

Pro & Kontra: Sterilitätsbehandlung bei Frauen ab 40

Last-Minute-Mütter: Was ist möglich – und was ist sinnvoll?

Inzwischen ist es Alltag in den gynäkologischen Praxen: die geplante, oft sehr späte Erfüllung des Kinderwunsches. Patientinnen kommen nach langjähriger Kontrazeption und abgeschlossener beruflicher und sozioökonomischer Etablierung mit dem Wunsch nach einem späten Kind. Dabei stellt sich bei Frauen ab 40 oft die Frage, ob eine Sterilitätsbehandlung Sinn macht.

Aus der Sicht des Reproduktionsmediziners

Eine repräsentative Umfrage des Al-lensbach-Institutes 2007 bei deutschen Frauen ab 16 Jahren ergab folgende Einschätzungen: 28% glauben, dass es ab 35 Jahren schwieriger wird, schwanger zu werden, 40% sehen eine erschwerte Konzeption erst ab 40 Jahren und 14% sogar erst ab 45 Jahren. Dabei belegen wissenschaftliche Untersuchungen schon seit langem, dass bereits ab 30 die Fruchtbarkeit einer Frau deutlich sinkt. Mehr als 80% der deutschen Frauen sind somit falsch informiert.

Der Versicherungsmathematiker Hans Münzner errechnete bereits 1934 für eine 40-jährige Frau eine weniger als 10%ige Schwangerschaftswahrscheinlichkeit im Zeitraum eines Jahres. Pro natürlichem Zyklus dürfen wir von einer etwa 5–7%igen Konzeptionswahrscheinlichkeit bei 40-jährigen und von etwa 3% bei 45-jährigen Frauen ausgehen. Zur Erinnerung: Die natürliche Konzeptionsrate pro Zyklus liegt altersunabhängig bei durchschnittlich 27–30%. Betrachtet man kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten, zeigt sich, dass es bei 80% aller Paare innerhalb von sechs Zyklen zu einer Schwangerschaft kommt. Die meisten Schwangerschaften treten dabei innerhalb der ersten drei Zyklen auf. Diese kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit nimmt natürlich statistisch signifikant mit zunehmendem Alter der Frau ab.

Betrachtet man allerdings Paare, bei denen es schließlich zu einer Schwanger-

schaft gekommen ist, nimmt die kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit mit zunehmendem Alter statistisch nicht signifikant ab und liegt nach sechs Zyklen bei 88%. Nur bei 2% der schließlich erfolgreichen Paare hat es mit einer Schwangerschaft länger als zwölf Zyklen gedauert. Es gibt also auch im höheren Alter (über 35) eine Gruppe hoch fruchtbarer Frauen, die genau wie in jungen Jahren schnell schwanger werden können. Mit zunehmendem Alter wird also die zunächst homogen fertile Gruppe junger Frauen durch einen gesteigerten Anteil erheblich subfertiler bzw. infertiler Frauen zunehmend heterogen, was einen graduellen Effekt des Alters auf die Fertilität vortäuscht. Für die Zeugungsfähigkeit des Mannes gilt im Übrigen, dass sie nicht konstant mit dem Alter abnimmt.

Paare mit unerfülltem Kinderwunsch haben eine krankheitsbedingt niedrige bzw. aufgehobene Chance auf eigenen Nachwuchs und das gilt auch für Frauen 40 und älter, die natürlich nicht per se alleine altersabhängig hochgradig sub- bzw. infertil sind. Das Jahrbuch 2007 des Deutschen IVF-Registers (DIR) weist für Frauen von 35 bis 39 Jahren sowohl für die IVF- wie auch die ICSI-Behandlung eine Schwangerschaftsrate von 28 bzw. 27% pro Embryotransfer nach. In der prognostisch günstigen Situation mit mindestens zwei befruchteten Eizellen im Überschuss ergibt sich sogar eine Schwangerschaftsrate von 33 bzw. 32%. Damit



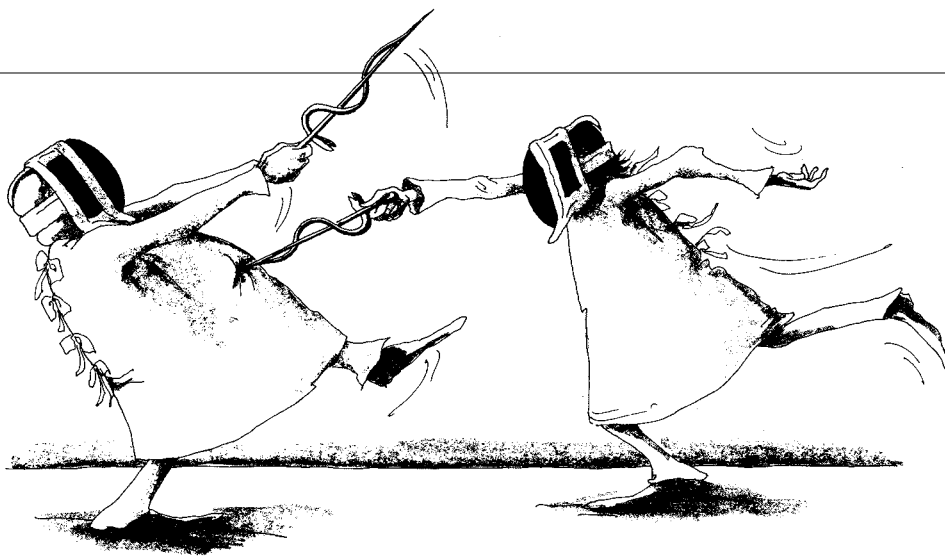
PD Dr. med.
Christian Gnoth

...ist niedergelassener Gynäkologe und ist Gesellschafter einer Praxisklinik für Familienplanung, Endokrinologie und

Reproduktionsmedizin in Grevenbroich.

besteht kein Zweifel, dass Frauen dieser Altersgruppe sehr von einer Behandlung profitieren, deren Schwangerschaftsaussicht ansonsten in Abhängigkeit von der Diagnose und der Zeitdauer des bisher unerfüllt gebliebenen Kinderwunsches deutlich niedriger oder gar aufgehoben wäre. Die Daten des Deutschen IVF-Registers zeigen auch, dass bei Frauen ab 40 die Schwangerschaftsraten 18 bzw. 14% bei einer IVF bzw. einer IVF/ICSI-Therapie betragen. Ab 45 Jahren allerdings unterschreiten sie die 5%-Grenze.

Bezogen auf die natürliche Konzeptionswahrscheinlichkeit pro Zyklus bzw. die Konzeptionsaussichten (in Abhängigkeit von der medizinischen Diagnose und der Zeitdauer des bisher unerfüllt gebliebenen Kinderwunsches) profitieren Paare mit Frauen bis 45 Jahre im Allgemeinen von einer invasiven Sterilitätstherapie. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass mit zunehmendem Alter – insbesondere ab 40 Jahren – das Risiko auf eine Fehlgeburt deutlich ansteigt und nach den Daten des Deutschen IVF-Registers bei Frauen ab 40 im Bereich von 30 bis über 50% liegt.



Vor einer invasiven Sterilitätstherapie gehört zu einer umfassenden Beratung eine individuelle Prognoseabschätzung – nicht zuletzt deshalb, weil die nicht unerheblichen Kosten dieser Behandlung derzeit von den Patienten in der Regel selbst getragen werden müssen. Vor allem zwei Parameter haben sich dabei als relevant erwiesen: Die Bestimmung des Anti-Müller-Hormons (AMH) und der „antral follicle count“. Aktuelle Studien haben gezeigt, dass wir bei einem Wert des AMH unter 0,5 ng/ml von einer signifikant reduzierten Schwangerschaftsaussicht ausgehen müssen. Nach unseren eigenen Daten ist das AMH als Screening-Parameter für eine reduzierte ovarielle Reserve („poor response“, maximal vier Oozyten bei der Follikelpunktion) geeignet, da es bei einem Wert von $\leq 1,26$ ng/ml mit einer Sensitivität von 97% alle „poor responder“ prospektiv identifiziert. Bei Werten von $\leq 0,5$ ng/ml ist sogar eine „very poor response“ (maximal zwei Eizellen) wahrscheinlich. Die Spezifität zum Abschätzen der ovariellen Reaktion und der Schwangerschaftsaussicht kann durch ein zusätzliches Zählen der antralen Follikel (3–9 mm, normal: mehr als fünf pro Ovar) deutlich erhöht werden.

Zusammengefasst zeigen auch unsere Daten, dass es bei Frauen ab 40 mit einem AMH oberhalb des Cut-Offs für eine reduzierte ovarielle Funktionsreserve (1,26 ng/ml) keinen Grund gibt, aufgrund niedriger Chancen von einer invasiven Sterilitätstherapie abzuraten. Die Schwangerschaftsaussicht liegt hier bei über 15%. Bei AMH-Werten zwischen $\geq 0,5$ ng/ml und $\leq 1,25$ ng/ml müssen wir eine ungenügende ovarielle Antwort mit reduzierter Schwangerschaftsaussicht erwarten – wobei sich allerdings durch Dosisanpassung in der Stimulationsbe-

handlung durchaus noch realistische Erfolgsaussichten ergeben können. Israelische Studien haben gezeigt, dass auch bei Frauen über 40 mit einem Maximum von neun Behandlungszyklen eine kumulative Schwangerschaftsrate nach IVF von knapp über 40% möglich ist. Lediglich bei AMH-Werten von $\leq 0,1$ sollte man in der Regel von einer Behandlung absehen.

Auch bei nachgewiesener ovarieller „low response“ in einem Vorzyklus können weitere Zyklen bei Frauen ab 40 bessere Ergebnisse zeigen. Durch Steigerung der Gonadotropin-Dosis bis maximal 450 Einheiten kann eine ovarielle Antwort mit einer höheren Eizellausbeute erreicht werden. Alternativ bietet sich der Verzicht auf eine hochdosierte Hormontherapie und die Durchführung einer In-Vitro-Fertilisation im natürlichen Zyklus an. Das spart Kosten, sodass ggf. eine Serie von Therapiezyklen infrage kommen kann. Ob die zusätzliche Anwendung der Polkörperbiopsie die Schwangerschaftsrate verbessern und die Abortrate deutlich senken kann, müssen zukünftige Studien noch erhärten. Bei Frauen über 45 sind die Chancen auf eine erfolgreiche Behandlung generell sehr niedrig und angesichts der zusätzlich hohen Abortrate sollte eine Behandlung nur in individuellen Ausnahmefällen ins Auge gefasst werden.

In diesem Zusammenhang sind aktuelle Daten aus dem australischen IVF-Register von großer Bedeutung: Sie zeigen, dass für Frauen ab 30 jedes zusätzliche Jahr, in dem die Patientin eine invasive Sterilitätstherapie weiter aufschiebt, mit einer 11% geringeren Chance auf eine Schwangerschaft verbunden ist. Hätten alle Frauen über 35 nur ein Jahr früher eine In-Vitro-Fertilisation

oder ICSI in Anspruch genommen, wäre die Anzahl aller geborenen Kinder um mehr als 15% höher gewesen.

Heutzutage dürfen aber auch ökonomische Überlegungen nicht fehlen: Eine jüngst publizierte amerikanische Studie im *American Journal of Managed Care* hat die staatliche Rendite für ein durch IVF gezeugtes Kind im Modell errechnet. Bezogen auf die durchschnittliche Lebenserwartung und bei Vollbeschäftigung im Erwerbsleben kamen die Wissenschaftler auf eine 700%ige Rendite für den Staat. Die „Rentabilitätsgrenze“ zugunsten der staatlichen Investitionen in den USA liegt – volle Beschäftigung vorausgesetzt – bei 34 Lebensjahren für ein Kind nach natürlicher Konzeption und bei 40 Jahren für ein Kind, das durch IVF bei einer Mutter über 40 gezeugt wurde. Nicht berücksichtigt sind dabei die positiven Auswirkungen durch jedes zusätzliche Kind auf das allgemeine Wirtschaftswachstum vor allem in einer schrumpfenden Gesellschaft.

Zusammengefasst ist es vom medizinischen und wohl auch vom ökonomischen Standpunkt aus nicht gerechtfertigt, Patientinnen im Alter ab 40 Jahren generell reproduktionsmedizinische Maßnahmen vorzuenthalten. Eine individuelle Prognoseabschätzung und Aufklärung über die möglicherweise entstehenden Kosten ist allerdings dringend erforderlich. Dabei muss ein weiterer Irrtum ausgeräumt werden, dass bei älteren Frauen die Chancen auf eine erfolgreiche Therapie im Ausland höher seien. Das ist falsch! Nur Eizellspenden (die in Deutschland verboten sind) führen zu höheren Erfolgsraten. Grundsätzlich gilt auch, vor allem Frauen im Alter von etwa 35 Jahren, dazu zu ermutigen, früh ihr AMH in einem Labor mit validierten Referenzwerten bestimmen zu lassen. Mehr als sechs erfolglose Zyklen sollte man bei Frauen um 35 Jahren nicht verstreichen lassen, ohne ihnen zu reproduktionsmedizinischer Diagnostik und ggf. Therapie zu raten.

Literatur beim Verfasser

PD Dr. med. Christian Gnoth
Rheydter Straße 143
41515 Grevenbroich

Aus der Sicht einer Neonatologin

Vor dem Hintergrund veränderter Lebensbedingungen hat sich das Reproduktionsverhalten in unserer Gesellschaft deutlich verändert. Bedingt durch ein besseres, auch Mädchen und Frauen uneingeschränkt zugängliches Bildungsangebot ist das Leben der meisten Frauen bis in das dritte Lebensjahrzehnt hinein bestimmt durch Ausbildung und das Bestreben, im Beruf Fuß zu fassen. Der Wunsch nach einem Kind wird damit häufig erst in der zweiten Hälfte des dritten Lebensjahrzehnts oder noch später drängend. Es steht außer Frage, dass auch in diesem Alter ein glücklicher Verlauf einer Schwangerschaft möglich ist und viele Frauen auch die spätere Mutterschaft als sehr beglückend empfinden und mit ihren Kindern ein gelungenes Leben führen.

Biologisch sind jedoch der Realisierung des Kinderwunsches Grenzen gesetzt, sodass der Einsatz fertilitätsmedizinischer Maßnahmen notwendig wird. In einer individualisierten, pluralistischen Gesellschaft erscheint es nahezu selbstverständlich, diese Maßnahmen dann auch einzusetzen. Dennoch gibt es einige, teilweise gravierende Gründe, die dies zumindest fragwürdig erscheinen lassen.

Zu allen Zeiten hat es spontan eintretende Schwangerschaften bei Frauen jenseits des 35. Lebensjahres gegeben und wir wissen, dass ein höheres mütterliches Alter mit erhöhten Risiken für Mutter und Kind einhergeht: Auf mütterlicher Seite sind dies vor allem ein höheres Gestoserisiko, ein höheres Risiko für einen Gestationsdiabetes sowie die Neigung zur Zervixinsuffizienz und vorzeitigen Wehentätigkeit. Beim Kind bestehen Risiken für Wachstumsretardierung sowie eine zu frühe Geburt. Beide Zustände bedingen eine erhöhtes Risiko für Früh- und Spätmorbidität, die für die betroffenen Kinder und Familien eine erhebliche Belastung darstellen und auch das Gesundheitssystem belasten. Neben diesen Risiken, die zumindest durch entsprechend intensiviertere Vorsorgemaßnahmen beeinflussbar sind, beinhaltet ein höheres mütterliches Alter bekanntlich auch eine

höhere Wahrscheinlichkeit für Fehlbildungen sowie insbesondere für chromosomale Störungen aller Art.

Die mütterlichen und kindlichen Risiken, die nach fertilitätsmedizinischen Maßnahmen beobachtet werden, sind denen sehr ähnlich, die durch ein höheres mütterliches Alter bedingt sind. Auch hier besteht für das Kind ein deutlich erhöhtes Frühgeburtsrisiko – eine zu frühe Geburt ist nach wie vor der häufigste Grund für Säuglingssterblichkeit und beinhaltet ein hohes Risiko für die Entstehung von körperlichen, geistigen und psychischen Problemen oder Behinderungen. Das Frühgeburtsrisiko nach fertilitätsmedizinischen Maßnahmen wird noch verschärft durch die erheblich höhere Rate an Zwillingen und höhergradigen Mehrlingen. Es ist daher, wenn fertilitätsmedizinische Maßnahmen bei älteren Frauen eingesetzt werden, von einer deutlich höheren Rate an nicht glücklich verlaufenden Schwangerschaften auszugehen. Damit stehen sowohl die behandelnden Ärzte als auch die potenziellen Eltern vor einem Dilemma.

Einerseits wissen wir heute, dass eine positive und angstfreie Stimmungslage der Mutter in der Schwangerschaft sich günstig auf die Beziehungsentwicklung zum Kind auswirkt, die postnatale Bindung an das Kind fördert und die Wahrscheinlichkeit einer depressiven Verstimmung nach der Geburt senkt. Dies schafft die ideale Voraussetzung für eine ungestörte Entwicklung des Kindes. Von daher ist es allen Kindern und werdenden Eltern zu wünschen, unvoreingenommen in eine Schwangerschaft hineingehen zu können und sich nicht mit Sorgen belasten zu müssen. Andererseits ist jedoch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der oben genannten Komplikationen so hoch, dass die behandelnden Ärzte allein schon aus forensischen Gründen über die Risiken aufklären müssen. Da für die werdenden Eltern bereits früh in der Schwangerschaft Entscheidungen anstehen, die sorgfältige Abwägungen erfordern, ist auch aus ihrer Sicht eine umfassende Information notwendig.



Dr. med. Angela Kribs

... ist Kinderärztin, Neonatologin und pädiatrische Intensivmedizinerin. An der Universitätskinderklinik in Köln ist sie als Oberärztin tätig.

Wie wollen die werdenden Eltern, die viele teils auch sehr unangenehme Interventionen im Rahmen der Sterilitätsbehandlung auf sich genommen haben, sich zur Frage der Pränataldiagnostik mit dem Ziel des Ausschlusses einer Chromosomenstörung stellen? Welche Konsequenzen hätte hier ein entsprechender pathologischer Befund? Die Entscheidung zum Schwangerschaftsabbruch führt meist zum Gefühl der Schuld, das Leben des Kindes aktiv beendet zu haben, das man vorher mit allen Mitteln „erzungen“ hat. Oder ist der Kinderwunsch so groß, dass den Eltern das Leben mit einem behinderten Kind – dessen Leben unter Umständen auch zeitlich limitiert ist – erstrebenswerter erscheint als ein Leben ohne Kind? In diesem Fall sind die Anforderungen an die Eltern und deren Ressourcen enorm.

Entsprechende Fragen stellen sich auch, wenn es nach anfangs glücklichem Schwangerschaftsverlauf zu Frühgeburtsbestrebungen kommt und unter Umständen an der Grenze der extrauterinen Lebensfähigkeit weitere Entscheidungen gefällt werden müssen. Gleiches gilt, wenn nach einer Frühgeburt und Beginn einer Intensivtherapie Komplikationen auftreten, die ein gesundes Überleben nicht mehr möglich erscheinen lassen und sich die Frage nach einer Begrenzung der Therapie stellen.

Es wäre unverantwortlich, die möglichen Probleme nach Einsatz fertilitätsmedizinischer Maßnahmen den Paaren vorzuenthalten und sie ohne entsprechende Aufklärung in die Schwangerschaft zu führen. Andererseits ist es aber auch offensichtlich, dass die vorrangige Beschäftigung mit derartigen Fragen die Aufnahme einer Beziehung zum Kind blockieren kann. Dies hat nicht selten erhebliche Auswirkungen auf die spätere

Entwicklung der Eltern-Kind-Beziehung und die kindliche Entwicklung.

Leider fehlen zu dieser Fragestellung belastbare Daten in der Literatur. Aus der Sicht des klinisch tätigen Neonatologen – der zweifelsohne auch nur dann involviert wird, wenn die Schwangerschaft nicht glücklich verläuft und ein frühgeborenes oder gesundheitlich beeinträchtigtes Kind zur Welt gekommen ist – scheint dieses Problem jedoch erhebliche Relevanz zu haben. Von daher erscheint es notwen-

dig, diesbezüglich belastbare Daten durch eine sorgfältige Nachuntersuchung der Kinder und Eltern vor allem auch im psychologischen Bereich zu erheben.

Aus neonatologischer Perspektive sollten bei älteren Frauen fertilitätsmedizinische Maßnahmen nicht unkritisch eingesetzt werden. Insbesondere könnte eine psychologische Betreuung der Eltern vor Einsatz der Maßnahmen, während der Schwangerschaft und ggf. nach der Geburt des Kindes es den Eltern zu er-

leichtern, sich auch in möglichen konfliktbehafteten Situationen intuitiv und uneingeschränkt ihrem Kind zuzuwenden. In diesem Bereich besteht dringender Forschungsbedarf.

Dr. med. Angela Kribs

Abteilung Neonatologie
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Kinderheilkunde der Universität zu Köln
Kerpener Str. 62
50937 Köln

Aus der Sicht des Kinderpsychiaters

Zu Teenager-Schwangerschaften liegen eine ganze Reihe von Untersuchungen mit empirischen Ergebnissen vor, für die jungen Mütter wurde beispielsweise das Präventionsprojekt „PRO KIND“ entwickelt, um sie in ihrer Situation zu unterstützen. Dagegen finden sich zum Thema der „späten Mutter“ wenig Hinweise. Dabei gleichen sich nach Berger [1] die Beziehungs- und Bindungsprobleme der späten und der minderjährigen Mütter mit ihren Kindern in mancherlei Hinsicht.

Die klinische Erfahrung mit den späten Müttern und ihrem Wunschkind, so Berger, legen nahe, dass bei diesen Frauen spezifische, sehr konflikthaft verlaufende Reifungsprozesse zur Mütterlichkeit lange abgewehrt bzw. angehalten worden sind. Das immer erwünschte, aber erst „kurz vor Torschluss“ geborene Wunschkind trifft auf eine anspruchsvolle Erwartungshaltung seiner Mutter mit ausgeprägten Beziehungswünschen, die eine altersangemessene Ablösung und Individuation im Verlauf der Entwicklung erschweren können. Als das größte Problem in der Beziehung zwischen Mutter und Kind als auch in der therapeutischen Arbeit erwies sich die Schwierigkeit der Mütter, sich aktiv an das Kind anzupassen, eine hinreichende mütterlich-sorgende Funktion zu übernehmen und Separationsschritte beim Kind zuzulassen.

Neuere Studien haben die Bedeutung der elterlichen Anpassungsaufgaben bzw. Risikobelastung für das Auftreten frühkindlicher Regulationsprobleme und von

frühen Entwicklungsrisiken herausgestellt: Die relevanten psychosozialen Auffälligkeiten bestehen vor allem in beengten Wohnverhältnissen, bei allein erziehenden Müttern, depressiven bzw. chronisch erschöpften Müttern und einem mangelnden Bewältigungsverhalten mit geringen intuitiven elterlichen Kompetenzen [2, 4]. Insbesondere multiple organische und psychosoziale Risikobelastungen erschweren die weitere emotionale und kognitive Entwicklung [3]. Eine solche Kumulation ist bei älteren Müttern eher zu erwarten, sodass diese Mutterschaftskonstellation eine besondere Beratung und Unterstützung verlangt [5]. Dies trifft vor allem dann zu, wenn neben den bereits erwähnten psychosozialen Risiken noch Konflikte und weitere psychische Belastungen der Mutter hinzukommen [6].

Zusammenfassend lässt sich folgendes festhalten: Die Literatur gibt zwar keine eindeutigen Hinweise darauf, dass die Entwicklung von Kindern später Mütter mit einem deutlich erhöhten Risiko verbunden ist – andererseits muss man jedoch bei ihnen mit einer Kumulation von psychischen und psychodynamischen Faktoren rechnen, die sich negativ auf die Qualität der Mutter-Kind-Beziehung und auf die sozial-emotionale Entwicklung auswirken können.

Literatur

1. Berger M. Klinische Erfahrungen mit späten Müttern und ihrem Wunschkind. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr* 1989; 16–24



Prof. Dr. med. Gerd Lehmkuhl

... ist Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie der Universität zu Köln. Er ist Mitglied

im Wissenschaftlichen Beirat Psychotherapie der Bundesärztekammer.

2. Laucht M et al. Frühkindliche Regulationsprobleme: Vorläufer von Verhaltensauffälligkeiten des späteren Kindesalters? In: Papousek M et al. Regulationsstörungen der frühen Kindheit. Frühe Risiken und Hilfen im Entwicklungskontext der Eltern-Kind-Beziehungen. Verlag Huber, Bern 2004, 339–56
3. Laucht M et al. Motorische, kognitive und sozial-emotionale Entwicklung von 11-Jährigen mit frühkindlichen Risikobelastungen: Späte Folgen. *Z Kinder-Jugendpsychiatr* 2002; 30: 5–19
4. Papousek M. Regulationsstörungen in der frühen Kindheit: Klinische Evidenz für ein neues diagnostisches Konzept. In Papousek M et al. Regulationsstörungen der frühen Kindheit. Frühe Risiken und Hilfen im Entwicklungskontext der Eltern-Kind-Beziehungen. Verlag Huber, Bern 2004, 77–110
5. Stern DN. Die Mutterschaftskonstellation. Verlag Klett-Cotta, Stuttgart 1998
6. Stretch DD et al. The Nature of Mother and Toddler Problems. Patterns of disturbance and disadvantage. *Eur Child and Adolesc Psych* 1999; 9: 92–106

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Lehmkuhl

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters
Universität zu Köln
Robert-Koch-Str. 10
50931 Köln