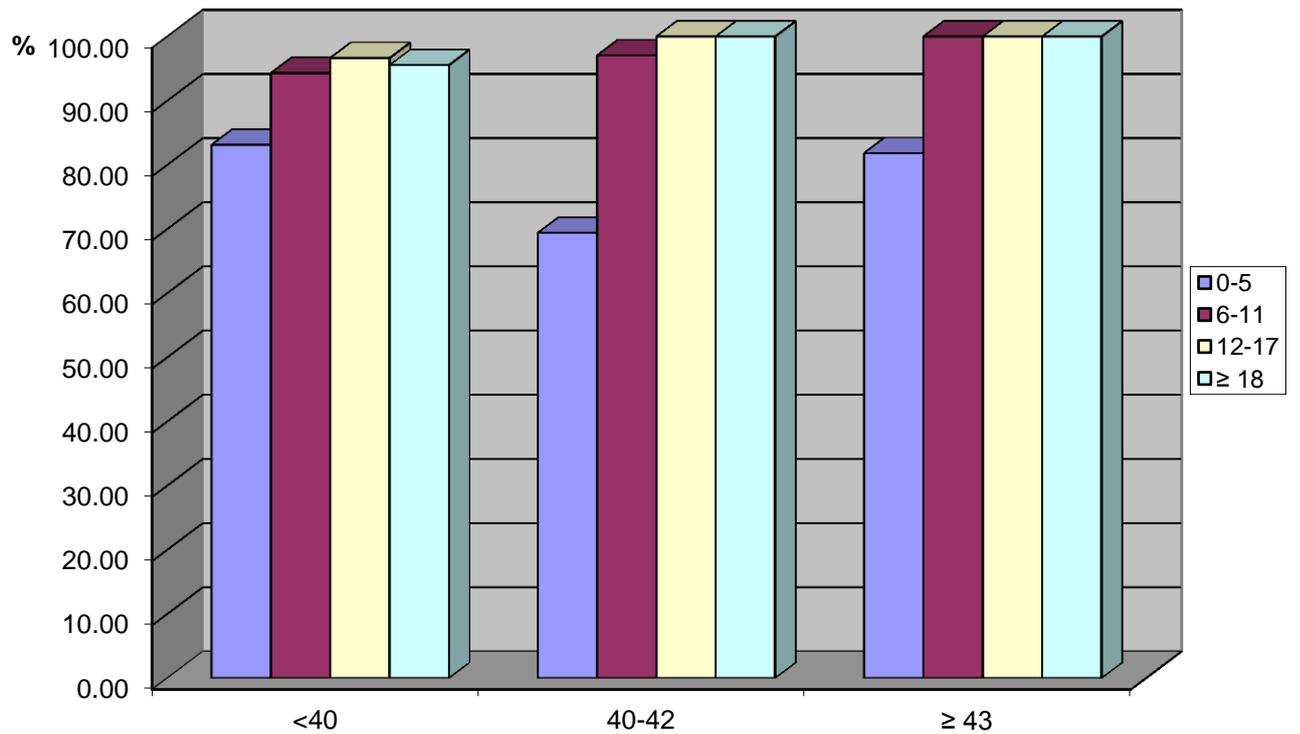
##### **Transferrate**

In der Betrachtung der Transferrate, wie weiter unten graphisch dargestellt, lag diese in den einzelnen vier Gruppen zwischen 57,1 und 100%, wobei sich im Jahr 1998 in der Gruppe der über 18 punktierten Eizellen keine Fallzahlen ergaben und dieser Wert nicht weiter berücksichtigt wurde. Der durchschnittliche Erfolg aller betrachteten Behandlungszyklen lag bei einer Transferrate von 90,7%. Hier ließ bereits die graphische Darstellung erkennen, dass die Transferraten in der Gruppe der 0-5 punktierten Eizellen unabhängig vom Alter der Frau und dem betrachteten Kalenderjahr etwas weniger erfolgreich verliefen. Eine weitere Zunahme der Anzahl punktierter Eizellen ließ jedoch keine einheitliche weitere Verbesserung der Resultate erkennen.

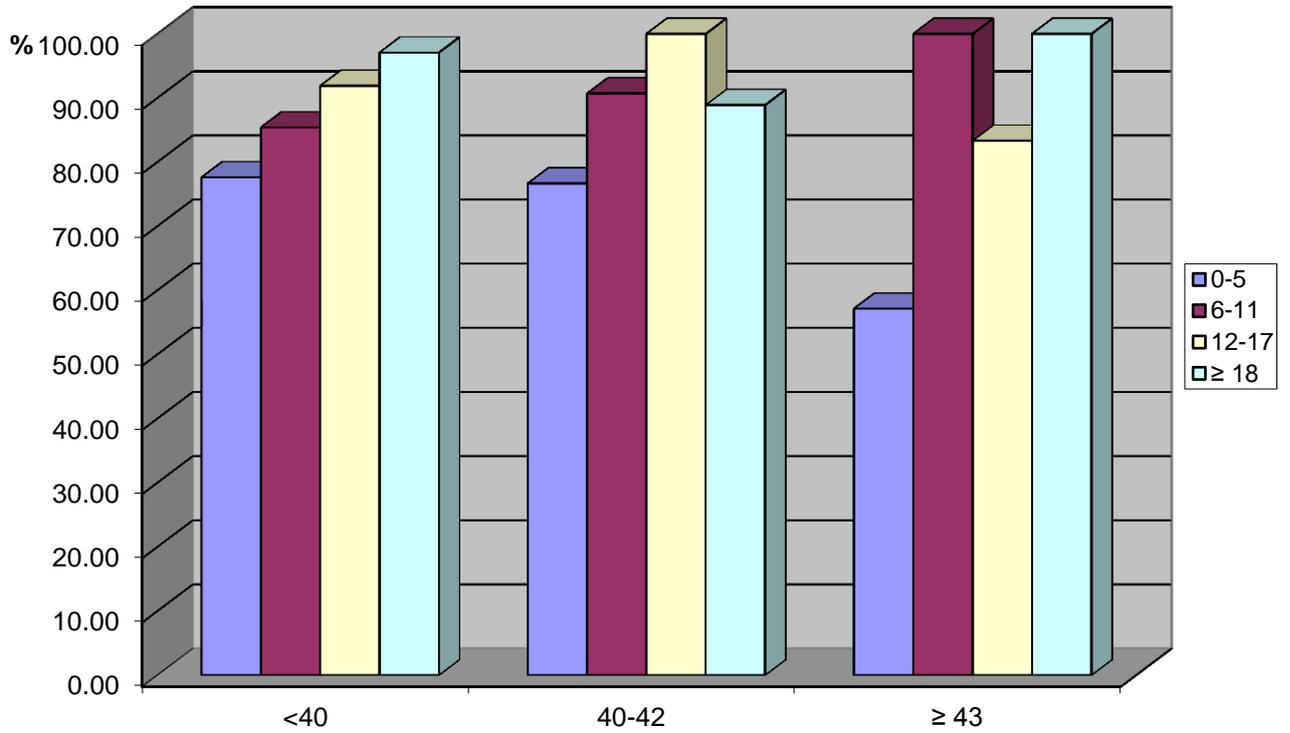
**Transferrate in% 1998**



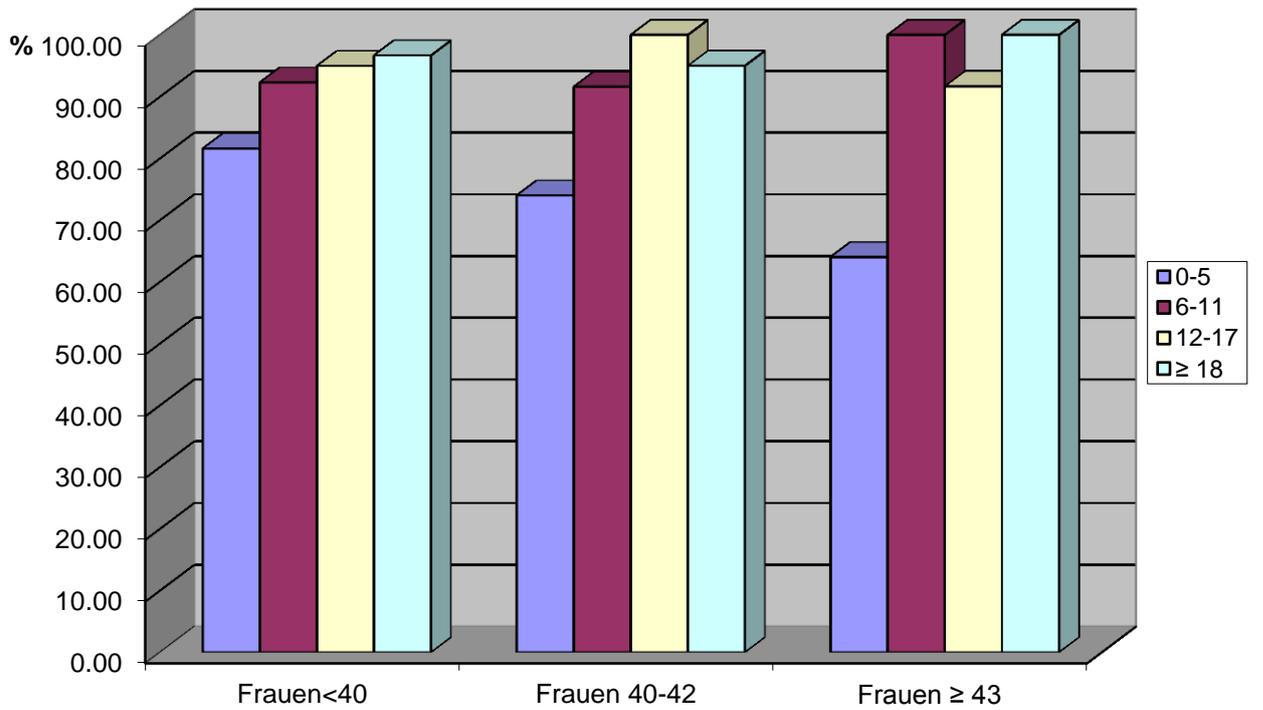
**Transferrate in% 1999**

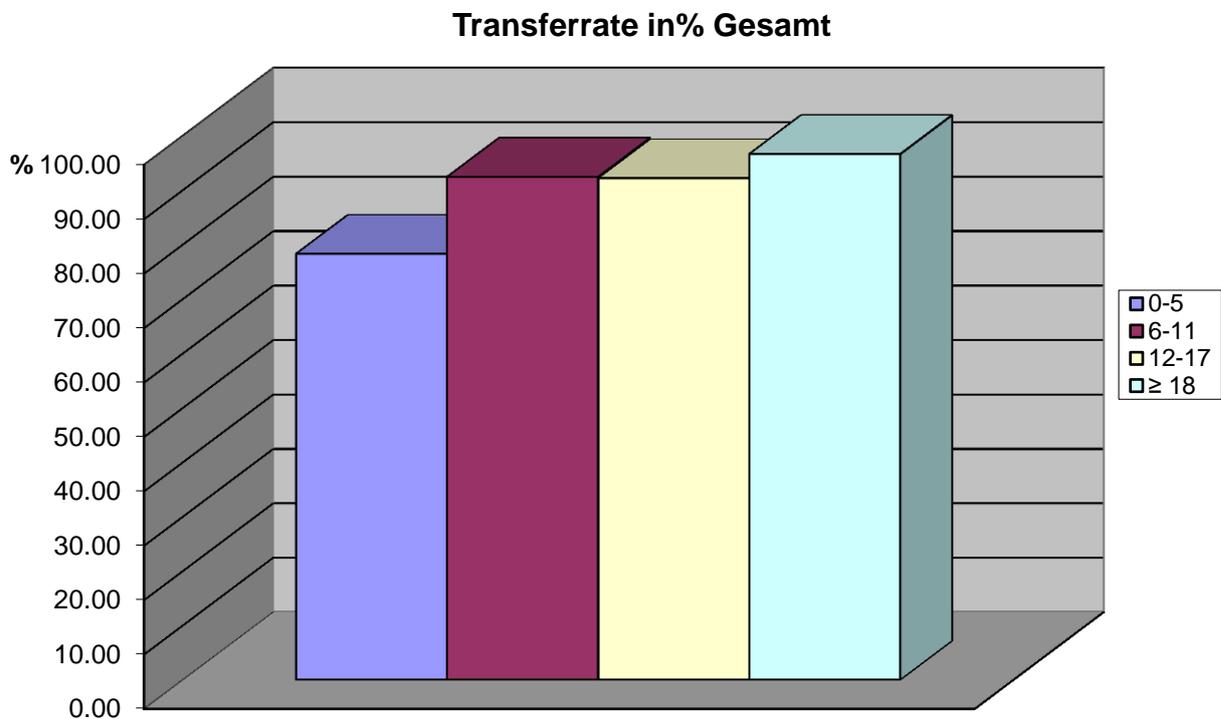


**Transferrate in% 2000**



**Transferrate in% nach Altersgruppen**





Die statistische Auswertung erfolgte nach dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson.

Die Nullhypothese  $H_0$  verglich den Erfolg der Transferrate in der Gruppe der Frauen jünger 40 Jahre mit dem Erfolg der Transferrate in der Gruppe der Frauen 40 Jahre und älter.

$H_0$ : Erfolg der Transferrate <40 Jahre = Erfolg der Transferrate  $\geq$  40 Jahre

Die statistische Auswertung ergab insgesamt 12 Werte für die Nullhypothese.

In der ersten Gruppe der 0-5 punktierten Eizellen im Jahr 1998 wurde das Signifikanzniveau erreicht ( $p < 0,05$ ). Es bestand somit ein statistischer Unterschied zwischen den betrachteten Altersgruppen, und es zeigte sich eine Altersabhängigkeit der Frau.

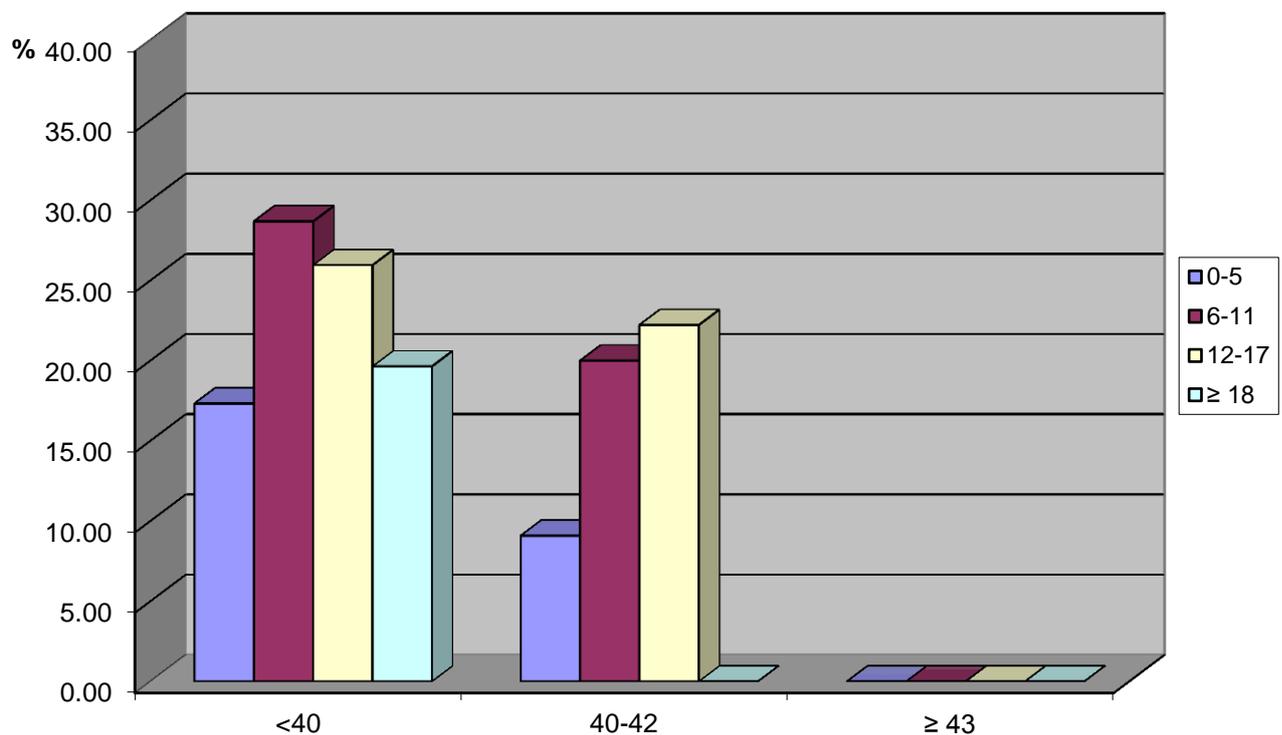
In den weiteren 11 Gruppen wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht ( $p \geq 0,05$ ), wobei sich eine Tendenz erkennen ließ, dass die Anzahl punktierter Eizellen  $\geq 6$  den Behandlungserfolg verbessert. Trotzdem ließ sich somit in 11 von 12 betrachteten Konstellationen kein statistischer Unterschied bezüglich des Erfolges der Transferrate zwischen den betrachteten Altersgruppen und der Anzahl der zuvor punktierten Eizellen beweisen, und somit zeigte sich hier abschließend keine Altersabhängigkeit der Frau auf das Resultat.

### Schwangerschaftsrate pro ET

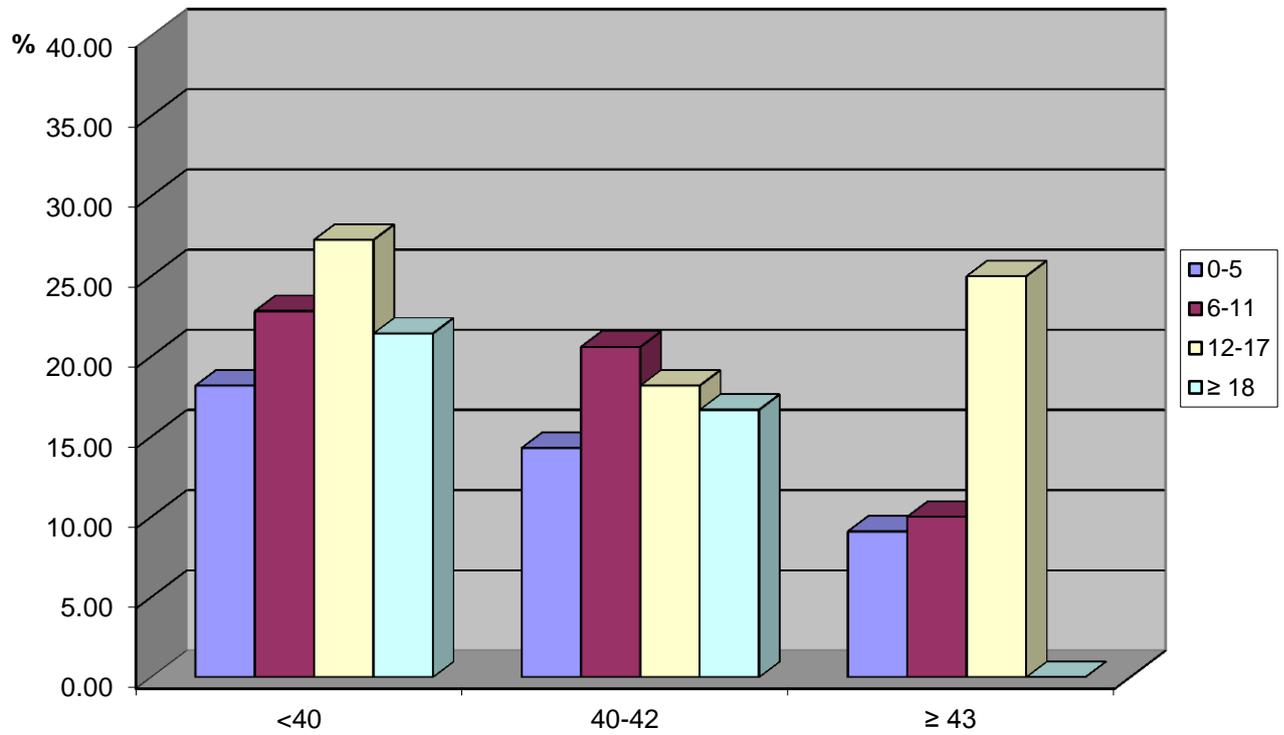
In der Betrachtung der Schwangerschaftsrate pro ET, wie weiter unten graphisch dargestellt, lag diese in den einzelnen vier Gruppen zwischen 0 und 33,6% mit einem durchschnittlichen Erfolg aller betrachteten Behandlungszyklen von 22,3%

In der Altersgruppe der Frauen 43 Jahre und älter waren die Ergebnisse nicht aussagekräftig auf Grund zu geringer Fallzahlen von Teilweise weniger als 10 Behandlungszyklen pro Gruppe. Diese wurden in der statistischen Auswertung nicht weiter verfolgt. Auch hier ließ bereits die graphische Darstellung erkennen, dass die Schwangerschaftsraten pro ET in der Gruppe der 0-5 punktierten Eizellen unabhängig vom Alter der Frau und dem betrachteten Kalenderjahr etwas weniger erfolgreich verliefen.

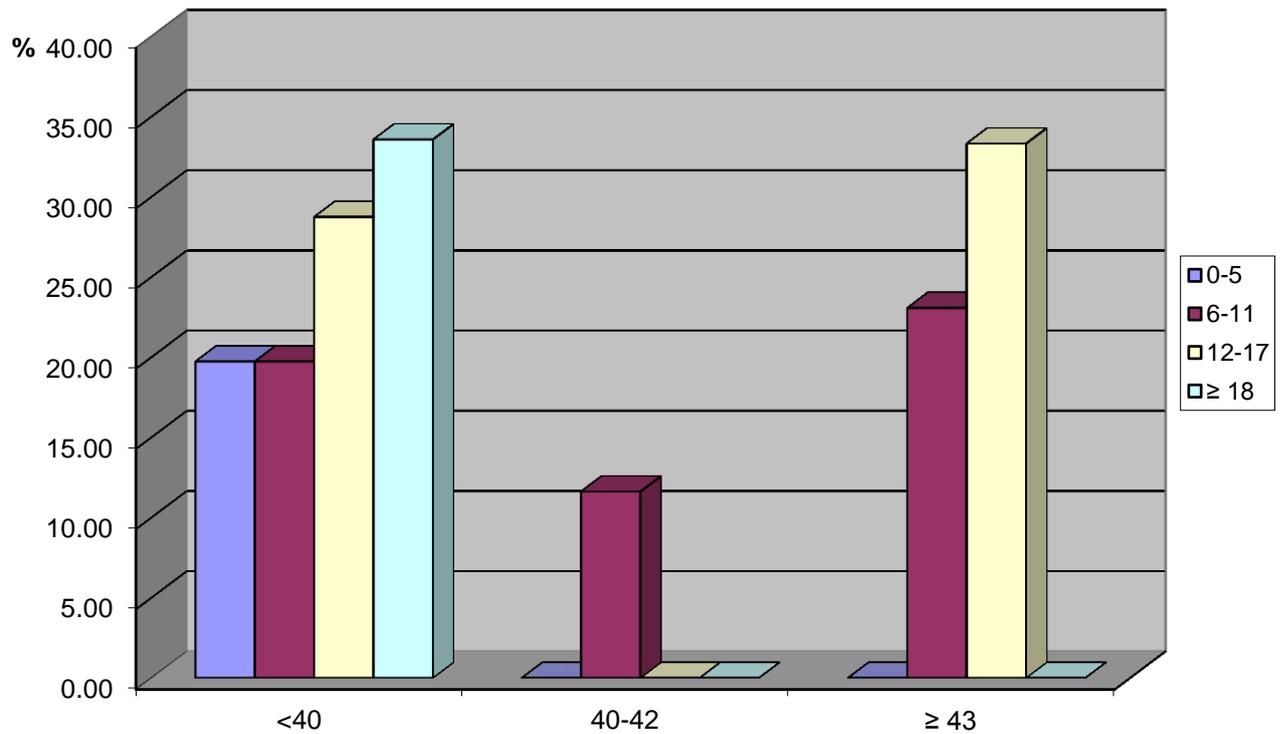
**Schwangerschaftsrate pro ET in% 1998**



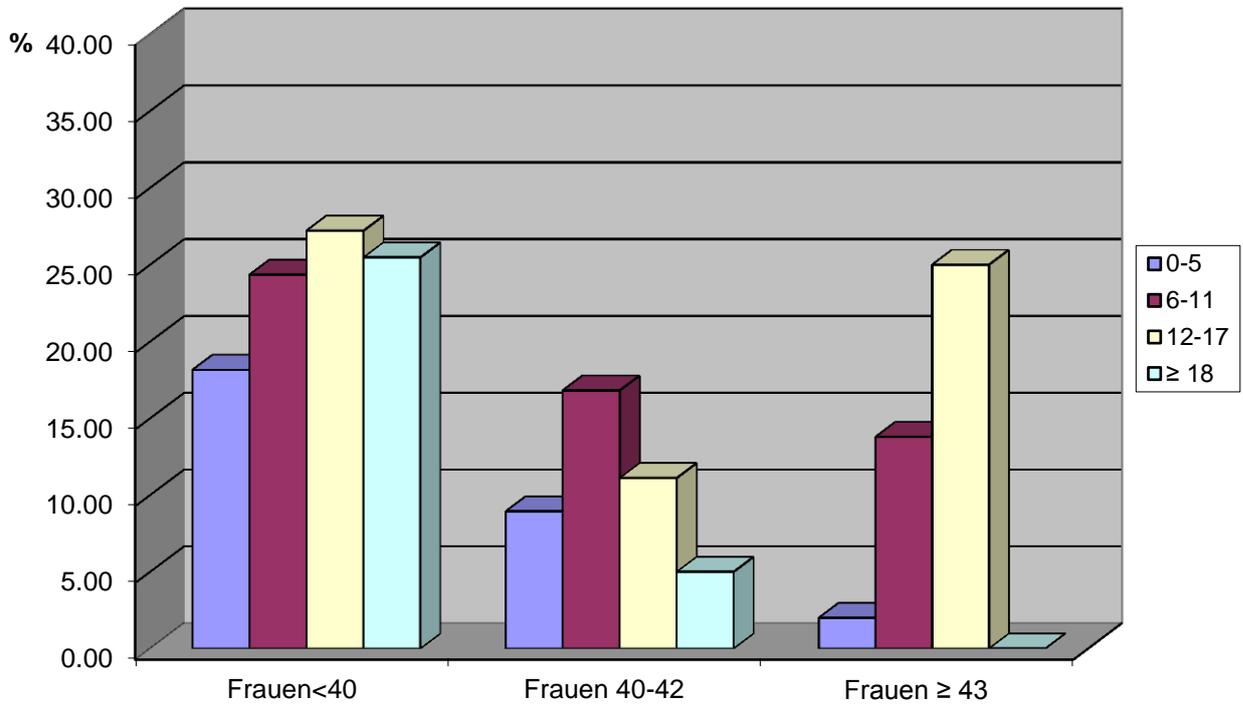
### Schwangerschaftsrate pro ET in% 1999



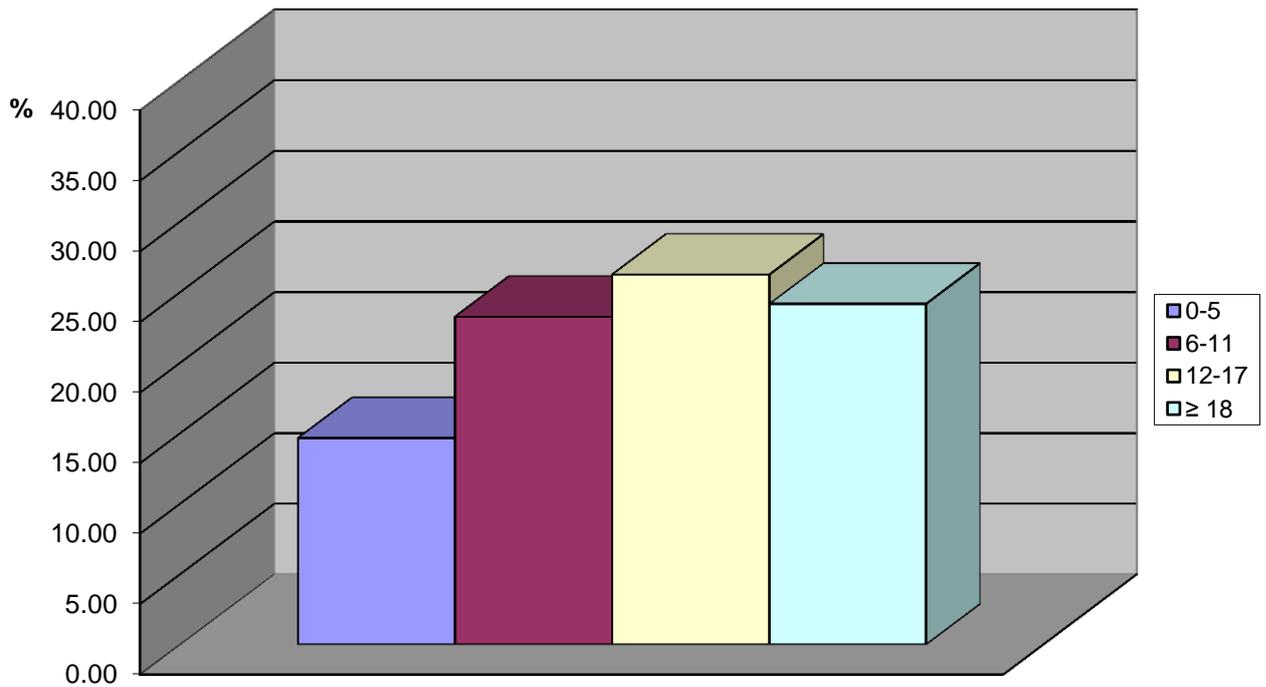
### Schwangerschaftsrate pro ET in% 2000



**Schwangerschaftsrate pro ET in% nach Altersgruppen**



**Schwangerschaftsrate pro ET in% Gesamt**



Die statistische Auswertung erfolgte nach dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson.

Die Nullhypothese  $H_0$  verglich den Erfolg der Schwangerschaftsrate in der Gruppe der Frauen jünger 40 Jahre mit dem Erfolg der Schwangerschaftsrate in der Gruppe der Frauen 40 Jahre und älter.

$H_0$ : Erfolg der Schwangerschaftsrate <40 Jahre = Erfolg der Schwangerschaftsrate  $\geq$  40 Jahre

Die statistische Auswertung ergab somit insgesamt 12 Werte, die auf 4 Gruppen über jeweils 3 Jahre verteilt waren, für die Nullhypothese.

In den Gruppen der 0-5 punktierten Eizellen in den Jahren 1998 und 2000 und in der Gruppe der 12-17 punktierten Eizellen im Jahr 2000 wurde das Signifikanzniveau erreicht ( $p < 0,05$ ). Es bestand ein statistischer Unterschied bezüglich des Erfolges der Schwangerschaftsrate zwischen den betrachteten Altersgruppen und der Anzahl der zuvor punktierten Eizellen, und somit zeigte sich eine Altersabhängigkeit der Frau auf das Resultat.

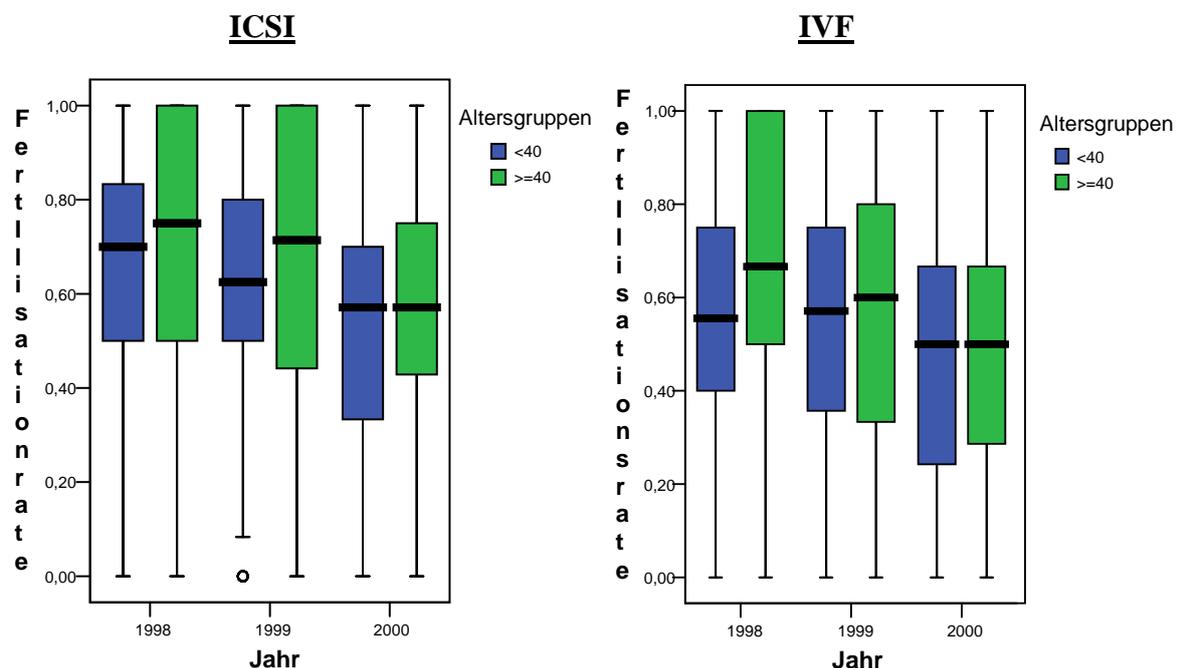
In den weiteren 9 Gruppen wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht ( $p \geq 0,05$ ), wobei sich auch hier die Tendenz erkennen ließ, dass eine Anzahl punktierter Eizellen  $\geq 6$  den Behandlungserfolg verbessert. Eine weitere Zunahme der Anzahl punktierter Eizellen ließ jedoch keine einheitliche weitere Verbesserung der Resultate erkennen. Hier lag das Optimum in der Gruppe der 6-11 und 12-17 punktierter Eizellen und die grafische Darstellung ließ ein besseres Resultat in der Gruppe der Frauen im Alter jünger als 40 Jahr postulieren.

Trotzdem ließen sich in 9 von 12 betrachteten Konstellationen kein statistischer Unterschied bezüglich des Erfolges der Schwangerschaftsrate pro ET zwischen den betrachteten Altersgruppen und der Anzahl der zuvor gewonnenen Eizellen beweisen, und somit zeigte sich hier abschließend keine Altersabhängigkeit der Frau auf das Resultat.

#### **4.2.4 Fertilisationsrate**

Es wurden 2582 Behandlungszyklen betrachtet und die Fertilisationsrate durch die Behandlung der ICSI-Methode und der Behandlung der IVF-Methode bei jedem Behandlungszyklus einzeln, d.h. pro Eizelle (2PN), auf Erfolg bzw. Misserfolg ausgewertet. Es wurden 40 Behandlungszyklen auf Grund unvollständiger Daten ausgeschlossen.

In der Darstellung nach Boxplot, wie weiter unten graphisch dargestellt, zeigte sich eine weite Streuung der einzelnen Werte zwischen 27% und 100% und anhand der schwarzen Balken der jeweilige Mittelwert zwischen 53% und 67% der einzelnen Gruppen. Insgesamt lag die Fertilisationsrate der ICSI-Methode auf einem etwas höheren Niveau. Auffällig waren die tendenziell abfallenden Mittelwerte in den jeweiligen Altersgruppen bei beiden Behandlungsmethoden über die drei betrachteten Kalenderjahre.



Die statistische Auswertung erfolgte nach dem Mann-Whitney Test.

Die Nullhypothese  $H_0$  verglich die Fertilisationsrate in der Altersgruppe der Frauen jünger 40 Jahre mit der Fertilisationsrate in der Altersgruppe der Frauen 40 Jahre und älter.

$H_0$ : Erfolg der Fertilisationsrate <40 Jahre = Erfolg der Fertilisationsrate  $\geq$  40 Jahre

Die statistische Auswertung ergab 6 Werte für die Nullhypothese  $H_0$ .

In der Gruppe der Frauen der IVF-Methode wurde im Jahr 1998 das Signifikanzniveau erreicht ( $p < 0,05$ ). Es bestand ein statistischer Unterschied zwischen den betrachteten Altersgruppen und somit eine Altersabhängigkeit des Resultats.

In den weiteren 5 Gruppen wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht ( $p \geq 0,05$ ).

Somit bestand in 5 von 6 Konstellationen kein statistischer Unterschied bezüglich des Erfolges der Fertilisationsrate zwischen den betrachteten Altersgruppen, somit auch kein Altersabhängigkeit des Resultats.

#### **4.2.5 Anzahl der transferierten Embryonen pro ET**

Es wurde bei 2582 Behandlungszyklen die Anzahl der transferierten Embryonen pro ET, die entweder durch die Behandlung nach der ICSI-Methode oder durch die Behandlung nach IVF-Methode hervorgegangen sind, in den beiden Altersgruppen jünger 40 Jahre und 40 Jahre und älter betrachtet. Die maximal transferierte Anzahl der Embryonen ist in Deutschland gesetzlich auf drei Embryonen begrenzt. Somit ergaben sich zwei Mal vier Gruppen mit den Zahlen zwischen 0 und 3 transferierten Embryonen. Auf Grund unvollständiger Daten wurden 40 Behandlungs-zyklen ausgeschlossen.

Weiter unten dargestellt wurden die prozentualen Verteilungen der transferierten Embryonenanzahl der einzelnen Jahre und Behandlungsmethoden, wobei die Summe der Werte je Altersgruppe jeweils 100% ergibt.

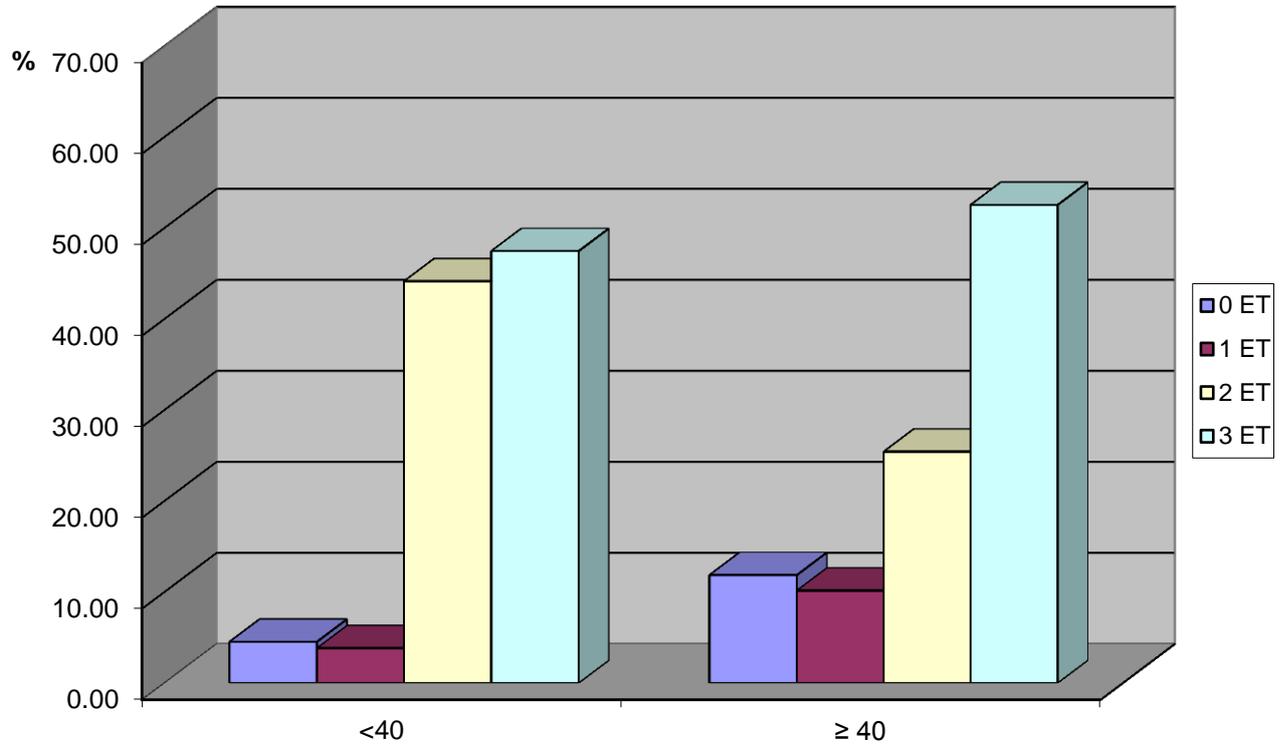
#### **Anzahl der transferierten Embryonen pro ET nach der ICSI-Methode**

Betrachtet man die Anzahl der transferierten Embryonen nach der ICSI-Methode, ergaben sich prozentuale Verteilungen der vier Gruppen (0 bis 3 transferierte Embryonen) zwischen 4,3% (0 Embryonen) und 53,1% (3 Embryonen), wobei bei 88,7% der Frauen mindestens zwei Embryonen transferiert wurden.

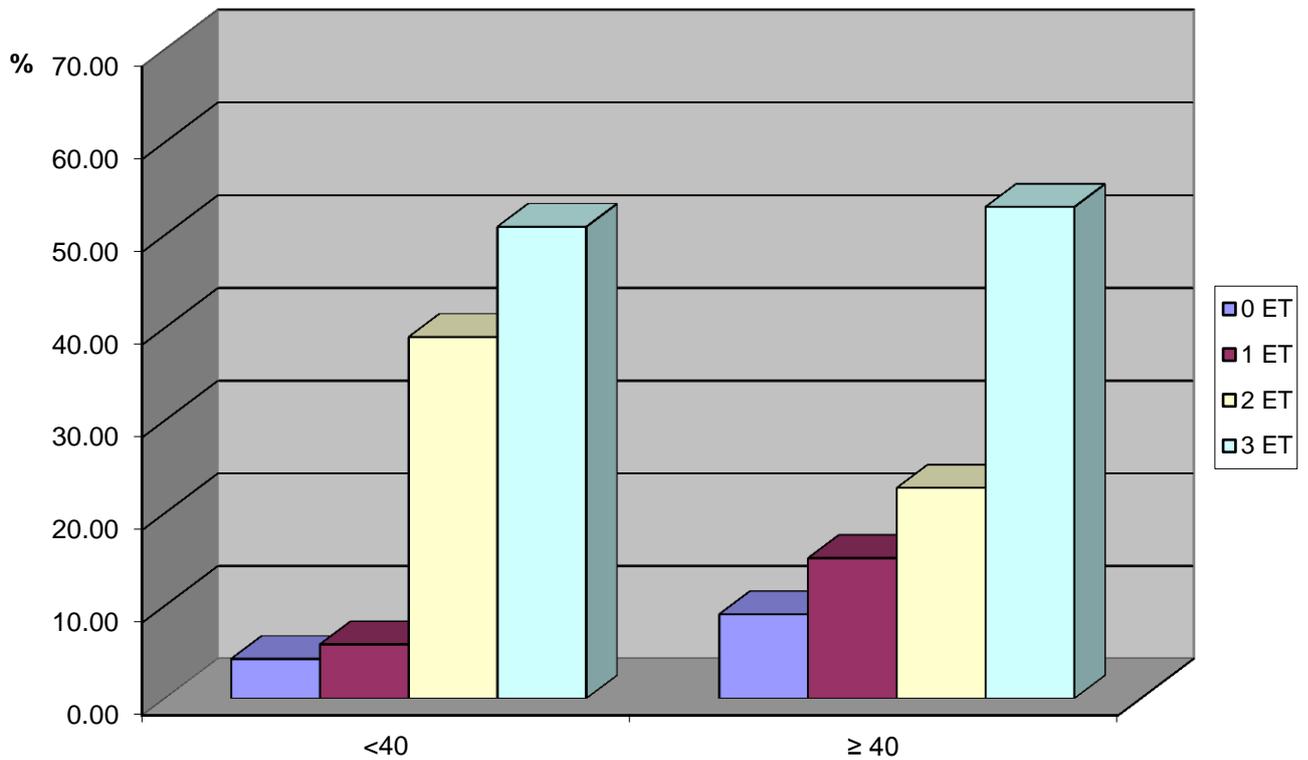
In den einzelnen Jahren zeigte sich in der Gruppe der Frauen im Alter jünger 40 Jahre eine vergleichbare prozentuale Anzahl zwei oder drei transferierter Embryonen zwischen 39% und 51% bei sehr geringen Zahlen in den Gruppen null bzw. einem transferiertem Embryo unter jeweils 7%.

In der Altersgruppe der Frauen 40 Jahre und älter wurden jeweils bei der Hälfte aller Behandlungszyklen 3 Embryonen und in nur einem Viertel der Fälle 2 Embryonen transferiert. Die Gruppen mit null bzw. einem transferierten Embryo lagen hier mit prozentualen Werten zwischen 9 und 15% höher.

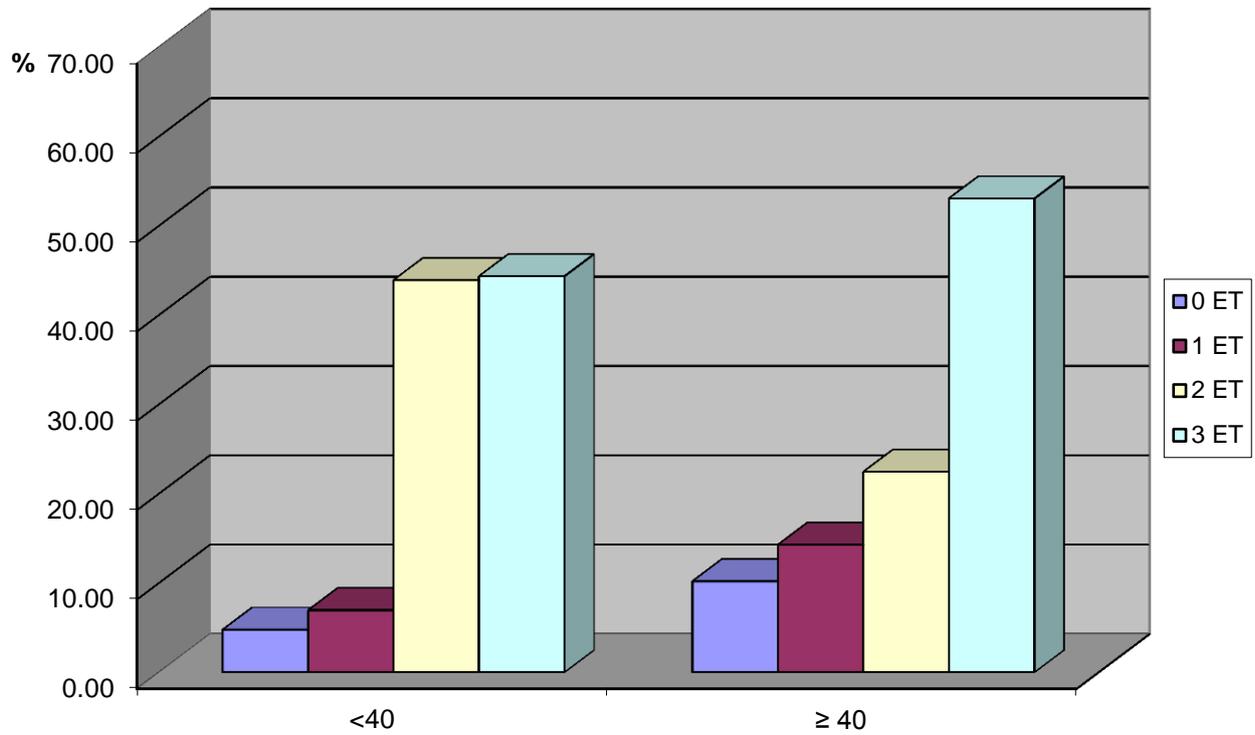
**Embryonenanzahl pro ET ICSI in% 1998**



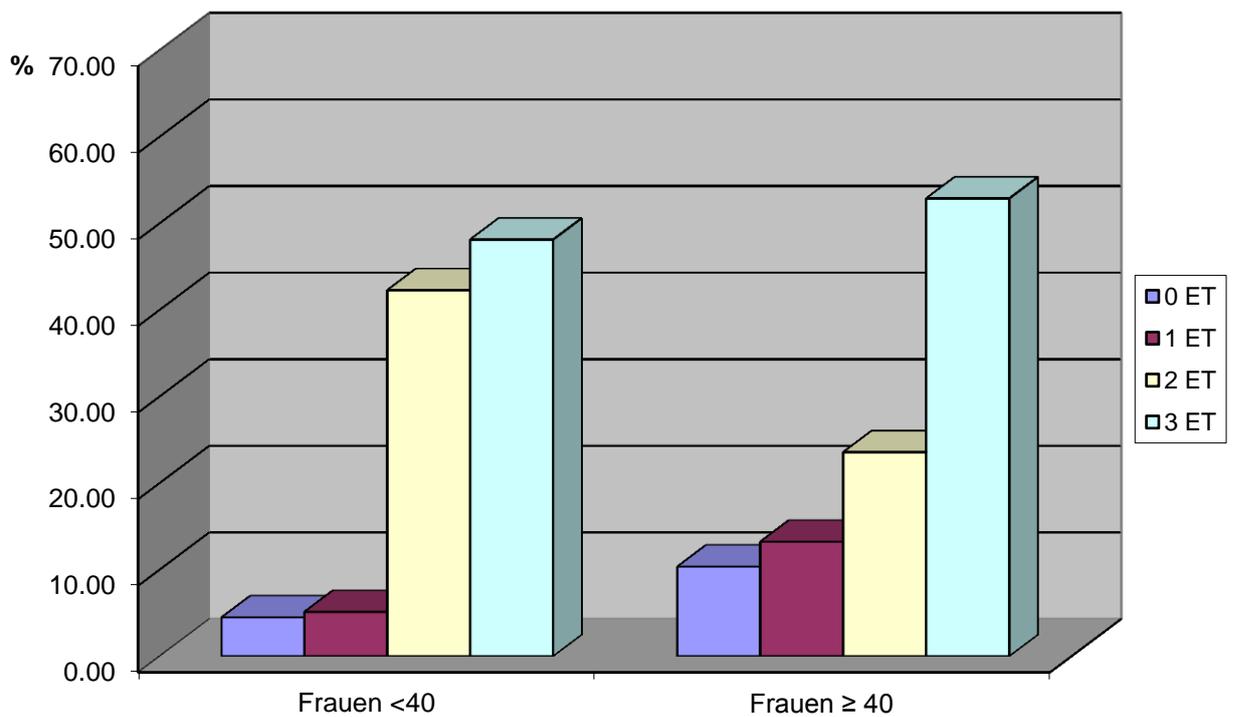
**Embryonenanzahl pro ET ICSI in% 1999**

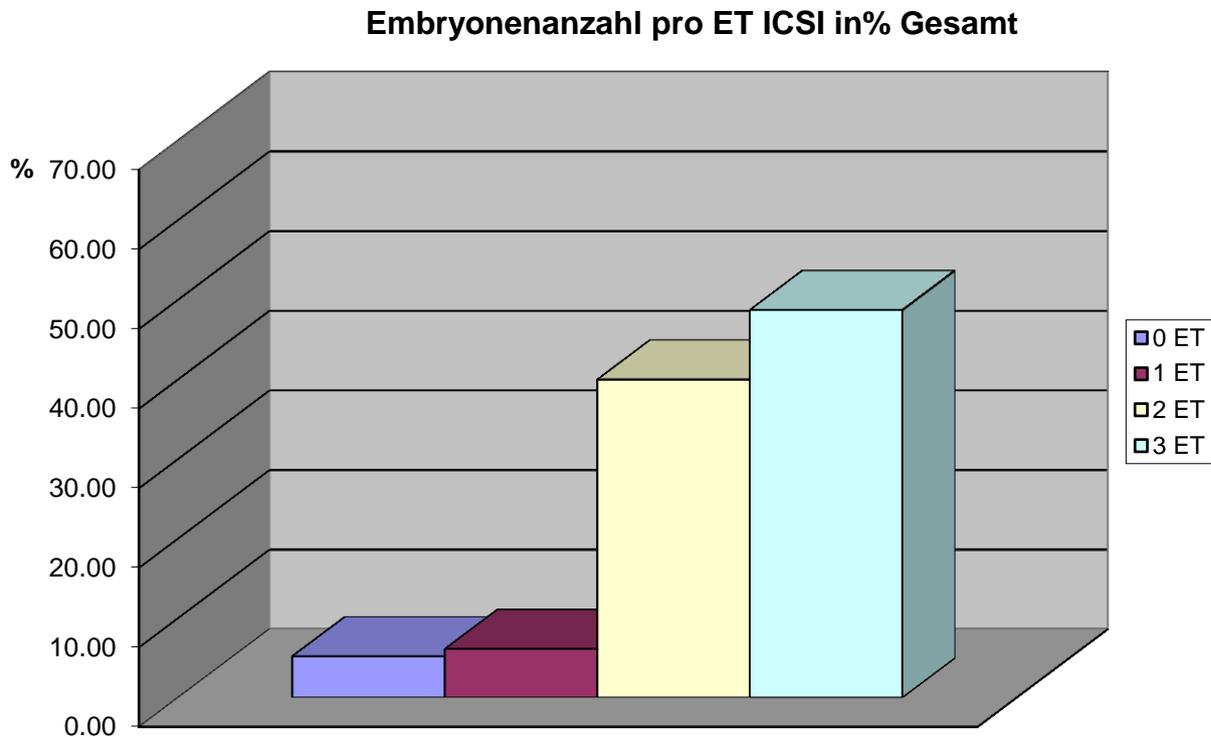


**Embryonenanzahl pro ET ICSI in% 2000**



**Embryonenanzahl pro ET ICSI in% nach Altersgruppen**





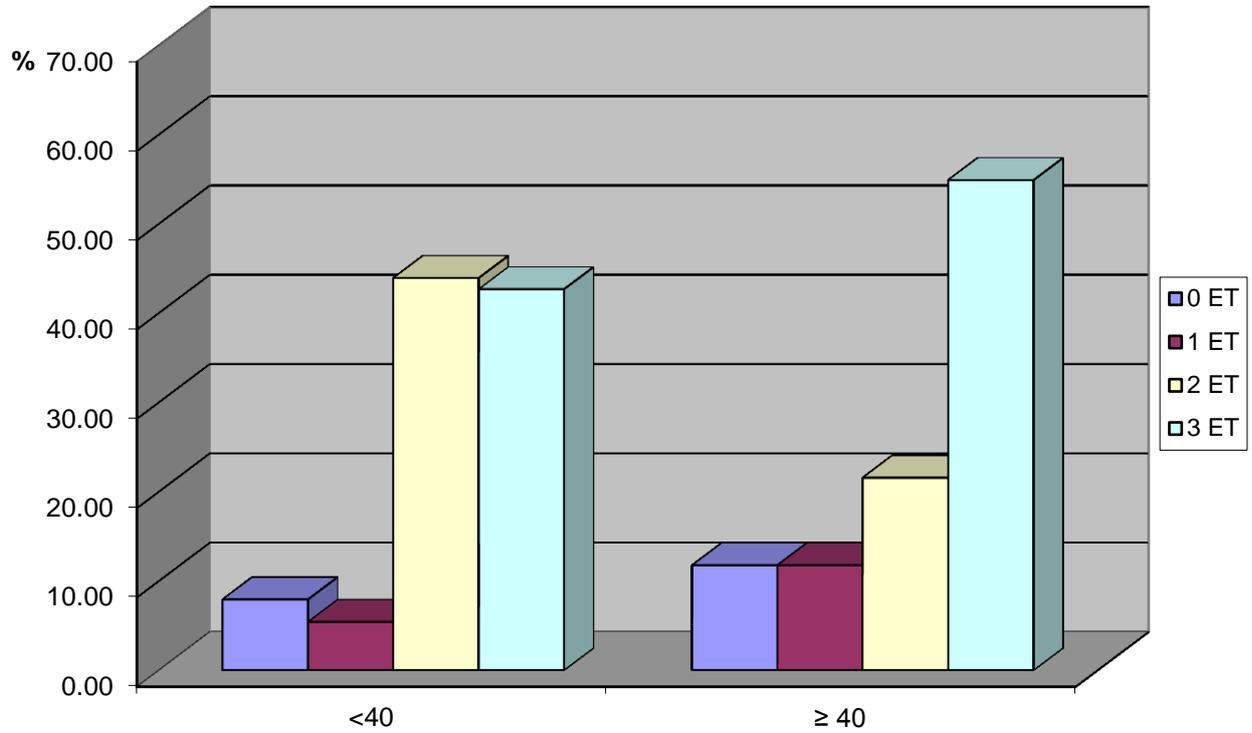
### **Anzahl der transferierten Embryonen pro ET nach der IVF-Methode**

Betrachtet man die Anzahl der transferierten Embryonen pro ET nach der IVF-Methode, wie weiter unten graphisch dargestellt, ergaben sich prozentuale Raten der vier Gruppen (0 bis 3 transferierte Embryonen) zwischen 5,3% (0 Embryonen) und 66,7% (3 Embryonen), wobei bei 80,2% der Behandlungszyklen mindestens zwei Embryonen transferiert wurden.

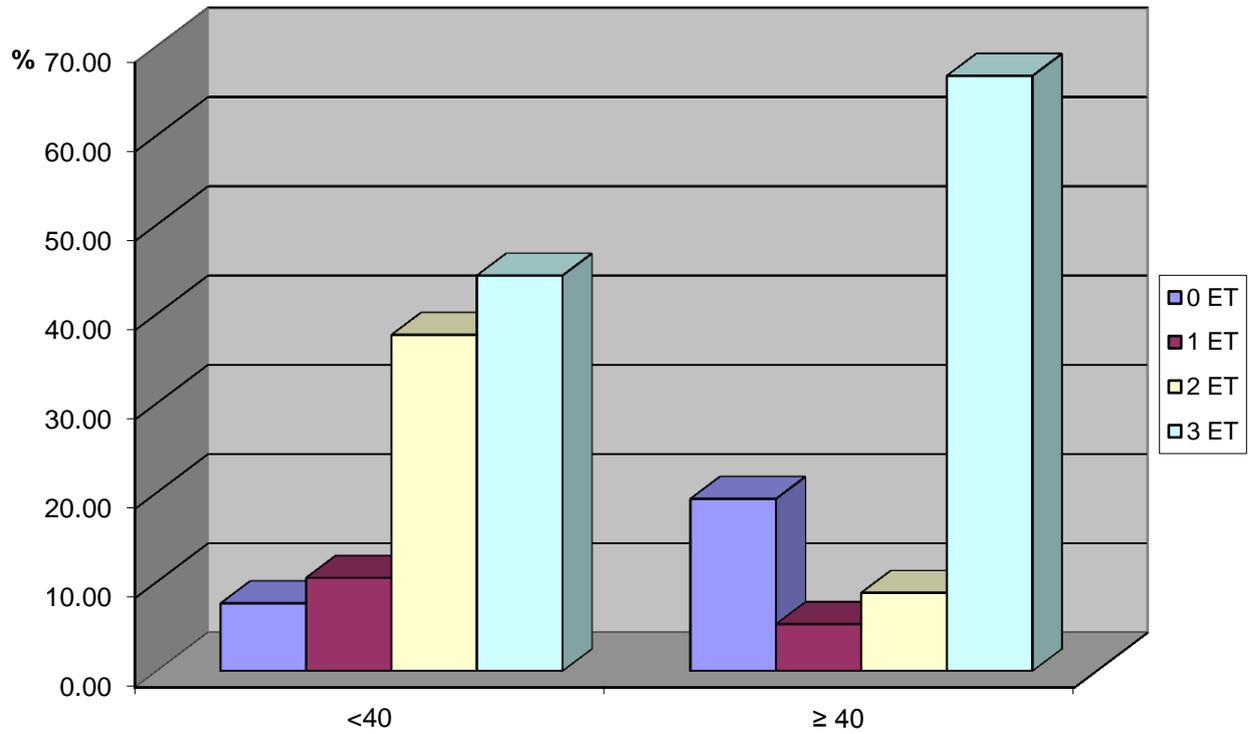
Auch hier zeigte sich bei der Betrachtung der einzelnen Jahre in der Gruppe der Frauen im Alter jünger 40 Jahre eine vergleichbare prozentuale Anzahl zwei oder drei transferierter Embryonen zwischen 38% und 44% und geringe Zahlen in den Gruppen null bzw. einem transferiertem Embryo unter jeweils 14%.

In der Altersgruppe der Frauen 40 Jahre und älter überwog deutlich die Gruppe der drei transferierten Embryonen mit Werten zwischen 55% und 67%, gefolgt von den verbleibenden drei Gruppen transferierter Embryonen mit Werten jeweils unter 20%.

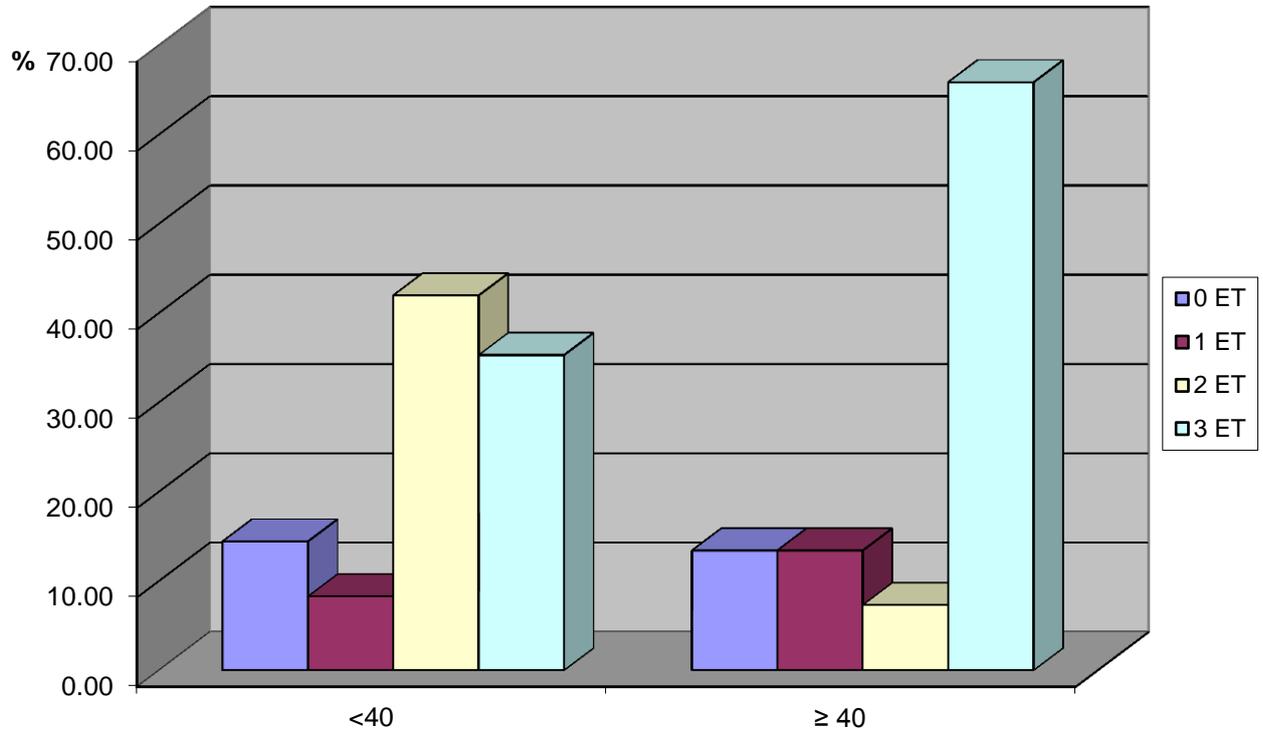
**Embryonenanzahl pro ET IVF in% 1998**



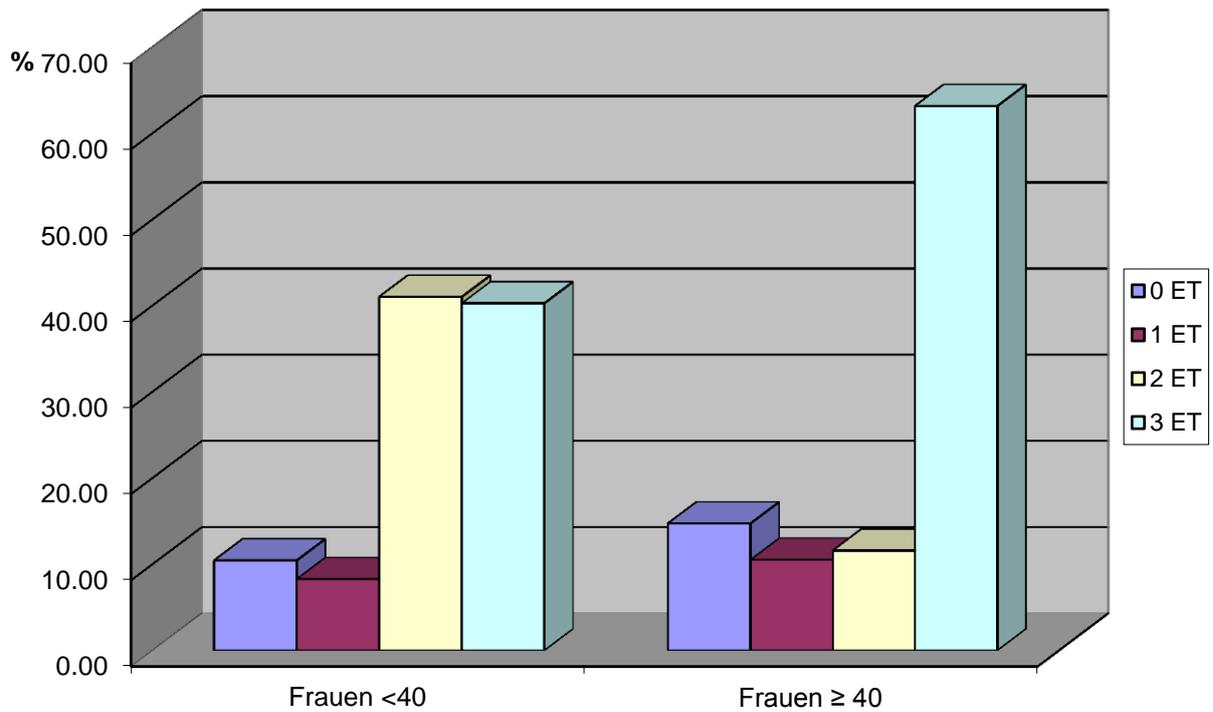
**Embryonenanzahl pro ET IVF in% 1999**

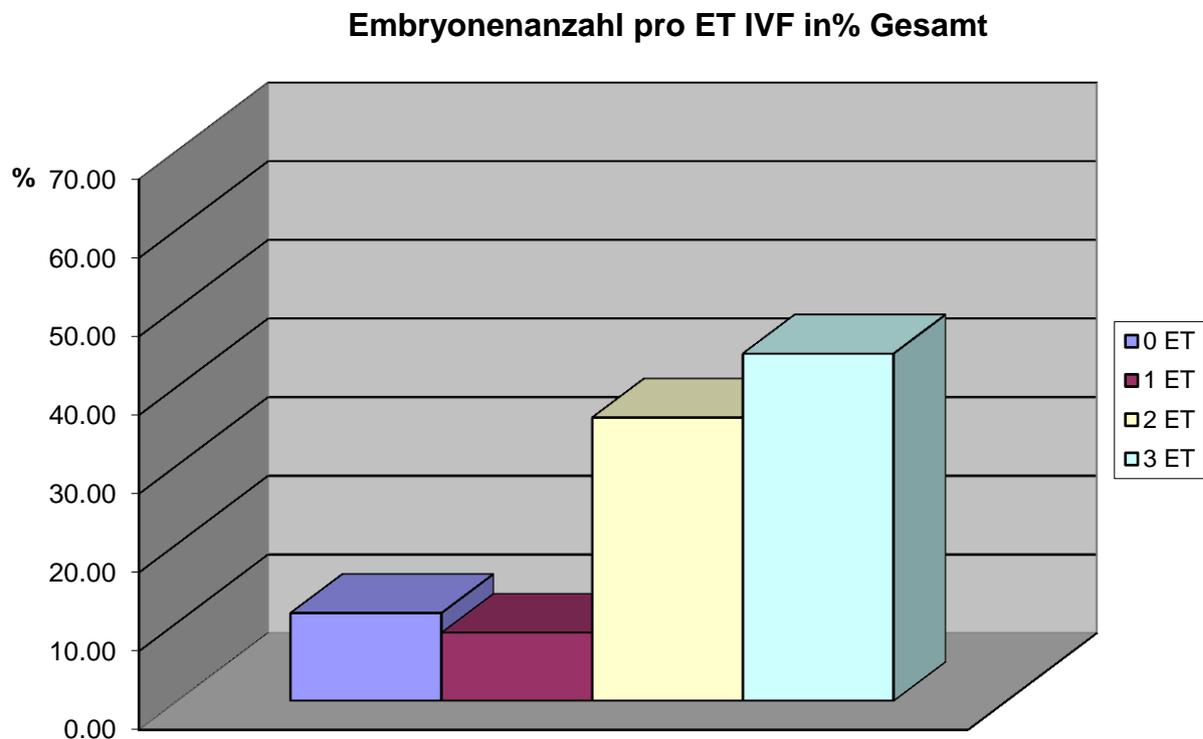


**Embryonenanzahl pro ET IVF in% 2000**



**Embryonenanzahl pro ET IVF in% nach Altersgruppen**





Die statistische Auswertung erfolgte nach dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson.

Die Nullhypothese  $H_0$  verglich die Anzahl transferierter Embryonen pro ET in der Gruppe der Frauen jünger 40 Jahre mit der Anzahl transferierter Embryonen pro ET in der Gruppe der Frauen 40 Jahre und älter.

$H_0$ : Erfolg der Embryonenanzahl <40 Jahre = Erfolg der Embryonenanzahl  $\geq$  40 Jahre

Die statistische Auswertung ergab insgesamt 8 Werte für die Nullhypothese.

Das Signifikanzniveau wurde in allen 8 Gruppen erreicht ( $p < 0,05$ ). Es bestand ein statistischer Unterschied bezüglich der Anzahl der transferierten Embryonen pro ET nach ICSI- bzw. IVF-Methode zwischen den betrachteten Altersgruppen und somit ein relevanter Unterschied zwischen den beiden betrachteten Altersgruppen. Es zeigte sich in der Gruppe der Frauen 40 Jahre und älter eine deutliche Tendenz zum Transferieren mehr Embryonen pro Behandlungszyklus als in der Gruppe der Frauen jünger 40 Jahre.

#### **4.2.6 Geburtliches Outcome**

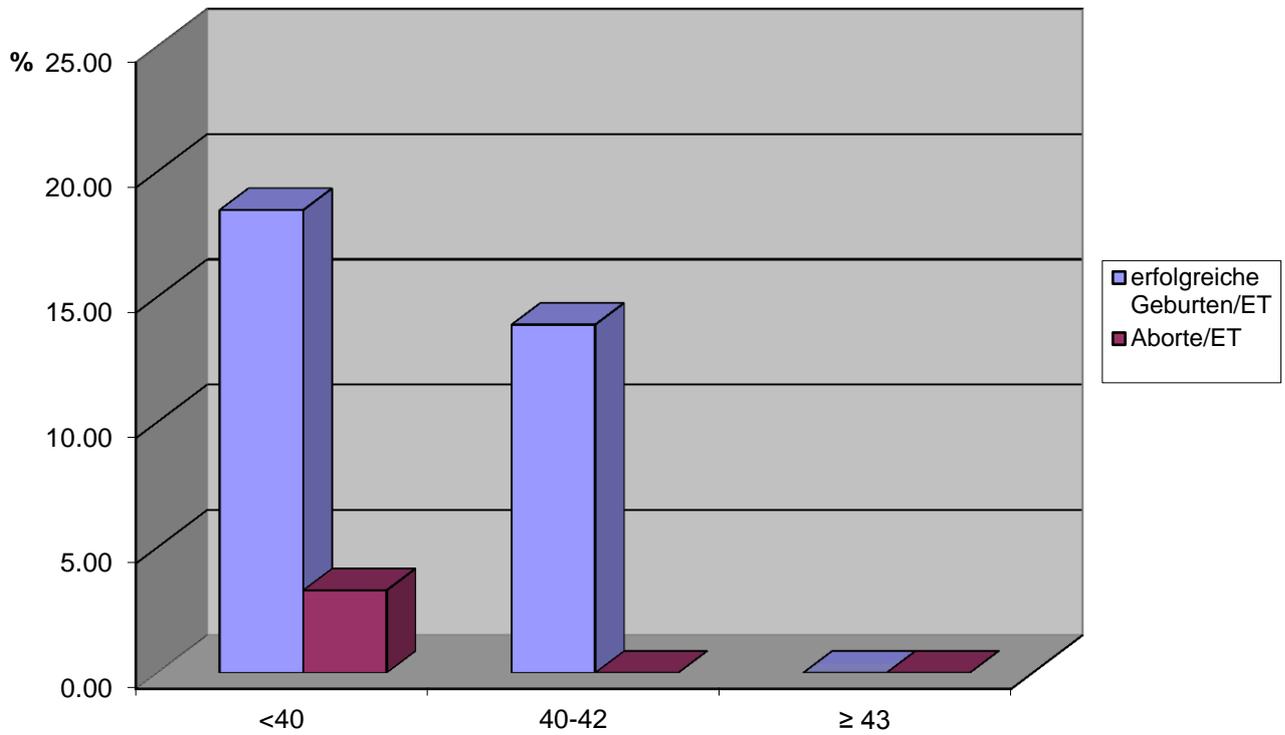
Abschließend wurde die Anzahl der Geburten und Anzahl der Aborte ausgehend von 2318 erfolgreich durchgeführten ETs, respektive daraus erfolgreich eingetretenen 496 Schwangerschaften (nachgewiesene Herzaktivität), ermittelt. Diese wurden bezüglich des Behandlungsverfahrens durch ICSI bzw. IVF entsprechend in die drei Altersgruppen jünger 40 Jahre, 40-42 Jahre und 43 Jahre und älter eingeteilt.

##### **Geburtliches Outcome nach der ICSI-Methode**

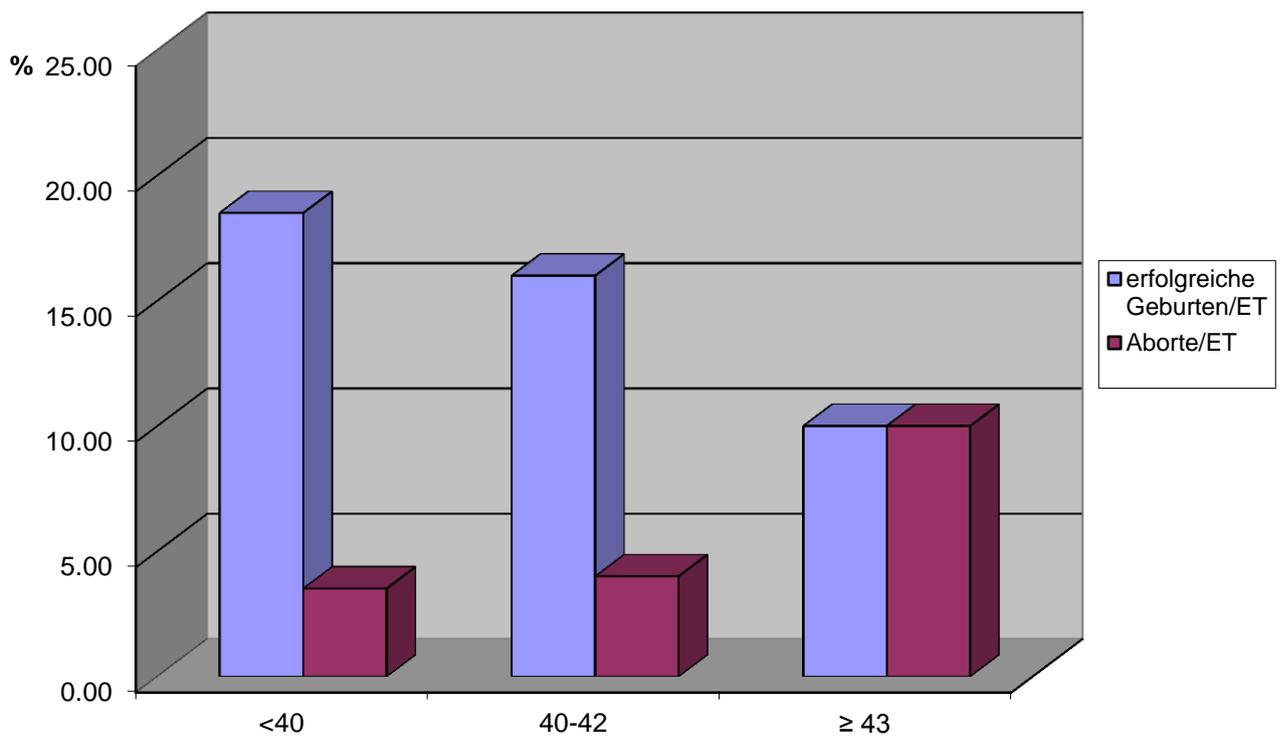
Es zeigten sich in der Gruppe der durch die ICSI-Methode behandelten Frauen, wie weiter unten graphisch dargestellt, 234 Geburten mit einer Anzahl der Geburten pro ET von 17,7% bei einer Verteilung von 0% bis 19,6% in den verschiedenen Altersgruppen. Diese insgesamt 234 Geburten entsprechen einer Geburtenrate von 84% (Geburt pro Schwangerschaft) und beinhalteten 50 Zwillingsgeburten und 2 Drillingsgeburten. Der Anteil der Mehrlingsgeburten betrug somit 22,2% aller Geburten. Es wurden nur 11 Geburten von Frauen im Alter 40 Jahre und älter erfolgreich ausgetragen.

Die Zahl der Aborte lag mit insgesamt 40 Aborten bei 3,0% aller ETs mit einer Abortrate (Abort pro Schwangerschaft) von 14% in der Gruppe der ICSI-Methode. In 3 Schwangerschaften wurden keine Angaben gemacht. In der Gruppe der Frauen 43 Jahre und älter war eine statistische Auswertung nicht möglich, da es sich in allen drei betrachteten Jahren um nur 35 ETs mit jeweils einer daraus resultierenden Geburt und einem Abort handelte.

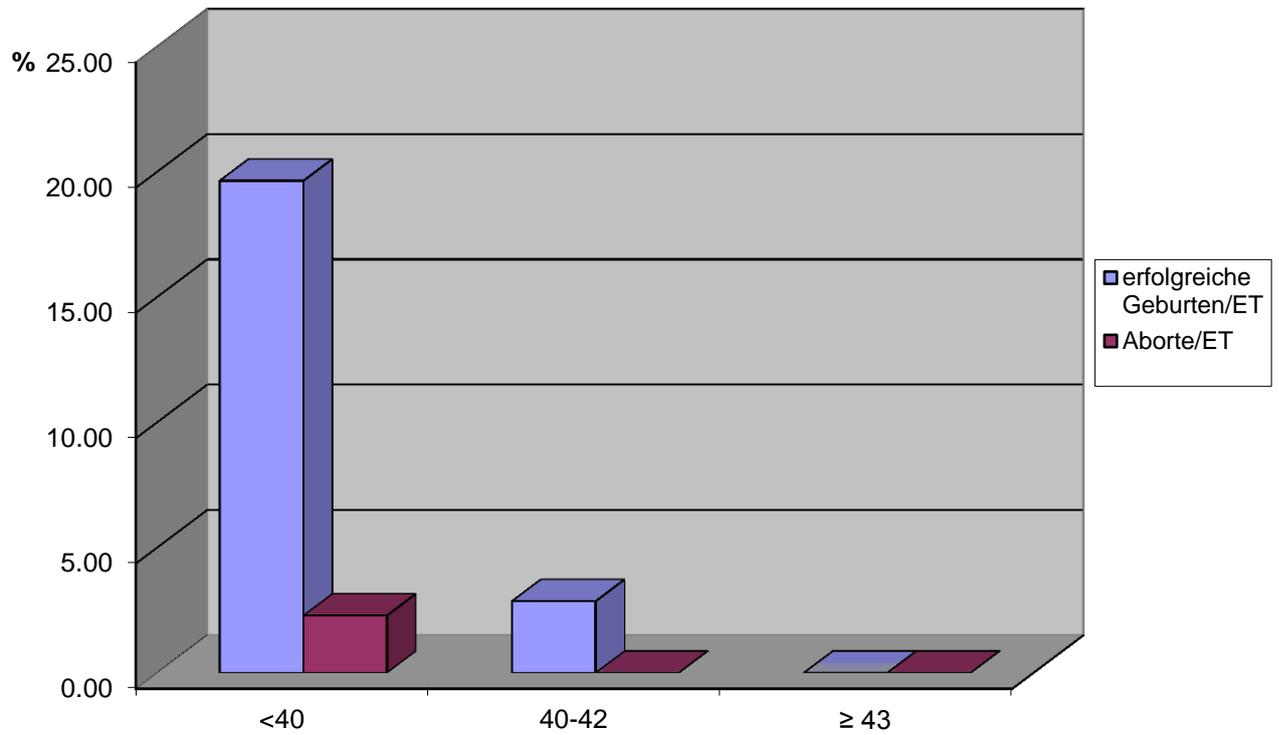
**Geburtliches Outcome pro ET ICSI in% 1998**



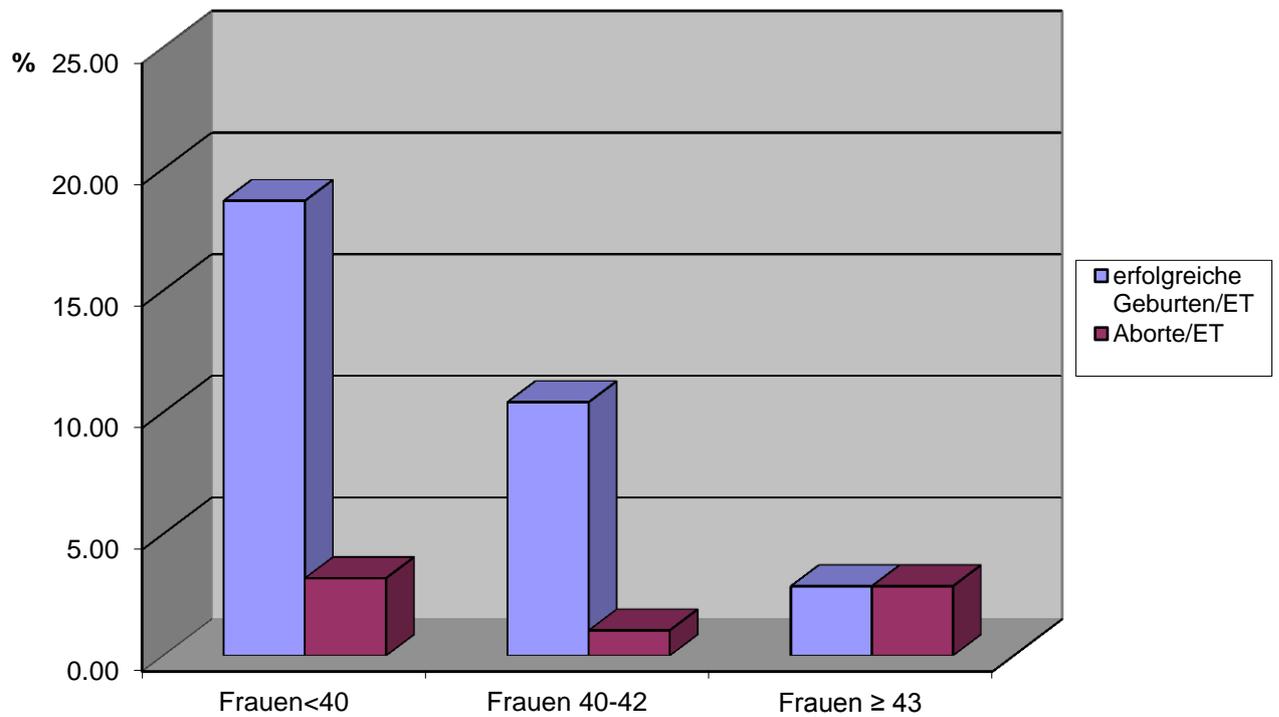
**Geburtliches Outcome pro ET ICSI in% 1999**

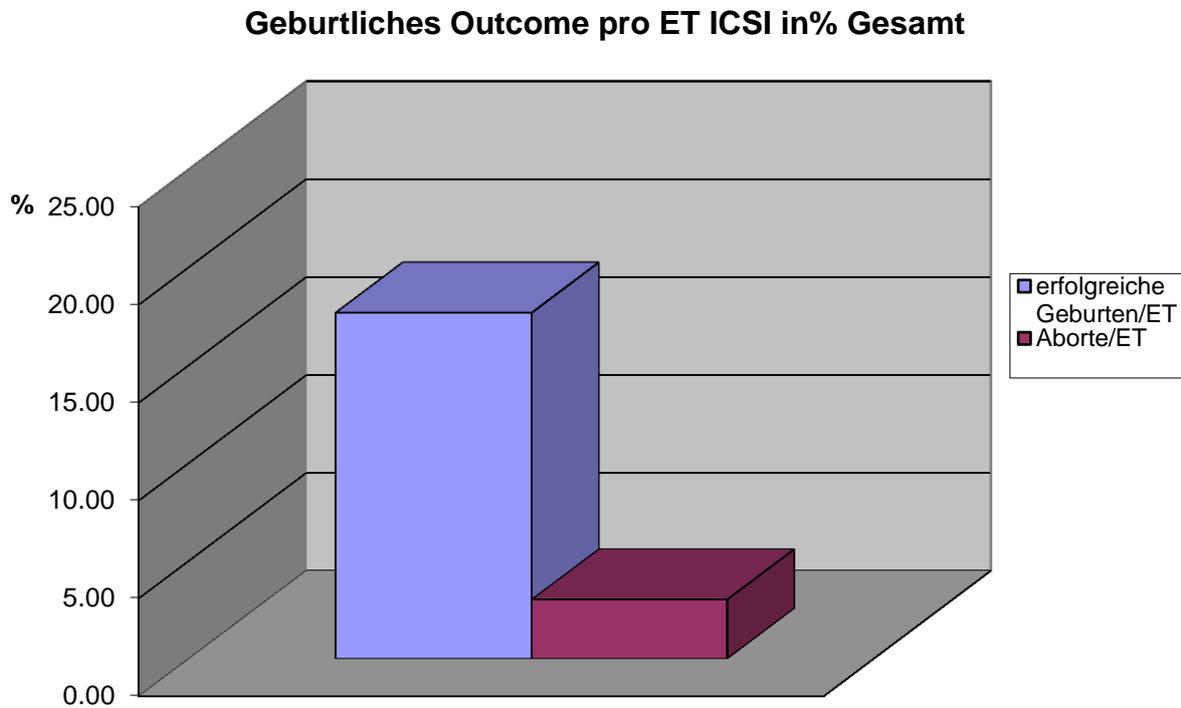


**Geburtliches Outcome pro ET ICSI in% 2000**



**Geburtliches Outcome pro ET ICSI in% nach Altersgruppen**

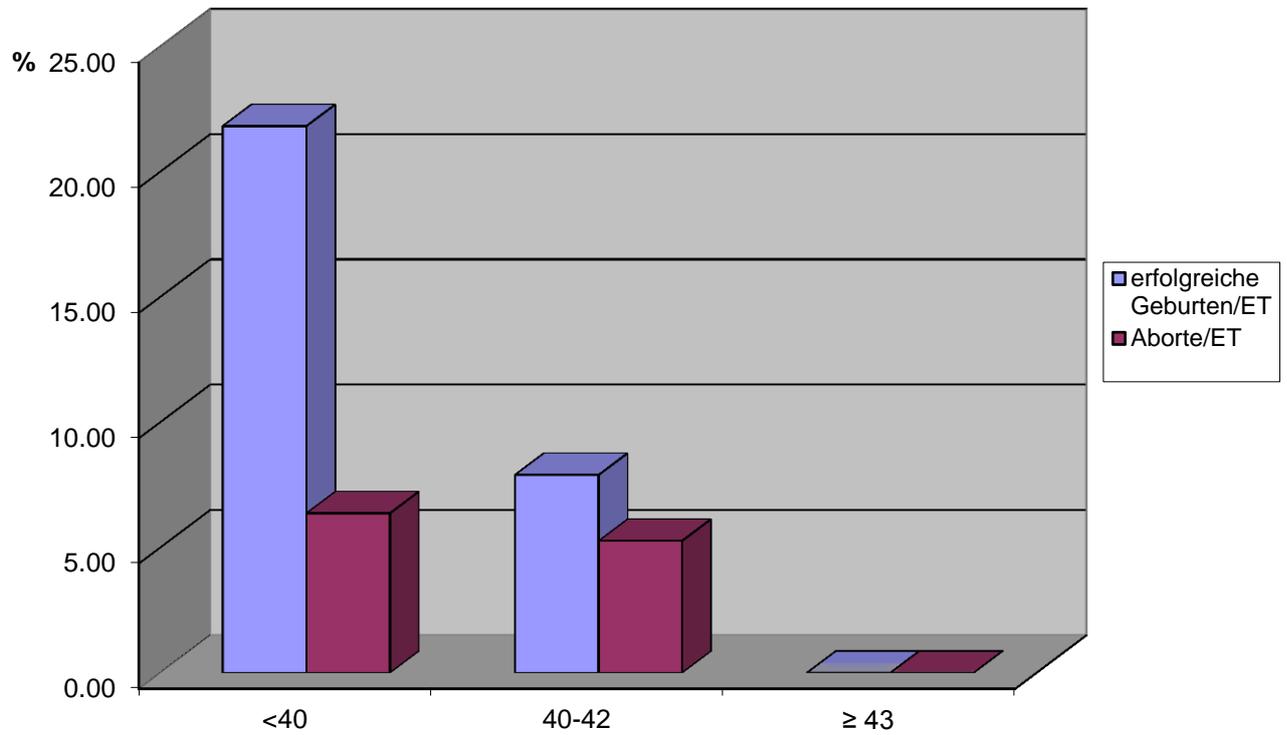
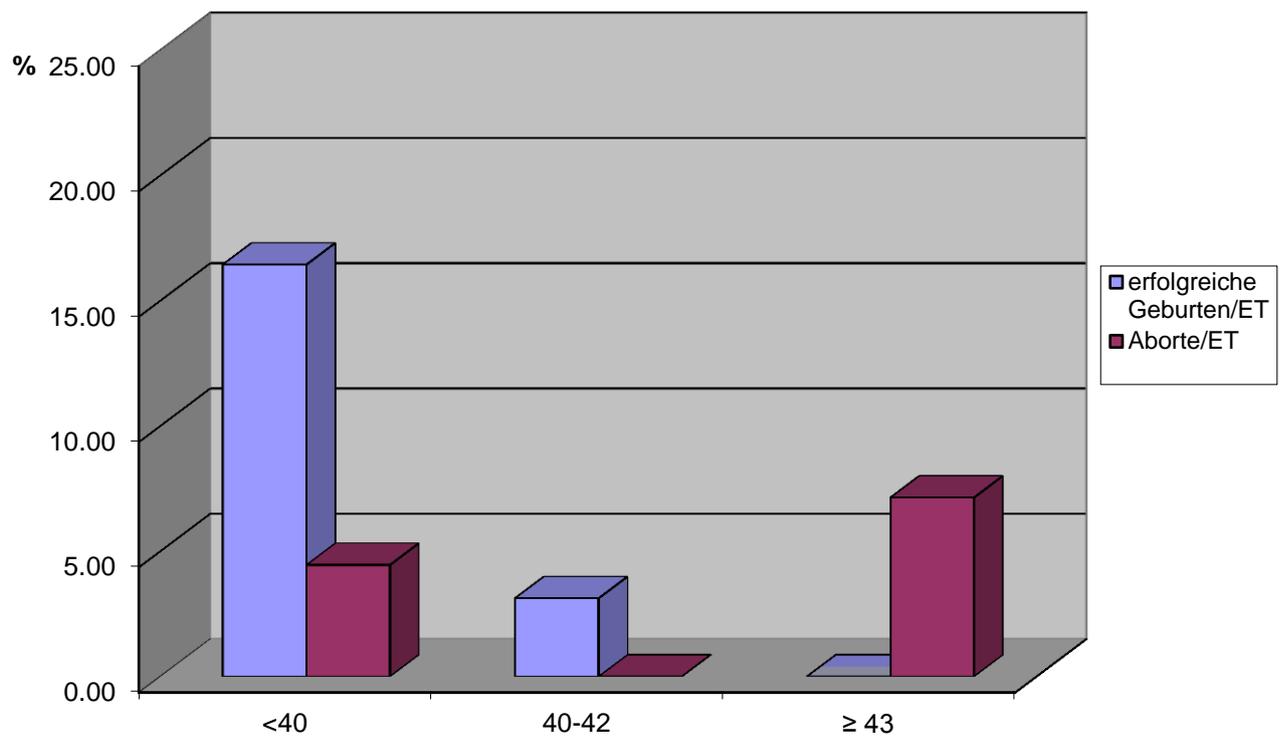




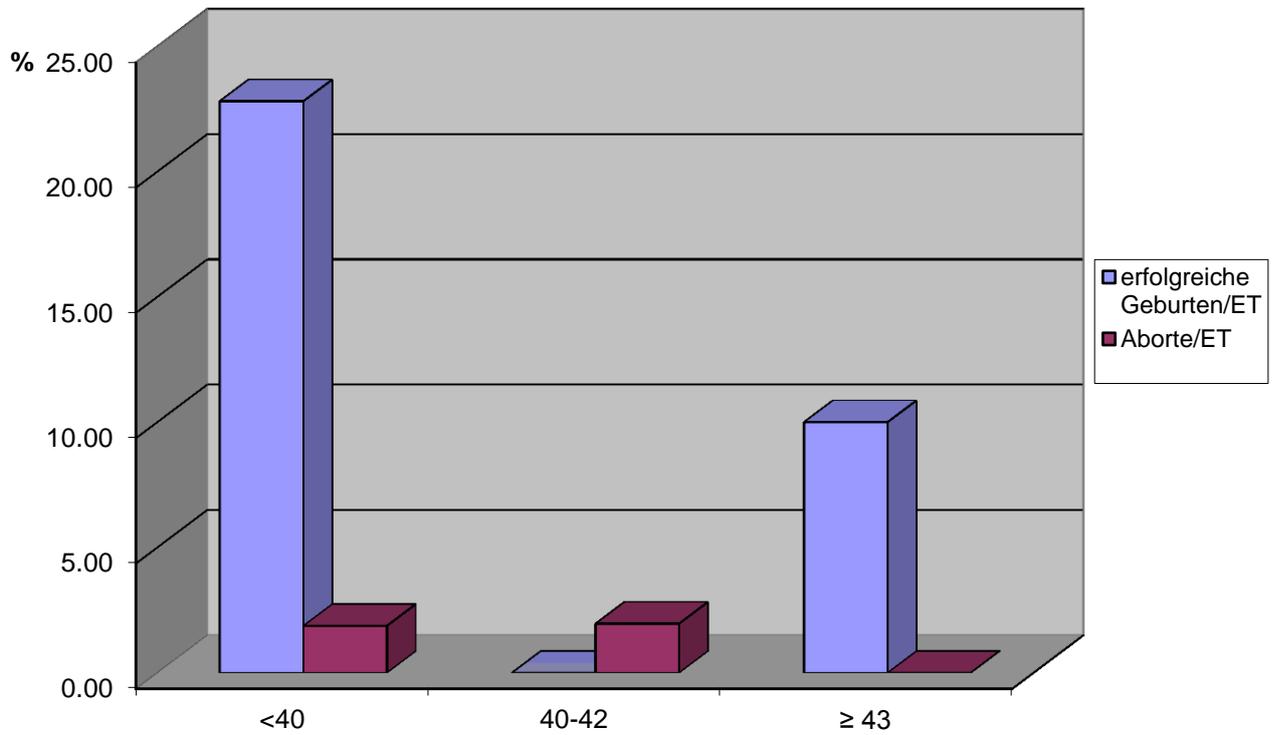
### **Geburtliches Outcome nach der IVF-Methode**

In der Gruppe der durch die IVF-Methode behandelten Frauen ergab sich mit 175 Geburten, wie weiter unten graphisch dargestellt, eine Anzahl der Geburten pro ET von 17,6% bei einer Verteilung von 0% bis 22,8% in den verschiedenen Altersgruppen. Diese insgesamt 175 Geburten entsprachen einer Geburtenrate von 80% (Geburt pro Schwangerschaft) und beinhalteten 45 Zwillingsgeburten und 5 Drillingsgeburten. Der Anteil der Mehrlingsgeburten betrug somit 28,6% aller Geburten. Es wurden nur 6 Geburten von Frauen in der Altersgruppe 40 Jahre und älter erfolgreich ausgetragen.

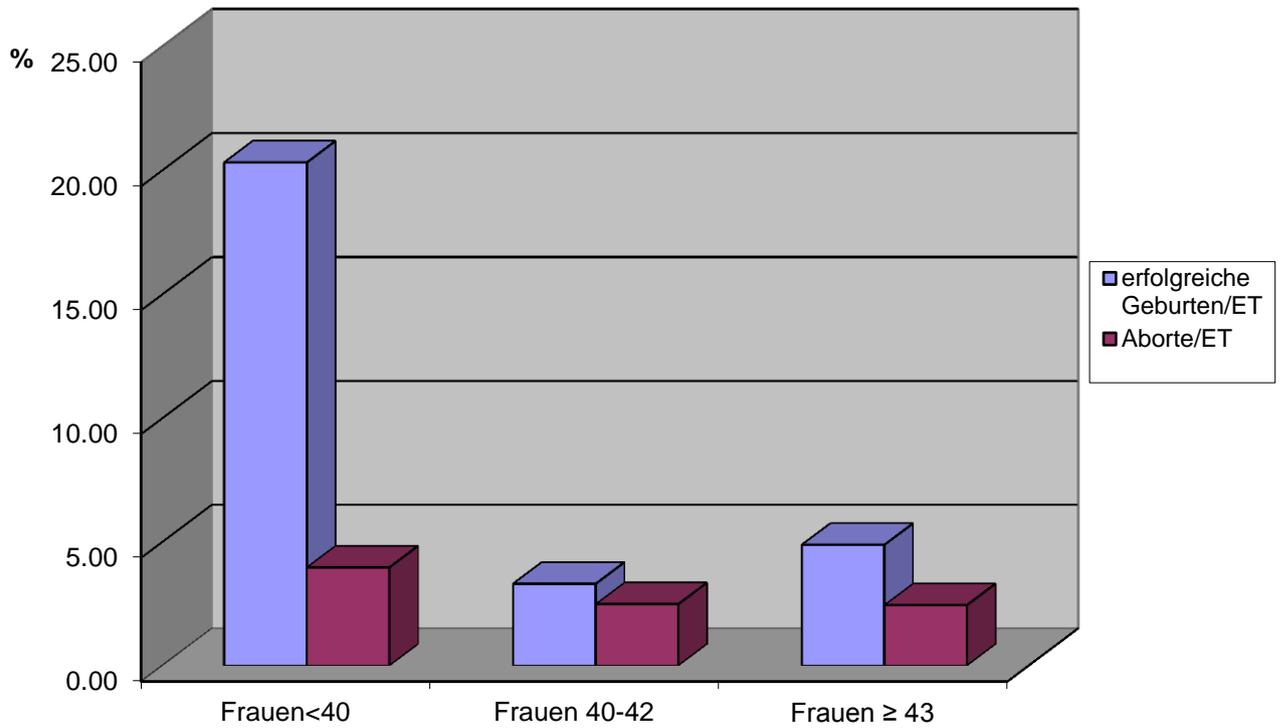
Die Zahl der Aborte lag mit insgesamt 37 Aborten bei 3,7% aller ET`s mit einer Abortrate (Abort pro Schwangerschaft) von 17% in der Gruppe der IVF-Methode. Bei 7 Schwangerschaften wurden keine Angaben gemacht. In der Altersgruppe der Frauen 43 Jahre und älter ist ebenfalls eine statistische Auswertung nicht möglich, da es sich in allen drei betrachteten Jahren um nur 41 ET`s mit zwei daraus resultierenden Geburten und einem Abort handelt.

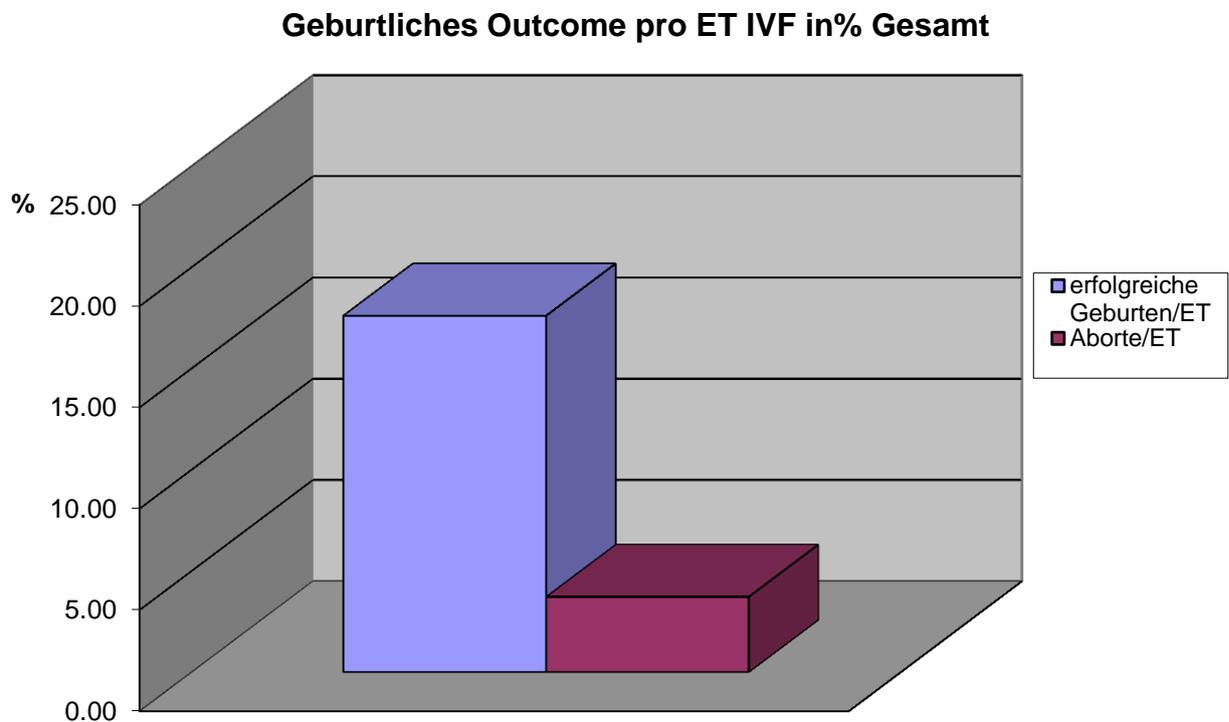
**Geburtliches Outcome pro ET IVF in% 1998****Geburtliches Outcome pro ET IVF in% 1999**

**Geburtliches Outcome pro ET IVF in% 2000**



**Geburtliches Outcome pro ET IVF in% nach Altersgruppen**





Die statistische Auswertung erfolgte nach dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson

Die Nullhypothese  $H_0$  verglich die Geburtenrate pro ET in der Gruppe der Frauen jünger 40 Jahre mit der Geburtenrate pro ET in der Gruppe der Frauen 40 Jahre und älter bezüglich der jeweiligen Behandlungsmethode.

$H_0$ : Geburtenrate  $<40$  Jahre = Geburtenrate  $\geq 40$  Jahre

Die statistische Auswertung ergab insgesamt 6 Werte für die Nullhypothese.

Das Signifikanzniveau wurde in allen 6 Gruppen erreicht ( $p < 0,05$ ). Es ergab sich ein statistischer Unterschied bezüglich der Geburten- bzw. Abortrate zwischen den betrachteten Altersgruppen. Es besteht somit eine Altersabhängigkeit der Frau im Hinblick auf die Geburtenrate. Die Geburtenrate nimmt mit zunehmendem Alter der Frau ab. Dies spiegelt sich kumulativ in der nach ICSI- und IVF-Methode behandelten Frauen in der Altersgruppe 40 Jahre und älter in lediglich 17 Geburten auf 293 durchgeführte ETs wieder.

## **5.Diskussion**

### **5.1 Retrospektive Datenanalyse einer IVF-Klinik 1995 bis 2000**

Unsere Arbeit beschäftigt sich mit der grundsätzlichen Fragestellung, ob der Erfolg in der Kinderwunschbehandlung eine Altersabhängigkeit der Frau aufzeigt und ob es ab einem bestimmten Alter überhaupt noch Sinn macht, eine medizinische Behandlung durchzuführen.

Im ersten Teil dieser Arbeit leiteten wir hieraus die folgenden Hypothesen ab: Es wurden die Dauer des unerfüllten Kinderwunsches, die Altersdifferenz der Frau zu ihrem Lebenspartner und der Anteil der Frauen im Alter 40 Jahre und älter von 4136 Patientinnen retrospektiv betrachtet, um anhand dieser Informationen einen Rückschluss über den Erfolg der Kinderwunschbehandlung ziehen zu können.

Hierbei handelt es sich aber wie eingangs beschrieben um eine retrospektive Datenanalyse aus Kinderwunschkarten, die bei Erstkonsultation des Paares angelegt wurden. Die in aller Regel mit einer gewissen Latenz eingeleitete Kinderwunschbehandlung und der Ausgang dieser Behandlung sind im ersten Teil der Arbeit nicht weiter erfasst worden und werden erst im zweiten Teil der Arbeit durch die systematische Erfassung des IVF-Registers abgebildet.

Die Dauer des unerfüllten Kinderwunsches zeigte sich in der Gruppe der Frauen im Alter jünger 40 Jahre mit durchschnittlich 3,9 Jahren versus in der Gruppe der Frauen im Alter 40 Jahre und älter mit durchschnittlich 5,3 Jahren um ca. eineinhalb Jahre kürzer.

Die statistische Auswertung der einzelnen sechs Gruppen der Kalenderjahre 1995 bis 2000 ergab jedoch ein etwas heterogeneres Bild, wobei lediglich in vier von sechs betrachteten Jahren der länger bestehende Kinderwunsch in der Gruppe der Frauen im Alter 40 Jahre und älter bestätigt werden konnte. Dieses Resultat ließ sich mit der von uns aufgestellten Hypothese in Einklang bringen wenn auch mit Abstrichen.

Die bereits angesprochene Abnahme der Dauer des unerfüllten Kinderwunsches über den betrachteten Zeitraum entsprach insgesamt unseren ursprünglichen Erwartungen.

Die Gründe dieser abweichenden Resultate lassen bereits hier die Limitation unserer Arbeit erkennen. Die in den sechs betrachteten Kalenderjahren erfassten Paare stellen kein normalverteiltes repräsentatives Kollektiv aus der Bevölkerung dar sondern eine „negativ Selektion“, die mit teils unterschiedlichen Maßnahmen zuvor keine Schwangerschaft austragen konnten. Die Paare, die erfolgreich ohne medizinische Unterstützung eine Schwangerschaft austragen konnten, sind gar nicht miterfasst worden. Im Rahmen der fortschreitenden medizinischen Behandlungsmöglichkeiten und der zunehmenden Informationsmöglichkeiten sprach dies für ein zunehmend entschlossenes Vorgehen seitens der kinderlosen Paare, welches bereits 1992 von Léridon als die „Ungeduld zu Gebären“ beschrieben wurde (Léridon, 1992).

Ein direkter Vergleich unserer Resultate mit denen anderer Studien oder dem deutschen IVF-Register (DIR) ist hier nicht gelungen, da in diesen die Dauer des unerfüllten Kinderwunsches nicht im Hinblick auf die verschiedenen Altersgruppen differenziert dargestellt werden. Zieht man die Daten aus dem DIR 2000 vergleichend hinzu, finden sich übereinstimmende Resultate bei ca. 2/3 aller erfassten Frauen bei Erstkonsultation mit einer durchschnittlich unerwünschten Kinderlosigkeit ebenfalls von 2 bis 5 Jahren (DIR, 2000).

Im Gegensatz zur öffentlichen Wahrnehmung kam es in den 80er und 90er Jahren nicht zu einer Zunahme der Unfruchtbarkeit innerhalb der einzelnen Altersgruppen, welches in einer Untersuchung in den USA über einen Zeitraum von 1982 bis 2002 bestätigt wurde (Stephen & Chandra, 2006). Wie in der Einleitung bereits erwähnt kam es aber zu einer deutlichen Abnahme der Geburtenrate auf Grund vom Verschieben des Kinderwunsches in einen späteren Lebensabschnitt mit damit sinkender Konzeptionsfähigkeit oder auch als bewusst betroffene Entscheidung gegen eigene Kinder.

Die zweite postulierte Hypothese, mit zunehmendem Alter der Frau nimmt das Alter des Lebenspartners ab, ergab in der Gruppe der Frauen im Alter jünger 40 Jahre ein im Durchschnitt ca. 3 Jahre jüngeres Lebensalter als ihre entsprechenden Lebenspartner. In der Gruppe der Frauen im Alter 40 Jahre und älter waren die Lebenspartner im Durchschnitt etwa gleichaltrig.

Es ergab sich also zwischen den beiden betrachteten Altersgruppen der Frauen ein Altersunterschied der Lebenspartner um durchschnittlich ca. 3 Jahre, lediglich im Jahr 1995 konnte dieser Unterschied nicht bestätigt werden. Wir konnten somit unsere anfänglich aufgestellte Hypothese bestätigen. Es handelte sich um tendenziell jüngere Lebenspartner in der Gruppe der Frauen im Alter 40 Jahre und älter.

Auch hier ist ein direkter Vergleich mit anderen erhobenen Daten, z.B. aus dem DIR, nicht möglich, da diese erneut keine Unterteilung ihrer Daten in die unterschiedlichen Altersgruppen vorgenommen haben. Jedoch zeigt sich in der retrospektiven Analyse des DIR 2014 über die letzten 15 Jahre eine Zunahme des Alters sowohl der Frau als auch des Mannes bei Behandlungsbeginn, welches parallel verläuft und somit eine konstante Altersdifferenz der Frau zu ihrem Lebenspartner aufzeigt (DIR, 2014).

Die Frage bezüglich einer neuen Partnerschaft konnten wir auf Grund unzureichend dokumentierter Anamnesebögen in den Kinderwunschakten leider nicht beantworten.

Für unsere Resultate gibt es verschiedene Erklärungsmöglichkeiten. Zum einen könnten sich Frauen mit länger bestehendem Kinderwunsch bewusst oder auch unbewusst jüngere Lebenspartner suchen, um die mögliche Konzeptionswahrscheinlichkeit sowohl durch die bessere physische und psychische Belastbarkeit im Rahmen der Kinderwunschbehandlung als auch seitens der besseren Spermatozoenqualität jüngerer Männer zu gewährleisten. Auch hier spricht man von einer Selektion der Paare in der Kinderwunschsprechstunde. Spandorfer et al. berichtete bei Männern mit zunehmendem Lebensalter von einer signifikant linearen Abnahme des Ejakulatvolumens jedoch ohne Veränderung in der Konzentration, Beweglichkeit oder Morphologie der Spermatozoen (Spandorfer et al., 1998). Die Abnahme des Ejakulatvolumens wurde jedoch von anderen Autoren auf eine zeitlich uneinheitliche Einhaltung der Karenzzeit zurückgeführt.

In einer weiteren Studie wurde vom Scheitelpunkt der männlichen Fertilität jenseits des 40. Lebensjahres berichtet (de La Rochebrochard et al., 2006). Dies wurde einerseits auf eine biologische Veränderung der männlichen Geschlechtsorgane zurückgeführt. Es kommt zu einer Abnahme der Leydig'schen Zellen und einer Anreicherung von Lipofuscin, welches als Alterspigment in diesen Zellen angesehen wird. Ferner kommt es zu einer exponentiellen Abnahme des Testosteronspiegels mit zunehmendem Alter des Mannes (Harman et al., 2001).

Andererseits wurde von einer Abnahme der sexuellen Aktivität jenseits des 40. Lebensjahres berichtet.

Des Weiteren wäre es aber auch möglich, dass erst die jüngeren Lebenspartner bei den Frauen in der Gruppe im Alter 40 Jahre und älter den Kinderwunsch motivierten, und somit eine erneute Selektion der Paare in der Kinderwunschsprechstunde begründen könnte. Die tendenziell jüngeren Männer hatten ihre Familienplanung möglicherweise noch nicht abgeschlossen, und die Frau versuchte in dieser neuen Partnerschaft den Wunsch des Mannes nach einer gemeinsamen Familie zu erfüllen. Häufig wird ein gemeinsames Kind als ein wichtiger Stabilitätsfaktor für die bestehende Partnerschaft angesehen.

Die dritte postulierte Hypothese, der Anteil der Frauen im Alter 40 Jahre und älter nimmt im untersuchten Zeitraum zu, ging auf die Überlegung zurück, dass im Rahmen der in der Einleitung angesprochenen gesellschaftlichen Veränderungen der Kinderwunsch in ein zunehmend fortgeschrittenes Lebensalter verschoben wurde.

In unserer Studie nahm der Anteil der Frauen im Alter 40 Jahre und älter statistisch nicht signifikant zu. Die Hypothese ließ sich somit statistisch nicht bestätigen.

Auch hier haben wir kein repräsentatives Kollektiv aus der Gesamtheit einer Bevölkerungsgruppe erfasst, sondern nur eine Gruppe derer, die die Eigeninitiative ergriffen haben und in unserer Sprechstunde vorstellig wurden, selektiert.

Aber wie stand es um die Erfolgsaussichten in der Gruppe der Frauen im Alter 40 Jahre und älter? Waren sich diese Paare der Problematik ihrer individuellen Sterilität auf Grund einer guten objektiven Aufklärung seitens der im Vorfeld tätig gewordenen Ärztinnen und Ärzte bewusst und suchten dadurch weniger die Kinderwunschsprechstunde auf?

Hierbei würde es sich in unserem untersuchten Kollektiv um einen systematischen Fehler handeln, welcher in der Statistik einer Verfälschung, auch Bias genannt, entspricht.

Oder nahmen diese Paare im fortgeschrittenen Lebensalter vielleicht vermehrt ohne unsere Kenntnisnahme professionelle Hilfe außerhalb Deutschlands in Anspruch, um die strengen gesetzlichen Bestimmungen der Kinderwunschbehandlung in Deutschland zu umgehen, z.B. im Rahmen einer hier verbotenen Fremdeizellspende?

Auch hierbei würde es sich ebenfalls um einen Bias in der Studie handeln.

Vergleichen wir auch hier unser betrachtetes Kollektiv mit einem mittleren Anteil der Frauen im Alter 40 Jahre und älter von ca. 12% mit den deutschlandweiten Daten aus dem Jahr 2000 des deutschen IVF-Registers, die bei insgesamt 44697 plausibel dokumentierten Behandlungszyklen den Anteil der Frauen im Alter 40 Jahre und älter bei 11% aufzeigen, muss in unserer Arbeit von einer guten Datenqualität mit vergleichbaren Limitationen ausgegangen werden (DIR, 2000).

Zusammenfassend können die demographischen Veränderungen der Fertilität und die individuelle Fertilität der Frau durch die verschiedenen von uns eingangs formulierten Hypothesen anhand der statistischen Methoden weitestgehend reproduzierbar, jedoch mit Limitationen, abgebildet werden. Eine individuelle Einschätzung der möglichen Erfolgchancen in Abhängigkeit vom Alter der Frau in der Kinderwunschbehandlung den Rat suchender Paare ist im ersten Teil dieser Arbeit somit bedingt möglich.

Diese Fülle von Erklärungsansätzen stellt eine interessante Grundlage für weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet dar, ohne den Anspruch einer Vollständigkeit zu erheben.

## **5.2 Systematische Erfassung des IVF-Registers 1998 bis 2000**

Auch im zweiten Teil dieser Arbeit wollten wir den Erfolg in der Kinderwunschbehandlung im Hinblick einer möglichen Altersabhängigkeit der Frau beurteilen und der Frage, ob es ab einem bestimmten Alter überhaupt noch Sinn macht, eine medizinische Behandlung durchzuführen, nachgehen.

Wir haben dafür über das Klinikinterne IVF-Register bei 1472 Paaren mit insgesamt 2582 Behandlungszyklen die Stimulationsart unter Berücksichtigung der verwendeten Medikamente, die Anzahl der punktierten Eizellen, die Fertilisationsrate, die Transfer- und Schwangerschaftsrate, die Anzahl der transferierten Embryonen je Behandlungszyklus (maximal drei) und die Geburten- und Abortrate ausgewertet.

Die Hypothese, dass die zur Stimulationsbehandlung verwendeten Medikamente in Abhängigkeit zum Alter der Frau ausgewählt wurden, konnte nicht bestätigt werden, bis auf im Jahr 2000 der mit rFSH stimulierten Frauen

Vergleichen wir unsere Resultate mit den Daten des DIR aus dem Jahr 2014 lässt sich die Altersabhängigkeit nicht beurteilen, da die Altersgruppen nicht separat ausgewiesen wurde (DIR, 2014).

Auch hier sind statistische Fehler einer „negativ Selektion“ der Paare mit nicht repräsentativem Patientenkollektiv eine Erklärungsmöglichkeit. Erwartungsgemäß lagen die erzielten Stimulationserfolge in der Gruppe der Frauen im Alter jünger 40 Jahre höher als in der Altersgruppe 40-42 Jahre und in der Altersgruppe 43 Jahre und älter.

Um die Wirksamkeit der verwendeten Medikamente genauer beurteilen zu können, erfolgte eine zusätzlich Unterteilung in drei weiterführende Fragestellungen, nämlich die Beurteilung des Quotienten aus Fruchthöhle pro Punktion, Fruchthöhle pro ET und Herzaktivität pro ET. Hierbei gilt zu beachten, dass die zweite Fragestellung, Fruchthöhle pro ET prozentual etwas besserer Behandlungserfolge als die erste Fragestellung, Fruchthöhle pro Punktion ergab, obwohl diese notwendiger weise erst daraus hervorging. Durch den Ausschluß der nicht erfolgreich fertilisierten Eizellen nach Punktion im weiteren Verlauf der Betrachtung veränderte sich der Bezug auf eine verringerte Gesamtzahl und brachte somit ein prozentual besseres Ergebnis hervor. Dies wird als eine „positive Selektion“ der Paare in der statistischen Analyse bezeichnet und stellt somit eine weitere Verzerrung der Ergebnisse dar.

Die Betrachtung der einzelnen Grafiken zeigte häufig in der Altersgruppe der Frauen im Alter 40 Jahre und älter eine erhebliche Schwankungsbreite, die auf den ersten Blick sehr auffällig waren, in absoluten Zahlen betrachtet auf Grund sehr geringer Patientenzahlen jedoch keine statistische Relevanz hatten.

In unsere Studie wurde über die Hälfte aller durchgeführten kontrollierten ovariellen Überstimulationsbehandlungen mit HMG durchgeführt. Es zeigte sich, dass der Erfolg der Stimulationsbehandlung mit uFSH statistisch nicht signifikant unter dem Erfolg der beiden anderen durchgeführten Stimulationsprotokolle mit HMG bzw. rFSH lag. Hier ist die Studienlage sehr heterogen. Die Überlegenheit der Follikelstimulation mit rFSH gegenüber uFSH wurde in diversen Studien postuliert, z.B. durch Out et al. (Out et al., 1995).

Ng et al. kam zu der gegenteiligen Erkenntnis, dass es keinen Unterschied zwischen Implantations- und Schwangerschaftsraten in Folge der Stimulationsbehandlung mit rFSH oder mit HMG gab (Ng et al., 2001).

Es sollen aber auch Patientinnen mit einem geringeren Ansprechen auf eine Stimulationsbehandlung besonders von der Anwendung von rFSH profitieren (Raga et al., 1999).

Hier zeigt sich seit dem Abschluss unserer Datenerhebung aus dem Jahr 2000 in der heute zunehmenden Verwendung von rFSH eine bestätigte Überlegenheit. Im deutschen IVF-Register aus dem Jahr 2014 konnte der überproportionale Einsatz von rFSH aufgezeigt werden (DIR, 2014).

Unterschiedliche Ansichten bestehen bezüglich der zusätzlichen Anwendung von rekombinantem Luteinisierendem Hormon LH in Stimulationsprotokollen bei normogonadotropen Patientinnen (Shoham, 2002).

In der Stimulationsbehandlung von hypogonadotropen hypogonadischen Patientinnen führte jedoch die zusätzliche Behandlung mit einem rekombinanten humanen Luteinisierendem Hormon LH zu einem beschleunigten Follikelwachstum und erhöhten Östrogenspiegeln im Blut, und die Chance einer erfolgreichen Stimulationsbehandlung stieg an (European Recombinant Human LH Study Group, 1998).

Im Rahmen des langen Protokolls wurde in unserer Studie in 2430 Behandlungszyklen eine Downregulation des Hypothalamus durch die GnRH-Agonisten Triptorelin, Leuprorelin, Nafarelin oder Goserelin durchgeführt. Das lange Protokoll führt zu einem temporären vollständigen hypogonadotropen Hypogonadismus im Gegensatz zum kurzen bzw. ultrakurzen Protokoll, welches durch die agonistische Wirkung der Gonadotropine durch den initialen „Flare-up“ der Hormone zu einer vermehrten Follikelrekrutierung und Follikelstimulation führt.

In diversen Studien konnte die Überlegenheit des langen Protokolls bezüglich der Anzahl der punktierten Eizellen und der erreichten Schwangerschaftsraten aufgezeigt werden (Tavmergen et al., 2002).

In insgesamt 100 Behandlungszyklen wurden die GnRH-Antagonisten Cetrorelix und Ganirelix zur Downregulation eingesetzt, konnten jedoch auf Grund dieser nur geringen Fallzahl nicht als eigenständige Gruppe weiter ausgewertet werden.

In der Literatur wurde über den zeitlichen Verlauf unserer Arbeit zunehmend die Möglichkeit der Stimulationsbehandlung mit einem GnRH-Antagonisten als eine effiziente Alternative zu den in den 90er Jahren etablierten GnRH-Agonisten beschrieben. Es kommt zu einer sehr effektiven und leicht zu steuernden Downregulation ohne initialem „Flare-up“ der Hypophysenhormone. Obwohl die Patientinnen unter GnRH-Antagonisten eine geringere Zahl von Oozyten und Embryonen hervorbrachten, waren die prozentualen Ergebnisse bezüglich reifer Oozyten und der Fertilisationsrate unter beiden Suppressionsregimen mit den Resultaten anderer Studien vergleichbar (Fluker et al., 2001).

Ferner gilt es als wahrscheinlich, dass multifollikuläre Ovarien und das ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS) bei den GnRH-Antagonisten seltener als bei den GnRH-Agonisten auftreten.

Gesteigerte Schwangerschaftsraten wurden bei „Low-Responder“ Patientinnen, die ein geringes Ansprechverhalten auf eine kontrollierte ovarielle Überstimulationsbehandlung zeigten, mit einem GnRH-Antagonisten erreicht (Craft et al., 1999).

In einer Metaanalyse, in der acht randomisiert kontrollierte Studien mit über 1000 Follikelpunktionen berücksichtigt wurden, konnte eine zunehmende Überlegenheit der GnRH-Antagonisten aufgezeigt werden (Bodri et al., 2011)

Die aktuelle Entwicklung bestätigt seit dem Abschluss unserer Datenerhebung aus dem Jahr 2000 eine Abkehr von den GnRH-Agonisten hin zu den GnRH-Antagonisten. Im deutschen IVF-Register aus dem Jahr 2014 konnte der überwiegende Einsatz von GnRH-Antagonisten aufgezeigt werden (DIR, 2014).

Die Ovulation der reifen Follikel wurde in unserer Studie durch Humanes Choriongonadotropin HCG ausgelöst. In der Literatur wurde ein Zusammenhang zwischen praeovulatorisch hohen Östradiolspiegeln und dem triggernden Effekt des HCG in der Entstehung des ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS) beschrieben (Aboulghar, 2003).

Da es bis heute keine zufrieden stellende Therapie des OHSS gibt, ist dessen Vermeidung anzustreben. Dies erreicht man, falls erforderlich, durch Pausieren der Gonadotropingabe unter Beibehaltung der Hypothalamusblockade durch Verschieben der HCG Injektion um bis zu maximal 4 Tage, bis der Östradiolwert im Blut wieder unter einen Wert von 4000 pg/ml abgesunken ist (Delvigne & Rozenberg, 2001). Diesen Vorgang der Verzögerung der Ovulation mit Erhalt der stimulierten Follikel bezeichnet man als „Coasting“.

Als weitere Möglichkeit der Ovulationsauslösung wurde in einer Studie die einmalige Gabe von rekombinantem humanem Luteinisierendem Hormon LH beschrieben (European Recombinant Human LH Study Group, 2001). Es zeigten sich weniger OHSS bei vergleichbarer Anzahl punktierter Follikel und hoher Schwangerschaftsraten. Es ergab sich eine Überlegenheit gegenüber der etablierten Verwendung von HCG.

Ein weiterer Diskussionspunkt liegt in der Frage, ob es einen kausalen Zusammenhang zwischen den im Rahmen der Sterilitätsbehandlung verwendeten Hormonen und einem möglichen Anstieg des Risikos für Ovarialtumore gibt. Es scheint, dass die Sterilität als solches bereits einen unabhängigen Risikofaktor darstellt (Bristow & Karlan, 1996) und die Studienresultate bereits durch eine Selektion im Vorfeld negativ beeinflusst werden. Es gibt jedoch Hinweise auf einen möglichen tumorinduzierenden Effekt der hormonellen Stimulation (van Leeuwen et al., 2011).

Die statistische Auswertung der Anzahl punktierter Eizellen zeigte in unserer Studie keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zum Alter der Frau bis auf in der Gruppe der 0-5 punktierten Eizellen im Jahr 1998. Dies zu erklären bedarf es der Betrachtung der Verteilung der Patientinnen auf die einzelnen Gruppen der Eizellen und die Altersgruppen.

Tendenziell nahm mit zunehmendem Alter der Patientinnen die Anzahl der gewonnenen und somit für einen späteren Transfer zur Verfügung stehenden Eizellen ab, d.h. die Gruppe der älteren Patientinnen fand sich eher in den Gruppen mit der geringeren Anzahl der punktierten Eizellen wieder. Somit handelt es sich nicht um ein gleichmäßig verteiltes Kollektiv, es liegt ein Selektionsfehler vor. In dieser Gruppe waren im weiteren Behandlungsverlauf erwartungsgemäß die Transferraten durchschnittlich schlechter.

In unserer statistischen Auswertung betrachteten wir jedoch die Quotienten aus punktierten und daraus folgenden transferierten Eizellen. Es konnten somit abschließend keine Aussagen über die absoluten Zahlen in den einzelnen Gruppen gemacht werden.

Und was geschah mit den Frauen, die sich einer Stimulationsbehandlung unterzogen haben, aber gar nicht mehr in der Lage waren, punktionswürdige Follikel vorzubringen? Da in unserer statistischen Auswertung die Daten erst ab der Follikelpunktion erfasst wurden, wurden diese erfolglosen Stimulationszyklen nicht berücksichtigt. Im Hinblick auf die Gesamtbeurteilung des Stimulationserfolges hätten diese Frauen in die Datenerfassung miteinbezogen werden müssen und hätten das Ergebnis des Behandlungserfolges insgesamt geschmälert.

Die statistische Auswertung der Schwangerschaftsrate zeigte in unserer Studie in 9 von 12 Konstellationen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den betrachteten Altersgruppen und der Anzahl der zuvor punktierten Eizellen. Unsere Hypothese einer Altersabhängigkeit der Schwangerschaftsrate konnten wir unerwarteter Weise nicht bestätigen.

Aber es ließ sich ein geringerer Erfolg in der Gruppe der Frauen mit 0-5 punktierten Eizellen erkennen. Die Erklärung beruht, wie bereits in der Transferrate aufgezeigt, in erster Linie auf der Altersverteilung hin zu eher älteren Patientinnen in dieser Gruppe und somit einem ungleich verteiltem Kollektiv. Einschränkend statistisch auswertbar waren auch hier die Ergebnisse in der Gruppe der Frauen im Alter 43 Jahre und älter auf Grund zu geringer Fallzahlen.

Erstaunlicher Weise zeigte sich in unserer Arbeit eine tendenzielle Abnahme der Schwangerschaftsraten in der Gruppe der Frauen mit zunehmendem Lebensalter unabhängig von der Anzahl der zuvor punktierten Eizellen. Unserer Beobachtung widersprechen somit der gängigen Meinung in der Literatur, die einen Zusammenhang zwischen der Anzahl punktierter Eizellen und der Schwangerschaftsrate auch im fortgeschrittenen Lebensalter der Frau wiederholt bestätigen konnten. Es zeigte sich, dass mit steigender Anzahl punktierter Eizellen die Schwangerschaftsrate steigt, bis diese auf einem hohen Niveau ab etwa 15 punktierten Eizellen plafoniert (Briggs et al, 2015).

Unter dem Begriff „klinische Schwangerschaft“ verstanden wir in unserer Studie den zumindest einmaligen sonographischen Nachweis einer Fruchthöhle im Uterus. Aus dieser einmaligen Bestätigung ließ sich jedoch noch keine Aussage über den jeweiligen weiteren Schwangerschaftsverlauf machen, sodass die durchschnittliche Schwangerschaftsrate von über 22% nicht den falschen Schluss einer entsprechend hohen Geburtenrate pro Behandlungszyklus nahe legen sollte.

Als mögliche Erklärungsansätze unserer Beobachtungen ließe sich einerseits über die Embryonenqualität bei ET diskutieren, ferner über die physischen Voraussetzungen der Mutter, eine Schwangerschaft erfolgreich auszutragen.

Die altersspezifische Abnahme der reproduktiven Fähigkeiten der Frau kann auch auf Grund einer Abnahme der Gesamtzahl rekrutierbarer Oozyten, die als ovarielle Reserve bezeichnet wird, erklärt werden. Dies geht mit einer Verkürzung des Menstruationszyklus und einem leichten Anstieg von FSH, insbesondere in der frühen folliculären Phase während der Selektion des dominanten Follikels, einher (Levi et al., 2001).

Um die Jahrtausendwende hat es große Bemühungen gegeben, durch hormonelle bzw. biophysikalische Testverfahren den Vorgang des ovariellen Alterns zu erfassen (te Velde & Pearson, 2002).

Im Rahmen der hormonellen Testverfahren wurde damals der Clomifen-Belastungstest häufig durchgeführt in der Hoffnung, einen aussagekräftigeren Vorhersagewert als durch die alleinige Bestimmung des basalen FSH zu erhalten. In der Praxis ergab sich jedoch kein wesentlicher zusätzlicher Informationsgewinn, der den Mehraufwand dieser Methode rechtfertigen konnte (Jain et al., 2004).

Hier zeigt sich nach Abschluss unserer Datenerhebung und Auswertung über die Zeitachse heute ein verändertes Bild. Wie bereits in der Einleitung ausführlich erörtert ist die ovarielle Reserve einerseits abhängig von modifizierbaren „Life-Style“ Faktoren wie Übergewicht und Nikotinabusus (Lintsen et al., 2005), ferner ist der gemessene Spiegel des Anti-Müller-Hormons (AMH) ein wichtiger und früher Marker einer abnehmenden ovariellen Reserve.

Der Nachweisbare Abfall des AMH beginnt deutlich früher als der FSH-Anstieg im zunehmenden Alter der Frau, worin seine wichtige diagnostische Bedeutung in der heutigen Anwendung liegt. Hier wird in der aktuellen Literatur ein abnehmender AMH-Wert mit zunehmendem Lebensjahr der Frau als ein eindeutiger Hinweis einer reduzierten ovariellen Reserve angesehen (Freeman et al., 2012).

Die erhöhten FSH-Werte, die in der frühen folliculären Zyklusphase älterer Frauen auftreten, lassen sich auf die abnehmende hemmende Rückkopplung auf hypophysärer Ebene sinkender Inhibin B Konzentrationen zurückführen. Des Weiteren stehen die gemessenen Konzentrationen für das Inhibin B und das AMH im direkten Verhältnis zur Gesamtzahl der noch verbliebenen Follikel (Danforth et al., 1998; De Vet et al., 2002). Da über 90% des Östradiols E2 durch die dominanten Follikel bzw. durch das Corpus luteum produziert werden, sind deren Werte unauffällig, solange ein ovulatorischer Zyklus besteht.

Im Rahmen der biophysikalischen Testverfahren kann ebenfalls durch Schätzung der verbliebenen Gesamtzahl der Oozyten in den Ovarien versucht werden, eine Vorhersage bezüglich der verbleibenden reproduktiven Jahre und des möglichen Erfolges einer assistierten Reproduktionsmethode zu treffen.

Die am wenigsten aufwendige jedoch ungenaue Methode für die Bestimmung der ovariellen Reserve besteht in einer hoch auflösenden sonographischen Messung des Gesamtvolumens der Ovarien (Wallace & Kelsey, 2004). Das gemessene Volumen steht jenseits der Corpus luteum Phase in direktem Verhältnis zu der Gesamtzahl der noch verbliebenen Follikel.

In der heutigen Zeit erwies sich der Antrale Follikelcount (AFC), bei der alle Follikel mit einem Durchmesser von 2mm bis 8mm beider Ovarien addiert werden, als zunehmend eingesetztes Tool zum Abschätzen der ovariellen Reserve (Scheffer et al., 2003).

Keines dieser Verfahren kann die Gesamtzahl der verbliebenen Oozyten direkt bestimmen, sondern geht von der Annahme aus, dass die Anzahl der sich entwickelnden Follikel im direkten Verhältnis zu der noch verbliebenen Gesamtzahl der Follikel steht. Jedoch nimmt mit zunehmendem Alter die Anzahl rekrutierter Follikel zu, und ein geringerer Anteil geht durch Follikelatresie wegen des unterstützenden Effekts des ansteigenden FSH verloren. Dies führt häufig zu allzu optimistischen Schätzungen über die Anzahl der noch verbliebenen Follikel.

Andererseits erfasst jedoch keine dieser Methoden die Qualität der sich entwickelnden Oozyten, die mit zunehmendem Alter der Frau eine stetige Abnahme erfahren. Bei den morphologischen Markern für die Abnahme der Oozytenqualität handelt es sich z.B. um eine ungleichmäßige Dicke der Zona pellucida (De Vos & Van Steirteghem, 2000). Ferner wurden vermehrt chromosomale Nondisjunktion, vereinzelte Brüche der Chromosomen, Veränderungen am Spindelapparat und mikrotubuläre Veränderungen in den Oozyten beschrieben. Veränderungen am Spindelapparat gingen mit einer gesteigerten Aneuploidierate mit zunehmendem Alter der Frau einher (Eichenlaub-Ritter et al., 2004).

Die statistische Auswertung der Fertilisationsrate zeigte in unserer Studie keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zum Alter der Frau bis auf in der Gruppe der Frauen der IVF im Jahr 1998. Die Fertilisationsrate war somit ebenfalls vom Alter der Frau unabhängig.

Insgesamt lag die Fertilisationsrate der ICSI erwartungsgemäß auf einem etwas höheren Niveau als die der IVF, da dieses Verfahren durch ein invasiveres Vorgehen einen größeren Einfluss auf den Erfolg der Befruchtung hat.

Bei den über den gesamten betrachteten Zeitraum abnehmenden durchschnittlichen Fertilisationsraten in beiden Behandlungsgruppen handelte es sich nur um eine relative Abnahme, da zur gleichen Zeit durch eine zunehmende Anzahl punktierter Eizellen diese vermehrt für die Fertilisation zur Verfügung standen und somit nur der prozentuale Quotient kleiner wurde, die absolute Anzahl erfolgreich fertilisierter Eizellen jedoch unverändert blieb.

Die statistische Auswertung erwies sich als kompliziert, da bei dieser Fragestellung jeder einzelne Behandlungszyklus betrachtet wurde, und es nicht möglich war, Gruppen zu bilden. Es wurden also abzüglich der auf Grund unzureichender Daten ausgeschlossenen Patientinnen insgesamt 2542 individuelle Wahrscheinlichkeiten errechnet, ein sehr ungenaues statistisches Verfahren.

Rückblickend wäre hier ein Studiendesign sinnvoller gewesen, in dem die Kinderwunschaare mit vergleichbaren Baseline-Charakteristika randomisiert und bezüglich der IVF/ICSI-Methode gematched worden wären. Somit ließ sich diese Fragestellung rückblickend nur bedingt konklusiv zu beantworten.

Die statistische Auswertung der Anzahl transferierter Embryonen ergab in unserer Studie einen statistisch signifikanten Zusammenhang sowohl in der ICSI- als auch in der IVF-Gruppe zwischen den betrachteten Altersgruppen.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gibt es Empfehlungen seitens der Bundesärztekammer bezüglich der Anzahl der transferierten Embryonen abhängig vom Alter der Patientin und weiteren Faktoren, die per se ebenfalls mit dem zunehmenden Alter der Frau korrelieren. Die statistische Auswertung lässt in der Gruppe der Frauen im Alter 40 Jahre und älter den Trend zur Übertragung der maximal 3 zur gleichen Zeit erlaubten Embryonen erkennen, während in der Gruppe der Frauen im Alter jünger 40 Jahre zwei bzw. drei Embryonen in etwa paritätisch übertragen wurden.

Den Behandlungserfolg individuell abzuwägen und an die einzelnen Gegebenheiten in Hinblick auf das Mehrlingsrisiko anzupassen, entsprach unseren Erwartungen und auch der aktuellen Studienlage.

Mit zunehmendem Alter steigen ins Besondere im Rahmen von Mehrlingsschwangerschaften die gesundheitlichen Risiken für Mutter und Kind an. Das Risiko einer Präeklampsie ist im Rahmen einer Zwillingschwangerschaft um das drei Fache erhöht (Duckitt & Harrington, 2005). Unter Präeklampsie versteht man einen schwangerschaftsinduzierten Hypertonus mit Proteinurie, häufig mit exzessiven Ödemen einhergehend. Treten Krampfanfälle auf, spricht man von einer Eklampsie. In Folge dessen kann es zu Wachstumsretardierung des Kindes, vorzeitiger Plazentaablösung und Gerinnungsstörungen kommen. Die Mutter ist durch mögliche Gehirnblutungen bedroht. Die Therapie beinhaltet die Senkung des erhöhten Blutdrucks, die Ausschwemmung vorhandener Ödeme, die antikonvulsive Therapie bei drohender Eklampsie und unter Umständen das vorzeitige Einleiten der Geburt des Kindes.

Ein Schwangerschaftsinduzierter Diabetes tritt insbesondere im Alter der Frau über 35 Jahre vermehrt auf (Walker et al., 2004). Durch die erhöhten Blutglukosewerte der Mutter kommt es zu einer „Überversorgung“ des ungeborenen Kindes, welches sich in einem überdurchschnittlichen Größenwachstum zeigt. Man spricht auch von „Big Babys“. Daraus können sich geburtshilfliche Komplikationen ergeben, und es besteht die Gefahr einer Unterzuckerung des Neugeborenen durch den plötzlichen Wegfall des Zuckerüberangebotes seitens des mütterlichen Stoffwechsels.

Aus eher älteren Studien ergaben sich Anhaltspunkte, dass der Behandlungserfolg in der Gruppe der Frauen im Alter 40 Jahre und älter mit der Anzahl der zum Transfer zur Verfügung stehenden Embryonen korrelierte. Widra et al. untersuchte den Behandlungserfolg auf Grund von mindestens vier zum Transfer verfügbaren Embryonen in der Gruppe der Frauen im Alter 40 Jahre und älter und konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied zur Vergleichsgruppe der Frauen im Alter jünger 40 Jahre feststellen (Widra et al., 1996). Die Einschränkung dieser Studie besteht jedoch darin, dass die Hälfte der betrachteten Frauen gar nicht erst vier qualitativ hochwertige Embryonen zur Verfügung stellen konnten und somit bezüglich der Schwangerschaftsrate, dem Ansprechen auf die Stimulationstherapie und die Abortrate den Frauen in der Gruppe jünger 40 Jahre deutlich unterlegen waren.

Van Royen beschrieb bereits vor über 15 Jahren zwei Strategien, das Mehrlingsrisiko zu verringern (Van Royen et al., 1999). Die Verringerung der Anzahl der transferierten Embryonen bedarf erstens einer zunehmenden Verbesserung der Kultivierungsbedingungen und zweitens einer Weiterentwicklung nicht invasiver Methoden, um eine optimale Selektion eines aussichtsreichen Embryos zu ermöglichen. Selbst der Transfer eines einzigen Embryos, „elektiver Single-Embryo-Transfer“ genannt, erreicht heute unter optimierten Bedingungen in ausgewählten Gruppen der Patientinnen annähernd vergleichbare Schwangerschaftsraten bei einem gegen null gehenden Mehrlingsrisiko (Gardner et al., 2004). In der heute gängigen Praxis bestätigt sich zunehmend der Trend zum Transfer weniger Embryonen mit vergleichbar guten Schwangerschaftsraten. Dies entspricht auch den Empfehlungen in den Richtlinien der Bundesdeutschen Ärztekammer (Bundesärztekammer 2006).

Auch hier lohnt sich der Vergleich mit dem DIR 2014, in dem in der Altersgruppe der Frauen 40 Jahre und älter lediglich bei weniger als der Hälfte der Behandlungszyklen 3 Embryonen transferiert wurden, d.h. in über der Hälfte der Behandlungszyklen darauf verzichtet wurde (DIR 2014). In unserer Arbeit vor 15 Jahren lag in der Gruppe der Frauen 40 Jahre und älter der Anteil mit 3 transferierten Embryonen noch bei durchschnittlich 63% über die Jahre 1998 bis 2000.

Über die morphologische Entwicklung des zum Transfer verwendeten Embryos ließ unsere Studie keine Beurteilung zu. Das deutsche Embryonenschutzgesetz verbietet eine medizinisch nicht indizierte Untersuchung des Embryos auf Anomalien im Rahmen der PID vor dem Transfer in den Uterus, um diesen vor unsachgemäßer Selektion zu schützen. Dies hat jedoch zur Folge, dass mit den maximal erlaubten 3 zur gleichen Zeit transferierten Embryonen auch morphologisch nicht ganz einwandfreie Embryonen zum Erlangen einer Schwangerschaft Verwendung finden, die häufig zu einem Abort der Schwangerschaft führen.

Trotz der streng reglementierten Auflagen im Rahmend der PID seitens der Gesetzgebung werden heute unter Einhaltung dieser die aussichtsreichsten Embryonen anhand morphologischer Kriterien innerhalb der ersten Tagen nach Befruchtung lichtmikroskopisch evaluiert und selektioniert. Die wesentlichsten Parameter sind die Geschwindigkeit der Zellteilung, der Grad der Fragmentierung des Embryos, das Auftreten vielkerniger Blastomere und die Symmetrie der Teilungsstadien (Machtinger & Racowsky, 2013).

Auf die zunehmend erfolgreichen Maßnahmen zur Vermeidung des Mehrlingsrisiko durch das Anpassen der Stimulationsbehandlung an den individuell zu erwartenden Behandlungserfolg im Rahmen des Single-Embryo-Transfers, also dem Übertragen eines einzelnen, ausgewählten Embryos, wurde bereits in der Einleitung ausführlich eingegangen. Es sei hier nur nochmals kurz in Erinnerung gerufen, dass sich bei restriktiver Anwendung des Verfahrens vergleichbar hohe Schwangerschaftsraten mit fast vollständiger Vermeidung von Mehrlingsschwangerschaften erzielen lassen.

Eine weitere Einschränkung des deutschen Embryonengesetzes besteht in dem Verbot der Fremdeizellspende. Dieses Behandlungsverfahren wird ins besondere im angelsächsischen Raum im Rahmen einer IVF-Behandlung bei Frauen im fortgeschrittenen Lebensalter angeboten, deren Unfruchtbarkeit mit keiner anderen Methode behandelbar ist (Paulson et al., 2002).

Ursprünglich wurde die Fremdeizellspende zur Therapie junger Frauen mit frühzeitigem ovariellen Funktionsverlust durchgeführt, jedoch ermöglichten die Behandlungserfolge auch das Überwinden der mit fortschreitendem Alter immer weiter abnehmenden Fruchtbarkeit der Frau. Es zeigte sich, dass bei ausreichender hormoneller Stimulation der Uterus einer postmenopausalen Frau unverändert in der Lage ist, eine Schwangerschaft auszutragen (Paulsen et al, 1997). Es fanden sich jedoch vermehrt die mit einer Schwangerschaft assoziierten Komplikationen, die mit zunehmendem Alter der Frau zu erwartenden waren, wie z.B. Schwangerschaft induzierte Hypertonie und Gestationsdiabetes. Insofern bleibt eine Schwangerschaft bei postmenopausalen Frauen problematisch.

Die zur Gesamtbeurteilung der Sinnhaftigkeit einer Kinderwunschbehandlung wichtigste postulierte Hypothese, nämlich das abschließende geburtliche Outcome, konnte einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Anzahl der Geburten bzw. Aborte pro ET zwischen den betrachteten Altersgruppen aufzeigen.

Die Hypothese und auch unsere Erwartungen wurden somit erfüllt.

Die durchschnittliche Anzahl der Geburten pro ET lag bei beiden durchgeführten Reproduktionsmethoden gemittelt über alle Altersgruppen annähernd gleich bei 17,7% (ICSI) bzw. 17,6% (IVF) unter Berücksichtigung der entsprechenden Indikationen.

Vergleichen wir unsere Zahlen mit denen aus dem DIR 2014, zeigt sich ein zunehmender Fortschritt in der Kinderwunschbehandlung über die Zeitachse von über 10 Jahren mit Geburten pro ET in der ICSI-Gruppe bei um die 20% und in der IVF-Gruppe um die 19%.

Diese Ergebnisse mit einzelnen anderen durchgeführten Studien zu vergleichen erscheint problematisch, da in den meisten Fällen andere Bezugsgrößen gewählt wurden. Einige Studien berichten über den Erfolg der Behandlung in Form von kumulierten Lebendgeburten nach einer abgeschlossenen Behandlung mit teilweise bis zu sechs durchgeführten Behandlungszyklen (Engmann et al., 1999). Dadurch ergeben sich durch das Zusammenfassen aller Ereignisse pro behandeltem Paar viel höhere Geburtenraten.

Ein gängiges Hilfsmittel zum Errechnen des kumulativen Behandlungserfolges bietet die Lebensstafel-Analyse. Die dabei zu Grunde gelegte Annahme, dass die Paare, die die Behandlung abbrechen, dieselben Erfolgsaussichten haben, wie die Paare, die die Behandlung fortsetzen, führt zur Überschätzung der Behandlungserfolge und erscheint somit fragwürdig. Andere Studien versuchen diesem Problem entgegenzutreten, indem sie die Behandlungserfolge in drei verschiedenen Einschätzungen errechnen, einer pessimistischen, einer realistischen und einer optimistischen (Olivius et al., 2002).

Eine sehr aufwendige über mehrere Jahre durchzuführende Kohortenstudie, die jedes behandelte Paar vom Beginn bis zum abschließendem Erfolg bzw. Misserfolg erfasst, bringt sicherlich sehr vertrauenswürdige kumulierte Geburtenraten hervor (Witsenburg et al., 2005). Diese Betrachtungsweise ist auch in der Lage, die Anzahl der vorzeitigen Behandlungsabbrüche von den tatsächlichen Misserfolgen zu unterscheiden.

Wir betrachteten jedoch in unserer Studie jeden Behandlungszyklus als ein neues Ereignis unabhängig vom vorherigen oder folgenden Verlauf der Behandlung. Somit vernachlässigten wir die Paare, die die Behandlung nicht fortsetzen, wodurch unsere Resultate optimistischer abgebildet werden.

Des Weiteren zeigte die Anzahl der Geburten in der Gruppe der Frauen im Alter 40 Jahre und älter mit absolut nur 17 der insgesamt 409 Geburten beider Behandlungsmethoden eine sehr niedrige Geburtenzahl. In der Gruppe der Frauen im Alter 40 Jahre und älter lag die Anzahl der Geburten pro ET bei der Behandlung nach ICSI bei 8,4%, und bei der Behandlung nach IVF bei nur 3,7% je Behandlungszyklus, also deutlich unter den durchschnittlich ca. 20% Erfolgchance jüngerer Frauen.

Anders ausgedrückt kamen in der Gruppe der Frauen 40 Jahre und älter auf insgesamt 293 ETs lediglich 17 Geburten, also einer ca. 5.8% Erfolgchance pro ET entsprechend. Hier stellt sich die übergeordnete Frage, ob es überhaupt einen Sinn macht, Frauen in dieser Altersgruppe assistierte Reproduktionsverfahren anzubieten, und wie wäre die natürliche Konzeption dieser Frauen im gleichen Zeitraum ohne diese medizinische Unterstützung?

Der direkte Vergleich mit dem DIR 2014 gelingt hier leider nicht, da dort lediglich die Schwangerschaftsrate pro Embryonentransfer nach den verschiedenen Altersgruppen der Frau aufgeschlüsselt werden.

Die Geburtenrate lag bei 85% (ICSI) respektive 67% (IVF) erwartungsgemäß hoch, da sich diese auf die Anzahl nachgewiesener Schwangerschaften bezieht und somit alle nicht erfolgreich durchgeführten ETs außer Acht ließ. Die Zahl der Aborte pro ET lag bei durchschnittlich 3% (ICSI) bzw. 3,7% (IVF), entsprechend einer Abortrate von 15% respektive 33%.

Unsere Überlegung, dass die Abortrate mit zunehmendem Alter der Frau ansteigen würde, ließ sich in unserer Studie nur in der IVF-Gruppe statistisch bestätigen. Dies kann teilweise durch eine zu geringe und somit nicht repräsentative Anzahl von Paaren in den entsprechenden Gruppen erklärt werden, wodurch unsere geringen Fallzahlen nicht ausreichend repräsentativ oder reproduzierbar waren. Des Weiteren handelt es sich bei der Abortrate um das Verhältnis nicht vollendeter Schwangerschaften zur Anzahl der nachgewiesenen Herzaktivität, also die gleiche problematische Situation wie bereits bei der Geburtenrate beschrieben. Da es aber in der Gruppe der Frauen im Alter 40 Jahre und älter insgesamt zu einer deutlich geringeren Anzahl erfolgreich transferierter Embryonen kam und somit auch die Wahrscheinlichkeit einer nachgewiesenen Herzaktivität resp. Schwangerschaft deutlich geringer war, ist die Abortrate hier auf eine sehr geringere Gesamtzahl bezogen worden.

Ferner war im Vergleich zu anderen Studien unsere Abortrate geringer, da wir die Aborte ausgehend von einer klinischen Schwangerschaft, die auf dem sonographisch bestätigten Nachweis der intakten Fruchthöhle beruhte, erfasst haben. In anderen Studien wurde jedoch eine Schwangerschaft nach einer erfolgreichen Implantation durch den Nachweis von HCG in einem sehr viel früheren Stadium bestätigt, in dem es noch aus unterschiedlichsten Gründen vermehrt zu einem Abbruch der Schwangerschaft vor dem sonographischen Nachweis der intakten Fruchthöhle kommen konnte und sich somit ein prozentual viel höheres Abortergebnis ergab.

Diese Situation spiegelt sich auch in anderen Studien wider. In 15 bis 20% aller Schwangerschaften wird das Ende des ersten Trimenons unabhängig von der Behandlungsmethode nicht erreicht (Nybo Andersen et al., 2000). Mit zunehmendem Alter der Frau steigt jenseits des 35. Lebensjahrs die Abortrate steil an. Im Alter von 42 Jahren betrifft dies 54% und mit 45 Jahren bereits 75% der schwangeren Frauen.

Unsere Studie erfasste jede Geburt bzw. jeden Abort als ein von einander unabhängiges Ereignis. Somit beziehen sich unsere prozentualen Geburten- bzw. Abortraten auf einen einzelnen Behandlungszyklus und nicht auf die kumulierte Wahrscheinlichkeit für jedes die Kinderwunschsprechstunde aufsuchende Paar.

Als glücklich gewählt erwies sich die Unterteilung in die einzelnen Altersgruppen. Es kommt sehr deutlich zum Ausdruck, wie mit zunehmendem Alter der Frau die Gesamtzahl der Geburten jenseits des 40. Lebensjahres deutlich sank trotz annähernd stabiler Geburtenrate, und jenseits des 42. Lebensjahres rapide gegen null ging.

Der Anteil der Mehrlingsgeburten lag in der Gruppe der durch die ICSI-Methode behandelten Frauen mit 22,2% und in der Gruppe der durch die IVF-Methode behandelten Frauen mit 28,6% auf einem hohen Niveau. Mehrlingsschwangerschaften gelten als die häufigste und ernsthafteste iatrogene Komplikation der assistierten Reproduktionsmedizin. Sie sind häufig assoziiert mit einem zu frühen Geburtstermin vor der 37. Woche und sowohl erhöhter Morbidität als auch Mortalität für Mutter und Kind. Diese Hochrisikoschwangerschaften sollten als Komplikation und nicht als Erfolg einer assistierten Reproduktionsmedizin bezeichnet werden (ESHRE, 2000). Die beste Strategie, die Mehrlingsrate zu senken, besteht wie bereits erwähnt in einer Begrenzung der transferierten Embryonen. Leider haben manche Studien gezeigt, dass dies in der gängigen Praxis nicht konsequent verfolgt wurde und die Mehrlingsrate unverändert auf einem hohen Niveau blieb (Nygren & Andersen, 2002).

Eine mögliche Verbesserung des Outcomes der ART wurde durch die Zusammenfassung aller geburtsspezifischen Parameter durch Min et al. beschrieben (Min et al., 2004). Es handelt sich hierbei um eine Einlingsschwangerschaft mit regelrechtem Geburtszeitpunkt nach der 37. Gestationswoche, die als BESST, Birth Emphasizing a Successful Singleton at Term, einen optimalen Ausgang eines assistierten Reproduktionsverfahrens pro Behandlungszyklus beschreibt.

Eine Vielzahl durchgeführter Untersuchungen beschäftigt sich mit der Frage, ob die Kinder, die nach einer ART zur Welt gekommen sind, einen anderen Lebensweg vor sich haben, als natürlich gezeugte Kinder. In diversen Metaanalysen wurden der Geburtsausgang von Einlingen bzw. Zwillingen nach ART mit dem nach natürlicher Befruchtung verglichen (Helmerhorst et al., 2004). Im Rahmen einer Zwillingsschwangerschaft ergaben sich eine signifikante Zunahme der Häufigkeit von Frühgeburten vor der 37. Woche, intensivmedizinischer Behandlungen des Neugeborenen und durchgeführter Anzahl von Kaiserschnittentbindungen im Vergleich zu natürlich hervorgegangenen Zwillingen.

Bezogen auf die Komplikation bei Einlingsschwangerschaften ist der Unterschied zwischen künstlicher und natürlicher Befruchtung deutlicher ausgeprägt als bei Zwillingsschwangerschaften, absolut betrachtet jedoch immer noch geringer, da Mehrlingschwangerschaften per se ein deutlich erhöhtes Risiko an Komplikationen aufweisen. Einlingsschwangerschaften nach ART zeigen häufiger ein vermindertes Geburtsgewicht als natürlich gezeugte Einlinge. Sowohl bei Einlings- als auch bei Zwillingsschwangerschaften nach ART ist das Risiko einer Plazenta praevia, die Lokalisation der Plazenta zu nah am Gebärmuttermund, signifikant erhöht (Romundstad et al., 2006).

Ursächlich wird die mechanische Platzierung während des ETs retrograd durch den Gebärmuttermund mittels eines Katheters angesehen. Trotzdem handelt es sich mit ca. 1,6% der Fälle einer Plazenta praevia bei Einlingen und 0,8% der Fälle bei Mehrlingen nach ART im Vergleich zu ca. 0,2% der Fälle nach natürlicher Befruchtung um ein insgesamt seltenes Ereignis.

Bis in das Jahr 2002 hinein gab es sehr unterschiedliche Meinungen darüber, ob eine Kinderwunschbehandlung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Fehlbildungen birgt. In einer Untersuchung in der Arbeitsgruppe von Hansen et al fanden sich Fehlbildungen bei 9% der Kinder, die nach einer ART, sowohl mittels einer IVF- als auch einer ICSI-Behandlung gezeugt wurden, im Gegensatz zu 4,2% der Kinder, die nach einer natürlichen Befruchtung zur Welt gekommen sind (Hansen et al., 2002). Andere Studien legen jedoch den Schluss nahe, dass meist die zur künstlichen Befruchtung geführten Subfertilitätsprobleme für die bei den Kindern beobachteten Fehlbildungen begründet sein können. Es gibt in der Literatur aber auch deutliche Hinweise darauf, dass nach Anwendung des ICSI-Verfahrens vermehrte Fehlbildungen auftreten können (Davies et al., 2012).

Ein bis heute kontrovers diskutiertes Gebiet stellt die mögliche Veränderung des Erbmaterials durch die ART dar, die für seltene Erkrankungen verantwortlich gemacht wird, z.B. die genomische Prägung (Thompson & Williams, 2005).

Die genomische Prägung beschreibt ein Phänomen, dass die Expression von Genen davon abhängen kann, von welchem Elternteil das Allel ursprünglich stammt, also ein widersprüchliches Vererbungsschema zur klassischen mendelschen Lehre. Als Beispiel ließe sich hier das Beckwith-Wiedemann-Syndrom diskutieren, ein Großwuchs-Syndrom, das mit Fehlbildungen und Tumoren einhergeht (Tierling et al., 2011).

Die aufgeführten Meta-Analysen zeigen in ihren Betrachtungsweisen einige Mängel auf, die für viele Studien zutreffend sind. Der sozioökonomische Status der Patienten in den verschiedenen Gruppen gestaltet sich unterschiedlich und gilt als wichtiges Bias. In der Regel werden im Rahmen der Behandlung durch ART sterile Paare mit nicht sterilen Paaren verglichen anstelle in der Vergleichsgruppe auch sterile Paare mit einzubeziehen, die sich keiner Behandlung unterzogen haben, also ein randomisiertes Matching nach Baseline Charakteristika findet nicht statt.

Ein weiteres Problem besteht in der nicht einheitlichen „technischen und mechanischen“ Umgebung während der Durchführung der künstlichen Befruchtung. Zum Beispiel das Medium zur Aufbewahrung der Embryonen im Labor oder die verwendeten Instrumente zur Durchführung der Befruchtung lassen sich oft nicht mehr nachvollziehen.

Es gibt eine unverändert anhaltende Debatte, wie letzten Endes unfruchtbare Paare optimal zu behandeln sind (Gnoth, Frank-Herrmann, Freundl, 2002). Spontane Schwangerschaftsraten und die Erfolgsraten der modernen Sterilitätsbehandlung müssen miteinander verglichen werden, um Strategien zu vermeiden, die eine Über- bzw. Unterbehandlung der Hilfe aufsuchenden Paare nach sich ziehen würde. Wenn nach einem länger verschobenen Schwangerschaftswunsch dieser sich nicht spontan erfüllt, wird in vielen Fällen zu schnell die Hilfe der Reproduktionsmedizin in Anspruch genommen. Häufig haben die medizinischen Möglichkeiten der assistierten Reproduktionsmedizin die Untersuchung und Abklärung der zugrunde liegenden Ursache in den Hintergrund gedrängt.

Eine frühzeitige assistierte Reproduktionstherapie stellt eine Überbehandlung dar, die das unfruchtbare Paar unnötigen medizinischen Risiken und finanziellen Belastungen aussetzt. Auf der anderen Seite stellt ein zu später Beginn der assistierten Reproduktionstherapie eine Unterbehandlung dar, da mit fortschreitendem Alter der Patientin die Konzeptionswahrscheinlichkeit stetig abnimmt.

Noch immer gibt es unterschiedliche Auffassungen über die maximal effektive Anzahl durchzuführender Behandlungszyklen. Die Empfehlungen in der Fachliteratur reichen von drei bis sechs Zyklen. Im Rahmen der IVF-Behandlung haben sich vier Behandlungszyklen als Optimum erwiesen (Schröder et al., 2004). In der Regel werden kumulative Schwangerschaftsraten in der Beratung der Paare zitiert, um die optimale Anzahl der Behandlungszyklen zu erörtern. Die Arbeitsgruppe um Osmanagaoglu et al. konnte in einer Studie bei 493 Patientinnen im Alter unter 37 Jahren zeigen, dass die kumulative Geburtenrate in den ersten drei Behandlungszyklen stark anstieg, im vierten Behandlungszyklus der Anstieg geringer ausfiel und sich dann bis zum sechsten Behandlungszyklus auf einem Plateau einpendelte (Osmanagaoglu, et al., 1999). Die Geburtenrate war bis zum vierten Behandlungszyklus annähernd gleich und fiel dann pro weiteren Behandlungszyklus um jeweils ca. 10% ab. Es ist somit nahe liegend, nach maximal sechs IVF-Behandlungszyklen die Therapie nicht weiter fortzusetzen.

Dem medizinisch optimal möglichen steht die maximale Belastbarkeitsgrenze des die Kinderwunschsprechstunde aufsuchenden Paares gegenüber. Die IVF-Behandlung ist sowohl physisch als auch psychisch sehr belastend. Es besteht Konsens darüber, dass Depressionen, gesteigerte Ängstlichkeit, geringeres Selbstwertgefühl und Eheprobleme zumindest kurzfristig im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung vermehrt auftreten (Boivin et al., 1995). Dabei stellt der Zeitraum, in dem das Ergebnis der jeweiligen Behandlung abgewartet werden muss, die größte Belastung für das Paar dar. In einer australischen Studie aus dem Jahr 2001, die den Paaren maximal sechs kostenfreien Behandlungszyklen ermöglichte, führte die damit verbundene Belastung dazu, dass im Durchschnitt nur ca. 3 Behandlungszyklen in Anspruch genommen wurden unabhängig vom Ausgang des jeweiligen Zyklus (Hammarberg et al., 2001). Man sollte nach jedem erfolglosen Versuch eine individuelle Betrachtung der Situation vornehmen und dabei auch das durchgeführte Therapieregime überprüfen.

Wie bereits zuvor erwähnt, besteht bei Patientinnen mit einer geringen ovariellen Antwort auf die durchgeführte Stimulationstherapie im Allgemeinen eine geringere Wahrscheinlichkeit, eine erfolgreiche Schwangerschaft zu erreichen (Ulug et al., 2003). Es gibt keine einheitliche Vorgehensweise für diese Patientinnen.

Das Hauptproblem der insgesamt zu geringen Anzahl qualitativ hochwertiger Follikel kann nicht durch die hormonelle Stimulationstherapie kompensiert werden (Surrey & Schoolcraft, 2000). Man sollte bei diesen Patientinnen bereits nach drei bzw. vier erfolglosen Behandlungszyklen die Therapie nicht weiter fortsetzen.

Interessanter Weise gibt es in der Fachliteratur wenige Studien, die die natürliche Schwangerschaftswahrscheinlichkeit betrachten. In einer retrospektiven Studie von Juul et al. wurden Zeiträume bis zum Eintritt einer spontanen Schwangerschaft erfasst (Juul et al., 1999). Dabei wurden in den ersten 3 Monaten über 50% und nach 12 Monaten über 80% der Patientinnen schwanger. Dieses Ergebnis findet jedoch nur unter Einschränkungen Gültigkeit, da es sich bei den betrachteten Patientinnen nicht um ein repräsentatives Kollektiv handelt. Paare mit reduzierter Fruchtbarkeit wurden im Vorfeld aus der Studie ausgeschlossen und einer ART zugeführt. Generell lässt sich aber feststellen, dass Paare mit einem Alter der Frau 35 Jahre und jünger bei ungeklärter Sterilitätsursache in einem Jahr sowohl mit als auch ohne Behandlung ähnliche Erfolgsaussichten auf eine Schwangerschaft haben (Gnoth, Frank-Herrmann, Freundl, 2002). Somit fanden wir auch unsere Empfehlung bestätigt, frühestens nach einem Jahr regelmäßig ausgeübten ungeschütztem Geschlechtsverkehrs eine medizinische Behandlung in Betracht zu ziehen. Während dieser Zeit sollte die Konzeptionswahrscheinlichkeit durch nicht invasive Methoden der natürlichen Familienplanung, wie z.B. Ermittlung des optimalen fruchtbaren Zeitpunkts durch Messung der basalen Körpertemperatur und Selbstinspektion des Zervixschleims, gesteigert werden.

Abschließend soll die Frage betrachtet werden, ob die assistierte Reproduktionsmedizin in der Lage ist, das Verlagern des Kinderwunsches in einen späteren Lebensabschnitt mit der damit verbundenen Abnahme der natürlichen Fruchtbarkeit auszugleichen. Dem ist leider nicht so. Dies wurde im Rahmen eines simulierten Reproduktionsmodells unter Berücksichtigung der monatlichen Wahrscheinlichkeit des Schwangerschaftseintrittes, dem Risiko einer Fehlgeburt und der Möglichkeit des Eintretens einer Sterilität bereits untersucht (Léridon, 2004).

Unter natürlichen Bedingungen kommt es bei 75% der Frauen im Alter von 30 Jahren, bei 66% im Alter von 35 Jahren und bei 44% im Alter von 40 Jahren innerhalb eines Jahres zum Eintritt einer erfolgreich ausgetragenen Schwangerschaft. Innerhalb von 4 Jahren kumuliert liegen die Erfolgchancen mit 91%, 84% und 64% entsprechend höher.

Wenn sich nun Frauen nach 4, 3 bzw. 2 Jahren eine ausgebliebenen Schwangerschaft einem assistiertem Reproduktionsverfahren unterziehen, und die sich daraus ergebenden Erfolge nach zwei Behandlungszyklen einer IVF- bzw. ICSI-Behandlung betrachtet werden, kann dieses nur ungefähr die Hälfte der ausgebliebenen Schwangerschaften durch eine vorangegangene Verschiebung des Kinderwunsches vom 30. zum 35. Lebensjahr der Frau und weniger als 30% durch eine vorangegangene Verschiebung des Kinderwunsches vom 35. zum 40. Lebensjahr der Frau ausgleichen.

Somit können assistierte Reproduktionsverfahren in ihrer heutigen Form nicht die Abnahme der natürlichen Fruchtbarkeit im Rahmen des Älterwerdens ausgleichen. Der Kinderwunsch sollte nicht unbedacht auf einen späteren Lebenszeitpunkt verschoben werden, aber selbst wenn dies der Fall sein sollte, gibt es mit den heute verfügbaren medizinischen Möglichkeiten noch ausgezeichnete Erfolgsaussichten für das Gebären in einem späteren Lebensabschnitt.

Zusammengefasst schätzen wir im Rahmen unserer Arbeit den Erfolg einer Kinderwunschbehandlung in der Altersgruppe der Frauen 40 Jahre und älter als gering und somit als fragwürdig, wenn nicht sogar als weitestgehend sinnlos ein.

## **6.Literaturverzeichnis**

Abdalla H & Thum MY. Repeated testing of basal FSH levels has no predictive value for IVF outcome in women with elevated basal FSH. Hum Reprod. 2006 Jan;21(1):171-4.

Aboulghar M. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Estradiol level has an important role in the prediction of OHSS. Hum Reprod. 2003 Jun;18(6):1140-1.

Almog B, Shehata F, Suissa S, Holzer H, Shalom-Paz E, La Marca A, Muttukrishna S, Blazar A, Hackett R, Nelson SM, Cunha-Filho JS, Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Raine-Fenning N, Jayaprakasan K, McIlveen M, Wunder D, Freour T, Nardo LG, Balasch J, Peñarrubia J, Smeenk J, Gnoth C, Godehardt E, Lee TH, Lee MS, Levin I, Gamzu R, Tulandi T. Age-related normograms of serum antimullerian hormone levels in a population of infertile women: a multicenter study. Fertil Steril. 2011 Jun;95(7):2359-63.

Barroso G, Valdespin C, Vega E, Kershenovich R, Avila R, Avendaño C, Oehninger S. Developmental sperm contributions: fertilization and beyond. Fertil Steril. 2009 Sep;92(3):835-48.

Beck-Grensheim, E. Geburtenrückgang und Kinderwunsch – die Erfahrung in Ostdeutschland. Zeitschrift für Bevölkerungswissenschaften 1996;22:59-71.

Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Tardy V, Billaud L, Laborde K, Coussieu C, Morel Y, Vaury C, Golmard JL, Claustre A, Mornet E, Chakhtoura Z, Mowszowicz I, Bachelot A, Touraine P, Kuttann F. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. J Clin Endocrinol Metab. 2009 May;94(5):1570-8.

Binder H, Griesinger G, Kiesel L. Ovarielles Überstimulationssyndrom. Gynäkol Endokrinol. 2007;5:203-11.

BMFSFJ. Die Familie im Spiegel der Statistik, 2003, Berlin: Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend.

Bodri D, Sunkara SK, Coomarasamy A. Gonadotropin-releasing hormone agonists versus antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2010;95(1):164–69.

Boivin J, Takefman JE. Stress levels across stages of in vitro fertilisation in subsequently pregnant and non pregnant women. *Fertil Steril*. 1995 Oct;64(4):802-10.

Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod*. 2007 Jun;22(6):1506-12.

Bouchard P; Fauser BC. Gonadotropin-releasing hormone antagonist: new tools versus old habits. *Fertil Steril*. 2000 Jan;73(1):18-20.

Briggs R, Kovacs G, MacLachlan V, Motteram C and Gordon Baker HW. Can you ever collect too many oocytes? *Hum Reprod*. 2015 Jan;30(1):81-7

Bristow RE, Karlan BY. Ovulation induction, infertility and ovarian cancer risk. *Fertil Steril*. 1996 Oct;66(4):499-507.

Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD002249.

Bundesärztekammer (2006). (Muster-)Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion – Novelle 2006. *Dtsch Arztebl* 2006; 103 [20]: A 1392-1402

Christin-Maitre S, Hugues JN. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2003 Aug;18(8):1626-31.

Craft I, Gorgy A, Hill J, Menon D, Podsiadly B. Will GnRH antagonists provide new hope for patients considered „difficult responders“ to GnRH agonist protocols? Hum Reprod. 1999 Dec;14(12):2959-62.

Damario MA, Moomjy M, Tortoriello D, Moy F, Davis OK, Rosenwaks Z. Delay of gonadotropin stimulation in patients receiving gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) therapy permits increased clinic efficiency and may enhance in vitro fertilisation (IVF) pregnancy rates. Fertil Steril. 1997 Dec;68(6):1004-10.

Danforth DR, Arbogast LK, Mroueh J, Kim MH, Kennard EA, Seifer DB, Friedman CI. Dimeric inhibin: a direct marker of ovarian ageing. Fertil Steril. 1998 Jul;70(1):119-23.

Davies, MJ, Moore VM, Willson KJ, Essen P, Priest K, Scott H, Haan EA, Chan A. Reproductive technologies and the risk of birth defects. N Engl J Med 2012; 366:1803-13

Daya, S. Gonadotropin-releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2007;18: CD001299.

de La Rochebrochard E , de Mouzon J, Thépot F, Thonneau P. Fathers over 40 and increased failure to conceive: the lesson of in vitro fertilization in France. Fertil Steril. 2006 May;85(5):1420-4. Epub 2006 Apr 17.

Delvigne A, Rozenberg S. Preventive attitude of physicians to avoid OHSS in IVF patients. Hum Reprod. 2001 Dec;16(12):2491-5.

Deutsches IVF Register, DIR, DGGEF, BRZ 2000. p.10, 19.

Deutsches IVF-Register, DIR, DGGEF, BRZ 2002. p. 11.

Deutsches IVF-Register, DIR, DGGEF, BRZ 2004. p.5.

Deutsches IVF-Register, DIR, DGGEF, BRZ 2010. p. 9, 15.

Deutsches IVF-Register, DIR, DGGEF, BRZ 2014. p. 15, 18, 27, 35.

de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. . Anti-Mullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian ageing. *Fertil Steril*. 2002 Feb;77(2):357-62.

De Vos A, Van Steirteghem A. Zona hardening, zona drilling and assisted hatching: new achievements in assisted reproduction. *Cells Tissues Organs*. 2000;166(2):220-7.

Doyle P. The outcome of multiple pregnancies. *Hum Reprod*. 1996 Dec;11 Suppl 4:110-7.

Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies *BMJ*. 2005 Mar 12;330(7491):565.

Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med*. 1995 Jan 16;98(1A):33S-39S.

Eichenlaub-Ritter U, Vogt E, Yin H, Gosden R. Spindles, mitochondria and redox potential in ageing oocytes. *Reprod Biomed Online*. 2004 Jan;8(1):45-58.

Eisenhardt S, Schwarzmann N, Henschel V, Germeyer A, von Wolff M, Hamann A, Strowitzki T. Early effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar;91(3):946-52

Engmann L, Maconochie N, Bekir JS, Jacobs HS, Tan SL. Cumulative probability of clinical pregnancy and live birth rate after a multiple cycle IVF package: a more realistic assessment of overall and age-specific success rates? *Br J Obstet Gynaecol*. 1999 Feb;106(2):165-70.

Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brännström M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1999 May;71(5):808-14.

ESHRE (2015) Annual Meeting. Focus on Reproduction. September 2015, 17

ESHRE Capri Workshop Group. Multiple gestation pregnancy. *Hum Reprod*. 2000 Aug;15(8):1856-64.

Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997 Jun;24(2):235-58.

European Recombinant Human LH Study Group. Recombinant human luteinizing hormone LH to support recombinant human follicle-stimulating hormone FSH-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 May;83(5):1507-14.

European Recombinant Human LH Study Group. Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in-vitro fertilization procedures. Results of a multicentre double blind study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jun;86(6):2607-18.

Ferrell RJ, Rodríguez G, Holman D, O'Connor K, Wood JW, Weinstein M. Hypoestrogenic "inactive phases" at the start of the menstrual cycle: changes with age and reproductive stage, and relationship to follicular depletion. *Fertil Steril*. 2012 Nov;98(5):1246-53.

Fluker M, Grifo J, Leader A, Levy M, Meldrum D, Muasher SJ, Rinehart J, Rosenwaks Z, Scott RT Jr, Schoolcraft W, Shapiro DB; North American Ganirelix Study Group. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*. 2001 Jan;75(1):38-45.

Ford WC, North K, Taylor H, Farrow A, Hull MG, Golding J. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men. *Hum Reprod.* 2000 Aug;15(8):1703-8.

Forti G, Krausz C. Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Dec;83(12):4177-88.

Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR. Anti-mullerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 May;97(5):1673-80. doi: 10.1210/jc.2011-3032.

Freundl G. Die Bedeutung der intrauterinen Insemination in der Fertilitätstherapie. *Fortschr Med.* 1995;113:325-26.

Fukuda M, Fukuda K, Yding Andersen C, Byskov AG. Does anovulation induced by oral contraceptives favour pregnancy during the following two menstrual cycles? *Fertil Steril.* 2000 Apr;73(4):742-7.

Gardner DK, Surrey E, Minjarez D, Leitz A, Stevens J, Schoolcraft WB. Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial. *Fertil Steril.* 2004 Mar;81(3):551-5.

Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP. Sperm and blastomere aneuploidy detection in reproductive genetics and medicine. *J Histochem Cytochem.* 2005 Mar;53(3):261-7.

Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2010 Jun 24;362(25):2389-98.

Gnoth C, Frank-Herrmann P, Freundl G. Natural family planning and the management of infertility. *Arch Gynecol Obstet.* 2002 Dec;267(2):67-71.

Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod.* 2003 Sep;18(9):1959-66.

Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2000 Jan 1;355(9197):13-8.

Gremeau AS, Brugnon F, Bouraoui Z, Peikhrishvili R, Janny L, Pouly JL. Outcome of elective single or double embryo transfer in first and second IVF/ICSI cycles. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011 Feb;39(2):70-5.

Hammadeh ME, Fischer-Hammadeh C, Ali KR. Assisted hatching in assisted reproduction: a state of the art. *Assist Reprod Genet*. 2011 Feb;28(2):119-28.

Hammarberg K, Astbury J, Baker H. Women's experience of IVF: a follow-up study. *Hum Reprod*. 2001 Feb;16(2):374-83.

Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilisation. *N Engl J Med*. 2002 Mar 7;346(10):725-30.

Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet*. 2003 May 24;361(9371):1810-2.

Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR; Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Feb;86(2):724-31.

Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril*. 2004 Feb;81(2):384-92.

Hassold T, Abruozzo M, Adkins K, Griffin D, Merrill M, Millie E, Saker D, Shen J, Zaragoza M. Human aneuploidy: incidence origin etiology. *Environ Mol Mutagen*. 1996;28(3):167-75.

Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet.* 2001 Apr;2(4):280-91.

Hassold T, Hall H, Hunt P. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going. *Hum Mol Genet.* 2007 Oct 15;16 Spec No. 2:R203-8.

Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2004 Jan 31;328(7434):261

Homburg R, Lambalk CB. Polycystic ovary syndrome in adolescence – a therapeutic conundrum. *Hum Reprod.* 2004 May;19(5):1039-42.

Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Bromocriptine for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2000;(2):CD000044.

Huinink J, Brähler H. Zur Häufigkeit gewollter und ungewollter Kinderlosigkeit. *Jahrbuch der medizinischen Psychologie*, 2000;(17):43-54. Göttingen: Hogrefe.

Jain T, Soules MR, Collins JA. Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrat challenge test for the ovarian reserve screening *Fertil Steril.* 2004 Jul;82(1):180-5.

Juul S, Karmaus W, Olsen J. Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. *Hum Reprod.* 1999 May;14(5):1250-4.

Kuliev A, Cieslak J, Verlinsky Y. Frequency and distribution of chromosome abnormalities in human oocytes. *Cytogenet Genome Res.* 2005;111(3-4):193-8.

Lambalk CB, De Koning CH, Braat DD. The endocrinology of dizygotic twinning in the human. *Mol Cell Endocrinol.* 1998 Oct 25;145(1-2):97-102.

Lass A, Gerrard A, Abusheikha N, Akagbosu F, Brinsden P. IVF performance of women who have fluctuating early follicular FSH levels. *J Assist Reprod Genet.* 2000 Nov;17(10):566-73.

Léridon H. Sterility and subfecundity: from silence to impatience? *Popul Engl Sel.*, 1992 Paris(4):35-54.

Léridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Hum Reprod.* 2004 Jul;19(7):1548-53

Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, Drews MR, Miller BT, Scott RT Jr. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2001 Oct;76(4):666-9.

Liebermann J, Tucker MJ. Vitrifying and warming of human oocytes, embryos, and blastocysts: vitrification procedures as an alternative to conventional cryopreservation. *Methods Mol Biol.* 2004;254:345-64.

Lintsen AM, Pasker-de Jong PC, de Boer EJ, Burger CW, Jansen CA, Braat DD, van Leeuwen FE. Effects of subfertile cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Hum Reprod.* 2005 Jul;20(7):1867-75.

Ludwig M, Diedrich K. Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001 May;80(5):452-66.

Ludwig M. *Gynäkologische Endokrinologie – Ein Handbuch für die Praxis*, 1. Aufl. Optimist Fachbuchverlag Hamburg 2010.

Ludwig M, Finas A, Katalinic A, Strik D, Kowalcek I, Schwartz P, Felberbaum R, Küpker W, Schöpfer B, Al-Hasani S, Diedrich K. Prospective, randomized study to evaluate the success rates using HCG, vaginal progesterone or a combination of both for luteal phase support. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001 Jun;80(6):574-82.

- Luna M, Vela G, McDonald CA, Copperman AB. Results with GnRH antagonist protocols are equivalent to GnRH agonist protocols in comparable patient populations. *J Reprod Med.* 2012 Mar-Apr;57(3-4):123-8.
- Machtinger R, Racowsky C. Morphological systems of human embryo assessment and clinical evidence. *Reprod Biomed Online.* 2013 Mar;26(3):210-21.
- Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC. Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update.* 2002 Jul-Aug;8(4):333-43.
- Makrakis E, Angeli I, Agapitou K, Pappas K, Dafereras A, Pantos K. Laser versus mechanical assisted hatching: a prospective study of clinical outcomes. *Fertil Steril.* 2006 Dec;86(6):1596-600
- Marconi M, Pilatz A, Wagenlehner F, Diemer T, Weidner W. Are antisperm antibodies really associated with proven chronic inflammatory and infectious diseases of the male reproductive tract? *Eur Urol.* 2009 Oct;56(4):708-15
- Maruyama T, Masuda H, Ono M, Kajitani T, Yoshimura Y. Human uterine stem/progenitor cells: their possible role in uterine physiology and pathology. *Reproduction.* 2010 Jul;140(1):11-22
- Martins WP, Rocha IA, Ferriani RA, Nastri CO. Assisted hatching of human embryos: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Reprod Update.* 2011 Jul-Aug;17(4):438-53.
- Matsumoto J, Hata T. Re-evaluation of secondary amenorrheic patients one year after initial diagnosis: a prospective study. *J Nippon Med Sch.* 2004 Feb;71(1):63-8.
- McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev.* 2000 Apr;21(2):200-14..

McLachlan RI, O'Bryan MK. Clinical Review: State of the art for genetic testing of infertile men. *Clin Endocrinol Metab.* 2010 Mar;95(3):1013-24.

McLernon DJ, Harrild K, Bergh C, Davies MJ, de Neubourg D, Dumoulin JC, Gerris J, Kremer JA, Martikainen H, Mol BW, Norman RJ, Thurin-Kjellberg A, Tiitinen A, van Montfoort AP, van Peperstraten AM, Van Royen E, Bhattacharya S. Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *BMJ.* 2010 Dec 21;341:c6945.

Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Soules MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Oct;181(4):952-7.

Min JK, Breheny SA, MacLachlan V, Healy DL. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The singleton, term gestation, live birth rate per cycle initiated: the BESST endpoint for assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2004 Jan;19(1):3-7.

Montag M, van der Ven H. Gibt es Vorteile des Assisted Hatching? Inwieweit ist mit Gefahren des Assisted Hatching für den sich entwickelnden Embryo zu rechnen? *Reproduktionsmedizin*, 2000. Volume 16, Issue 1,62-63

Montag M, Van Der Ven H, Van Der Ven K. Erste klinische Erfahrungen mit der Polkörperdiagnostik in Deutschland. *J Fertil Reprod.* 2002;12(4):7-12.

Motazedian S, Babakhani L, Fereshtehnejad SM, Mojthahedi K. A comparison of bromocriptine & cabergoline on fertility outcome of hyperprolactinemic infertile women undergoing intrauterine insemination. *Indian J Med Res.* 2010 May;131:670-4.

Munné S, Lee A, Rosenwaks Z, Grifo J, Cohen J. Diagnosis of major chromosome aneuploidies in human preimplantation embryos. *Hum Reprod.* 1993 Dec;8(12):2185-91.

Ng EH, Lau EY, Yeung WS, Ho PC. HMG is as good as recombinant human FSH in terms of oocyte and embryo quality: a prospective randomized trial. *Hum Reprod.* 2001 Feb;16(2):319-25.

Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000 Jun 24;320(7251):1708-12.

Nygren KC, Andersen AN. Assisted reproductive technology in Europe, 1999. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2002 Dec;17(12):3260-74.

Ochs, M. & Orban, R. Was heißt schon Idealfamilie? 2002, Frankfurt/M.: Eichborn.

Olivius K, Friden B, Lundin K, Bergh C. Cumulative probability of live birth after three in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril.* 2002 Mar;77(3):505-10.

Osmanagaoglu K, Tournaye H, Camus M, Vandervorst M, Van Steirteghem A, Devroey P. Cumulative delivery rates after intracytoplasmic sperm injection: 5 years follow up of 498 patients. *Hum Reprod.* 1999 Oct;14(10):2651-5.

Out HJ, Mannaerts BM, Driessen SG, Bennink HJ. A prospective, randomized, assessor-blind, multicentre study comparing recombinant and urinary follicle stimulating hormone in in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1995 Oct;10(10):2534-40.

Overstreet JW, Katz DF, Yudin AI. Cervical mucus and sperm transport in reproduction. *Semin Perinatol.* 1991 Apr;15(2):149-55.

Palomba S, Orio F, Zullo F. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006 Jul;86 Suppl 1:S26-7.

Pasqualie R, Filicori M. Insulin sensitizing agents and polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* (1998) 138 253±254

Paulson RJ, Boostanfar R, Saadat P, Mor E, Tourgeman DE, Slater CC, Francis MM, Jain JK. Pregnancy in the sixth decade of life: Obstetric outcomes in women of advanced reproductive age. *JAMA*. 2002 Nov 13;288(18):2320-3.

Paulson RJ, Hatch IE, Lobo RA, Sauer MV. Cumulative conception and live birth rate after oocyte donation: implications regarding endometrial receptivity. *Hum Reprod*. 1997 Apr;12(4):835-9.

Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Mar;66(3):309-21.

Raga F, Bonilla-Musoles F, Casan EM, Bonilla F. Recombinant follicle stimulating hormone stimulation in poor responders with normal basal concentration of follicle stimulating hormone and estradiol: improved reproductive outcome. *Hum Reprod*. 1999 14(6):1431-34.

Reece SM, Harkless G. Divergent themes in maternal experience in women older than 35 years of age. *Appl Nurs Res*. 1996 Aug;9(3):148-53.

Römer T. *Uterusfehlbildungen* 2011 Berlin. Walter de Gruyter.

Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, von Düring V, Skjaerven R, Vatten LJ. Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ICSI; a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother. *Hum Reprod*. 2006 Sep;21(9):2353-8.

Ryan GL, Zhang SH, Dokras A, Syrop CH, Van Voorhis BJ. The desire of infertile patients for multiple births. *Fertil Steril*. 2004 Mar;81(3):500-4.

Saldarriaga W, García-Perdomo HA, Arango-Pineda J, Fonseca J. Karyotype versus genomic hybridization for the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Mar;212(3):330.e1-10

Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update*. 2008 Sep-Oct;14(5):415-29

Scheffer GJ, Broekmans FJ, Looman CW, Blankenstein M, Fauser BC, teJong FH, teVelde ER. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod*. 2003 Apr;18(4):700-6.

Schmidt-Matthiesen H, Wallwiener D. *Gynäkologie und Geburtshilfe: Lehrbuch für Studium und Praxis*. 2004 Stuttgart: Schattauer Verlag.

Schröder AK, Katalinic A, Diedrich K, Ludwig M. Cumulative pregnancy rates and drop-out rates in a German in-vitro fertilisation program: 4102 cycles in 2130 patients *Reprod Biomed Online*. 2004 May;8(5):600-6.

Shibahara H, Takamizawa S, Hirano Y, Ayustawati, Takei Y, Fujiwara H, Tamada S, Sato I. Relationships between Chlamydia trachomatis antibody titers and tubal pathology assessed using transvaginal hydrolaparoscopy in infertile women. *Am J Reprod Immunol*. 2003 Jul;50(1):7-12.

Shoham Z. The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2002 Jun;77(6):1170-7.

Siebzehrübl E, van Uem J, Todorow S, Wildt L, Lang N. Kryokonservierung humaner Pronukleus-Stadien im Rahmen der extrakorporalen Befruchtung. *Arch Gynecol Obstet*. 1989 245(1):841-43.

Slama R, Hansen OK, Ducot B, Bohet A, Sorensen D, Giorgis Allemand L, Eijkemans MJ, Rosetta L, Thalabard JC, Keiding N, Bouyer J. Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nation-wide basis. *Hum Reprod*. 2012 May;27(5):1489-98.

Smith KE, Buyalos RP. The profound impact of patient age on pregnancy outcome after early detection of fetal cardiac activity. *Fertil Steril*. 1996 Jan;65(1):35-40.

Spandorfer SD, Avrech OM, Colombero LT, Palermo GD, Rosenwaks Z. Effect of parental age on fertilization and pregnancy characteristics in couples treated by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1998 Feb;13(2):334-8.

Statistisches Bundesamt Deutschland, Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. 2001 1(1):3-6.

Statistisches Bundesamt Deutschland, Geburtentrends und Familiensituation in Deutschland. 2012.

Stephen EH, Chandra A. Declining estimates of infertility in the United States: 1982-2002. *Fertil Steril*. 2006 Sep;86(3):516-23.

Stilley JA, Birt JA, Sharpe-Timms KL. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility. *Cell Tissue Res*. 2012 Sep;349(3):849-62.

Surrey ES, Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril*. 2000 Apr;73(4):667-76.

Taupitz J. Welche Möglichkeiten bietet die moderne Auslegung des Embryonenschutzgesetzes? *Gynäkologe*, 2009 42:502-7.

Tavmergen E, Göker EN, Sendag F, Sendag H, Levi R. Comparison of short and long ovulation induction protocols used in ART applications according to the ovarian response and outcome of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2002 Jan;266(1):5-11.

te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update*. 2002 Mar-Apr;8(2):141-54.

Thompson JR, Williams CJ. Genomic imprinting and assisted reproductive technology: connections and potential risks. *Semin Reprod Med.* 2005 Aug;23(3):285-95.

Tierling S, Souren NY, Gries J, Loporto C, Groth M, Lutsik P, Neitzel H, Utz-Billing I, Gillessen-Kaesbach G, Kentenich H, Griesinger G, Sperling K, Schwinger E, Walter J. Assisted reproductive technologies do not enhance the variability of DNA methylation imprints in human. *J Med Genet.* 2010 Jun;47(6):371-6.

Ulug U, Ben-Shlomo I, Turan E, Erden HF, Akman MA, Bahceci M. Conception rates following assisted reproduction in poor responder patients: a retrospective study in 300 consecutive cycles. *Reprod Biomed Online.* 2003 Jun;6(4):439-43.

van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Broekmans FJ, Bouckaert PX, Bossuyt PM, van der Veen F, Mol BW. Predictive value and clinical impact of basal follicle-stimulating hormone in subfertile, ovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun;92(6):2163-8.

van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, van de Swaluw AM, Lambalk CB, Kortman M, Laven JS, Jansen CA, Helmerhorst FM, Cohlen BJ, Willemsen WN, Smeenk JM, Simons AH, van der Veen F, Evers JL, van Dop PA, Macklon NS, Burger CW. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod.* 2011 Dec;26(12):3456-65.

Van Royen E, Mangelschots K, De Neubourg D, Valkenburg M, Van de Meerssche M, Ryckaert G, Eestermans W, Gerris J. Characterization of a top quality embryo, a step towards single-embryo transfer. *Hum Reprod.* 1999 Sep;14(9):2345-9.

van Santbrink EJ, Eijkemans MJ, Macklon NS, Fauser BC. FSH response-dose can be predicted in ovulation induction for normogonadotropic anovulatory infertility. *Eur J Endocrinol.* 2002 Aug;147(2):223-6.

Van Steirteghem AC, Liu J, Joris H, Nagy Z, Janssenswillen C, Tournaye H, Derde MP, Van Assche E, Devroey P. Higher success rate by intracytoplasmatic sperm injection than by subzonal insemination. Report of a second series of 300 consecutive treatment cycles. *Hum Reprod.* 1993 Jul;8(7):1055-60.

Verhelst J, Abs R. Hyperprolactinemia: pathophysiology and management. *Treat Endocrinol.* 2003;2(1):23-32.

Verhoeve HR, Steures P, Flierman PA, van der Veen F, Mol BW. History of induced abortion and the risk of tubal pathology. *Reprod Biomed Online.* 2008 Feb;16(2):304-7.

Voullaire L, Wilton L, McBain J, Callaghan T, Williamson R. Chromosome abnormalities identified by comparative genomic hybridization in embryos from women with repeated implantation failure. *Mol Hum Reprod.* 2002 Nov;8(11):1035-41.

Walker MC, Murphy KE, Pan S, Yang Q, Wen SW. Adverse maternal outcomes in multifetal pregnancies. *BJOG.* 2004 Nov;111(11):1294-6.

Wallace WH, Kelsey TW. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. *Hum Reprod.* 2004 Jul;19(7):1612-7.

Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997 Mar;26(1):189-218.

Welt CK, Hall JE, Adams JM, Taylor AE. Relationship of estradiol and inhibin to the follicle-stimulating hormone variability in hypergonadotropic hypogonadism or premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Feb;90(2):826-30.

Widra EA, Gindoff PR, Smotrich DB, Stillman RJ. Achieving multiple-order embryo transfer identifies women over 40 years of age with improved in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1996 Jan;65(1):103-8.

Witsenburg C, Dieben S, Van der Westerlaken L, Verburg H, Naaktgeboren N. Cumulative live birth rates in cohorts of patients treated with in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2005 Jul;84(1):99-107

Wu CH. Less miscarriage in pregnancy following Tamoxifen treatment of infertile patients with luteal phase dysfunction as compared to Clomiphene treatment. *Early Pregnancy.* 1997 Dec;3(4):301-5.

Zech H, Neunteufel, W. Stimulationsschemata zur assistierten Reproduktion. *Reproduktionsmedizin* 1998 14:115-23.

## **7. Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Hiwa Nahid, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kinderwunschbehandlung von Patientinnen nach dem 40. Lebensjahr. Retrospektive Datenanalyse einer IVF-Klinik von 1995 bis 2000“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

### **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

keine

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **8.Lebenslauf**

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

## **9.Danksagung**

An dieser Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. med. Heribert Kantenich für die Überlassung des Themas und die gute Betreuung.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. rer. nat. C. Sibold für die Supervision. Er unterstützte mich wohlwollend und geduldig während des gesamten Verlaufes der Arbeit.

Ebenso danke ich den Mitarbeitern des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité Berlin für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung.

Ein herzliches Dankeschön geht an meine Mutter, deren Unterstützung mir zu jeder Zeit gewiss war.