

Kinder – ja, aber später!

Individuelle, prognostische und präventive Aspekte des reproduktiven Alterns

Autor: Univ.-Prof. Dr. med. Christian J. Thaler, M.I.A.C., F.C.R.I.



Das Thema Familienplanung ist häufig nicht nur eine Frage des richtigen Partners zur richtigen Zeit. Tatsächlich gibt es heute dermaßen viel zu tun in der Zeit zwischen zwanzig bis vierzig – angefangen bei der Berufsausbildung, gefolgt vom passenden Job und dem Beginn der eigenen Karriere. Vielleicht sind auch größere Reisen geplant und wenn der richtige Partner gefunden ist, wird oft an ein gemeinsames Eigenheim gedacht.

Bei all dem kann man schnell aus den Augen verlieren, dass rein biologisch gesehen, die optimale Zeit zum Kinderkriegen bereits in den (frühen) 20er Jahren liegt. Und das wird auch aktuell von den allermeisten Menschen falsch eingeschätzt – wie eine Umfrage des Allensbacher Instituts belegt: Über die Hälfte der befragten Deutschen meint, dass es für eine Frau erst ab etwa 40 oder gar erst ab Mitte 40 schwieriger wird, schwanger zu werden.

Die Zeit läuft...

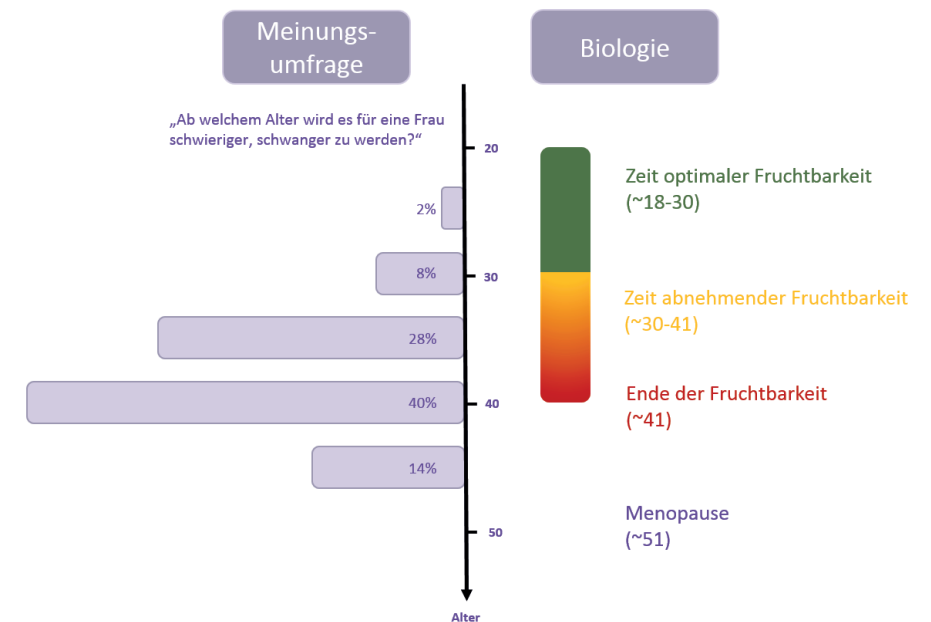


Abbildung 1:
Laut einer Meinungsumfrage geht über die Hälfte der befragten Deutschen davon aus, dass es erst ab 40, bzw. sogar erst ab Mitte 40 schwieriger wird, schwanger zu werden. Dagegen findet sich biologisch gesehen bereits ab Anfang 30 eine abnehmende Schwangerschaftschance und ab Anfang 40, also bereits 10 Jahre vor dem durchschnittlichen Menopausealter (Zeitpunkt der letzten Regelblutung), sind Schwangerschaften nur noch die Ausnahme.



Natürlich gehen die Schwangerschaftschancen nicht plötzlich, sondern nach und nach, quasi schleichend zurück. Und doch ist die Chance auf eine spontane Schwangerschaft ab Mitte 30, und auch bei völlig gesunden Paaren, nur noch etwa halb so hoch wie mit Anfang 20.

Bei Frauen Anfang 40, also einem Alter, in dem sich die meisten Menschen heute zurecht noch ziemlich jung, gesund und dynamisch fühlen, treten Schwangerschaften

dann nur noch in Ausnahmefällen ein! Hinzu kommt noch das Risiko von Fehlgeburten, welches mit den Jahren stetig größer wird und für eine Frau von Anfang 40 bereits bei etwa 30% liegt.

Der Hauptgrund für diesen ungünstigen Einfluss des Alters auf die Fruchtbarkeit liegt vor allem an der zunehmenden Rate von Eizellen mit chromosomalen Störungen, also Problemen in der Verteilung des Erbguts (siehe Abb. 3).

Lebensalter und monatliche Schwangerschaftsraten

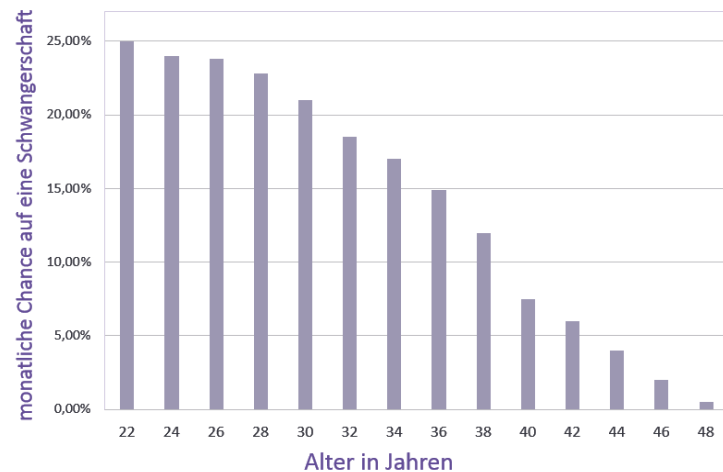


Abbildung 2:

Die monatliche Chance auf eine Schwangerschaft nimmt langsam aber stetig ab – von etwa 25% bei jungen Frauen auf sehr kleine einstellige Werte für Frauen Mitte der 40.

Während bei Frauen mit Anfang 20 nur etwa jede zehnte Eizelle eine chromosomale Störung aufweist, finden sich derartige Probleme bei einer 40-Jährigen in nahezu 90% aller Eizellen. Dies führt oft zu Fehlgeburten und seltener zur Geburt lebensfähiger, aber auffälliger Kinder, z.B. mit dem Down-Syndrom.

Altersabhängige Zunahme von Eizellen mit chromosomalen Störungen und von Fehlgeburten

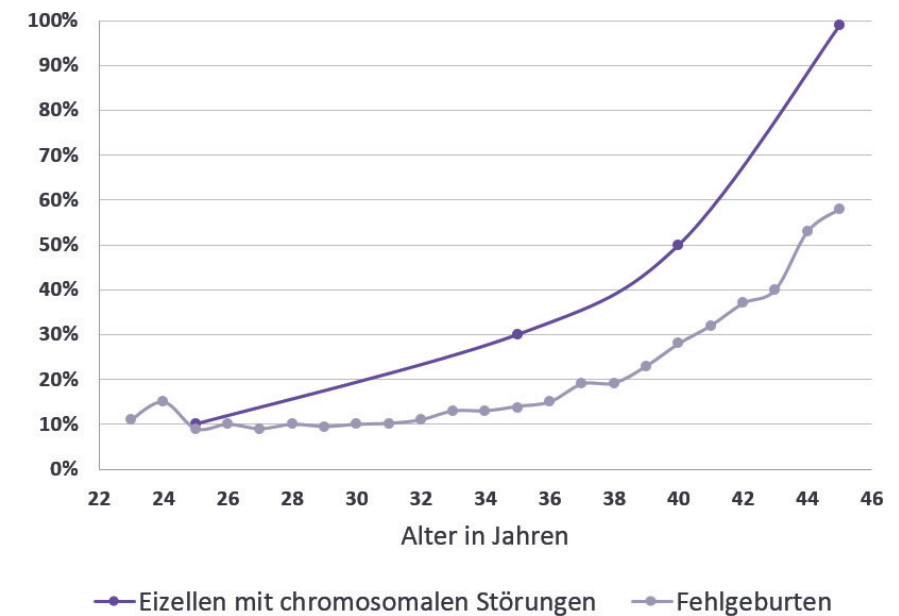
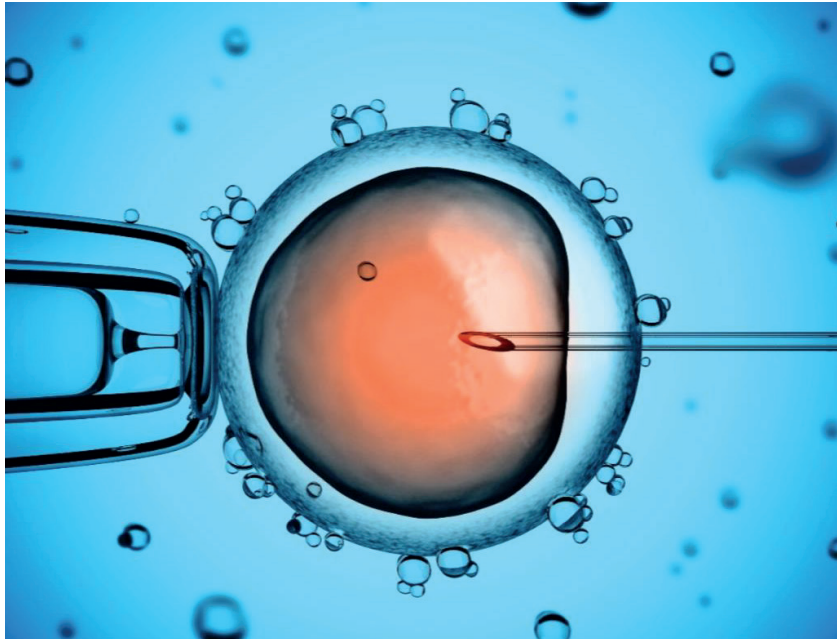


Abbildung 3

Die monatliche Heranreifung befruchtungsbereiter Eizellen



In jedem fruchtbaren Monat treten in den beiden Eierstöcken jeweils etwa 5-15 Eibläschen in die Reifung ein. Von dieser monatlichen Gruppe, man spricht auch von der Kohorte, reift allerdings nur ein einziges, das dominanteste Eibläschen aus, welches dann platzt („Eisprung“) und die befruchtungsbereite Eizelle freisetzt.

Die restlichen Eibläschen der monatlichen Kohorte, die normalerweise nicht ausreifen, können durch eine Hormonbehandlung im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung allerdings auch ausgereift werden, so dass in diesen Fällen deutlich mehr als eine einzige Eizelle zur Verfügung stehen kann.

Mithilfe der sogenannten Eierstock-Stimulation können durch sehr sorgfältig dosierte Tabletten oder Hormon-Spritzen mehrere Eibläschen ausgereift werden. Die auf diese Weise heran gereiften Eizellen können im Rahmen eines kleinen Eingriffs aus dem Eierstock herausgesaugt werden.

Die ovarielle Reserve und die Verfahren der assistierten Fortpflanzung (künstliche Befruchtung)

Die Anzahl an Eibläschen, die monatlich heranreifen (Kohorte), kann von Frau zu Frau ziemlich unterschiedlich sein. Während dies für die natürliche Fruchtbarkeit offenbar keine größere Rolle spielt, denn dabei kommt es ja nur auf die eine natürlich ausreifende Eizelle an, spielt die monatliche Kohorte für die Verfahren der assistierten Fortpflanzung eine große Rolle.

Dabei steigt mit der Anzahl herangereifter und damit auch verfügbarer Eizellen auch die Chance auf eine normale Befruchtung, die embryonale Entwicklung und letztlich auch eine normale Schwangerschaft. Durch die Befruchtung mehrerer Eizellen gelingt es im Rahmen der assistierten Fortpflanzung nicht nur deutlich höhere monatliche Schwangerschaftschancen zu erreichen, sondern auch den ungünstigen Effekt des Alterns ein wenig hinaus zu schieben (siehe Abb. 4).

Ergebnisse der künstlichen Befruchtung

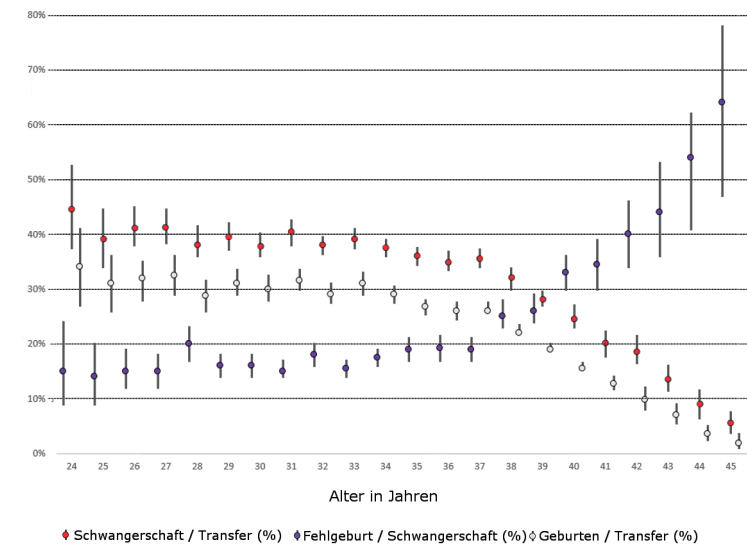


Abbildung 4:
Raten von Schwangerschaften, Geburten so wie Fehlgeburten nach unterschiedlichen Methoden der assistierten Fortpflanzung.

Die Durchschnittszahlen aller deutschen Kinderwunschzentren (D.I.R. = Deutsches IVF Register) ergeben für junge Frauen Schwangerschaftschancen pro Behandlungszyklus von etwa 45% und diese sind damit deutlich höher als im natürlichen Zyklus (~25% vgl. Abb. 2).

Mit zunehmendem Alter sinken die hohen Schwangerschaftschancen im Rahmen der assistierten Fortpflanzung zunächst nur gering ab, um etwa 5-10% bis Mitte 30.

Die Fehlgeburtsraten steigen allerdings auch hier ab Mitte 30 deutlich an – ähnlich wie die natürlich entstandenen Schwangerschaften (siehe Abb.3).

Zusätzlich muss man bedenken, dass die günstigeren Schwangerschaftsraten im Rahmen der assistierten Reproduktion bei Frauen von Mitte 40 nicht repräsentativ sind, denn man wird dieses aufwändige Verfahren natürlich vor allem bei Frauen nutzen, bei denen die Erfolgsaussichten besonders vielversprechend sind.

Eierstockreserve, reproduktives Altern und individuelle Faktoren

Für die Schwangerschaftschancen der assistierten Fortpflanzung spielt neben der chromosomalen Beschaffenheit vor allem die Anzahl der heranreifenden Eizellen eine große Rolle und diese hängt wesentlich von der monatlichen Kohorte ab (s.o.).

Je mehr Eibläschen ins „monatliche Rennen“ gehen, umso mehr Eizellen können durch die hormonelle Stimulationsbehandlung ausgereift und letztlich auch befruchtet werden, womit die Schwangerschaftschancen steigen.

Die durchschnittliche Größe der monatlichen Kohorte nimmt mit dem Älterwerden ab, kann sich jedoch auch innerhalb altersgleicher Frauen deutlich voneinander unterscheiden.

Es gibt vielfältige Einflussfaktoren auf diese Eierstockreserve, viele davon sind nicht beeinflussbar, wie z.B. familiäre und genetische Faktoren.

Dadurch wird nicht nur die Anzahl monatlich heranreifender Eibläschen vermindert, sondern auch die fruchtbare Lebensphase und die Zeit der Eierstockfunktion insgesamt verkürzt.

So erklärt sich auch, dass Frauen mit geringer Eierstockreserve meist früher in die Wechseljahre kommen und eher die letzte Monatsblutung, die Menopause, erleben.

Die Menopause wird bei Mitteleuropäerinnen durchschnittlich mit 51 Jahren erlebt, kann aber in Ausnahmefällen deutlich später, aber auch deutlich früher eintreten.

5% aller Frauen erleben die Menopause vor dem 45. Lebensjahr (frühzeitige Menopause) und 1% sogar vor dem 40. Lebensjahr (vorzeitige Menopause).

Dies ist von großer Bedeutung, wenn man bedenkt, dass schon etwa 10 Jahre vor dem erwarteten Menopausealter die Chancen für eine natürliche Schwangerschaft stark sinken (siehe Abb.5).

Die Auswirkungen des Alterns auf die Fruchtbarkeit

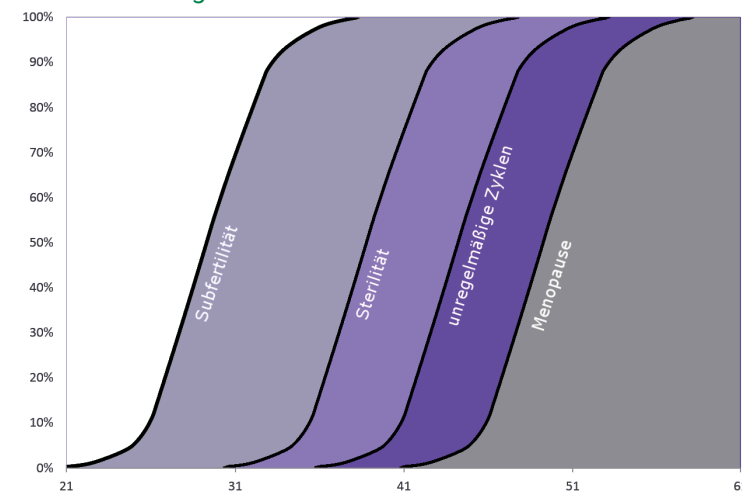


Abbildung 5:
Die letzte Monatsblutung wird bei Mitteleuropäerinnen durchschnittlich mit 51 Jahren erlebt. Etwa 5 Jahre vorher kommt es zu unregelmäßigen Zyklen, aber bereits 10 Jahre vorher gehen die Schwangerschaftschancen gegen Null (Sterilität).

Bereits 20 Jahre vor dem Menopausealter beginnen die Schwangerschaftschancen allmählich abzusinken. Dies ist besonders einschneidend für Frauen mit frühzeitiger oder vorzeitiger Menopause, denn bei ihnen kann bereits mit Anfang 20 eine Subfertilität (sehr geringe Schwangerschaftschancen) und mit Anfang 30 eine Sterilität (Unfruchtbarkeit) eintreten.

Einschätzung der Eierstockreserve

Angesichts der weitreichenden Bedeutung der Eierstockreserve kann es wichtig sein, diese im individuellen Fall möglichst gut abzuschätzen.

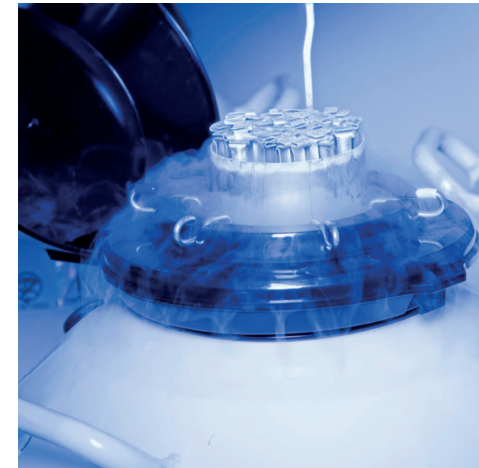
Hierzu stehen dem Frauenarzt vor allem zwei Möglichkeiten zur Verfügung:

- Mittels Ultraschall lassen sich zum Beginn des Monatszyklus die heranreifenden Eibläschen deutlich darstellen und abzählen, woraus sich eine gute Abschätzung der Eierstockreserve ergibt.
- Ähnlich gut gelingt dies mit einem Hormonwert, dem AMH, welcher von unreifen Eibläschen gebildet wird und eine gute Abschätzung der Eierstockreserve ermöglicht.

Eine andere Form der Abschätzung liefern mittlerweile Gentests, die vor allem das Risiko einer frühzeitigen Erschöpfung der Eierstöcke zu präzisieren helfen. So scheint etwa der „Fertify-Test“ eine zuverlässigere Abschätzung des Risikos einer frühzeitigen Menopause zu ermöglichen.

Anstelle der durchschnittlichen 5% kann das Fertify-Ergebnis ein besonders hohes Risiko (bis zu 15%) oder auch ein vermindertes Risiko von lediglich 2% oder 3% ergeben.

Das Tiefgefrieren von Eizellen



Was soll man jetzt einer Frau raten, bei der ein hohes Risiko für eine frühzeitige oder vorzeitige Menopause besteht? Natürlich könnte man empfehlen, eine Schwangerschaft möglichst bald anzustreben.

Dieser Rat lässt sich aber natürlich in vielen Fällen nicht so leicht unmittelbar umsetzen. Sehr oft wird man daher nach anderen Alternativen suchen.

Eine vergleichbare, wenn auch besonders extreme Situation ergab sich schon seit langem bei der Behandlung junger Frauen mit Krebserkrankungen, denn die hierbei oft erforderliche Krebsbehandlung (Chemotherapie & Strahlen-Behandlung) kann die Eierstockreserve innerhalb kurzer Zeit komplett zum Versiegen bringen. Es waren diese Fälle, für die man als allererstes die Methoden des Fruchtbarkeitserhalts entwickelt hat.

Ähnlich wie bei den Methoden der assistierten Fortpflanzung bekommen diese Patientinnen Hormonspritzen zur Heranreifung der Eibläschen und diese werden unter einer leichten Narkose abgesaugt.

Auf diese Weise kann man unbefruchtete Eizellen gewinnen und tiefgefrieren und in diesem Zustand lassen sie sich fast beliebig lange aufbewahren. Zu einem späteren Zeitpunkt, etwa nach überstandener Krebsbehandlung, können die Eizellen dann aufgetaut und befruchtet werden.

Die resultierenden Embryonen können in die Gebärmutter eingesetzt werden und eine Schwangerschaft auslösen, selbst wenn die Eierstöcke zu diesem Zeitpunkt vollständig funktionslos sind.



Inzwischen ist das Tiefgefrieren unbefruchteter Eizellen zu einem Routineverfahren geworden, dessen Nutzung weit über den Einsatz bei Frauen vor Krebsbehandlungen oder bei drohender frühzeitiger Menopause hinausgeht.

Besonders in den USA lassen viele junge Frauen ihre Eizellen tiefgefrieren, um die „Rush Hour“ des Lebens zu entstressen und um mehr Zeit für Ausbildung, Karriere und Partnerschaft zu haben.

Rein biologisch gesehen, sind diese Überlegungen durchaus sinnvoll und nachvollziehbar, denn insbesondere bei jüngeren Frauen können im Rahmen von 1-2 Entnahmezyklen genügend chromosomal intakte Eizellen gewonnen und tiefgefroren werden, um mit guter Wahrscheinlichkeit damit, zu einem womöglich deutlich späteren Zeitpunkt, eine Schwangerschaft zu ermöglichen.

Die Chancen hierfür liegen pro unbefruchteter Eizelle bei durchschnittlich etwa 5%, wobei dieser Prozentsatz bei Eizellen jüngerer Frauen etwas höher und bei älteren Frauen

um einiges niedriger sein kann.

Dies führt zur Empfehlung, dass man sich bei der Zahl einzufrierender Eizellen in etwa am Lebensalter orientieren sollte.

Damit wird aber bereits eine ganz besondere Herausforderung dieses Konzepts deutlich: Während man bei älteren Frauen deutlich mehr Eizellen einfrieren sollte, um eine ausreichende Fruchtbarkeitsreserve zu erhalten, wird genau dies mit zunehmendem Alter auch schwieriger. Denn mit dem reproduktiven Altern nehmen die Eierstockreserve und damit auch die monatliche Eizellkohorte ab (s.o.).

Entsprechend können pro Zyklus auch nur weniger Eizellen ausgereift und abgesaugt werden.

Ältere Frauen benötigen also meistens höhere Dosen an Stimulationshormonen und mehrere Entnahmezyklen.

Aus biologischer Sicht, ist die günstigste Phase für das Tiefgefrieren von Eizellen mit Anfang bis Mitte 20 – also in einer Zeit, in der man sich oft noch kaum mit dem Älterwerden auseinander setzt und man wirklich noch „alle Zeit der Welt“ hat, um „später“ in aller Ruhe schwanger zu werden.

Ablauf und Kosten

In jungen Jahren gelingt es meist relativ leicht, eine größere Anzahl chromosomal intakter Eizellen heranreifen zu lassen und diese aus den Eierstöcken abzusaugen.

Dazu genügt es meist, über 8 -10 Tage die Eireifung mittels Eigeninjektionen mit naturidentischen Hormonen anzuregen. Die ambulante Punktion findet in Kurz-narkose statt.

Die Eizellen werden gereinigt und dann bei -176°C tief gefroren. Bei diesen Temperaturen werden alle Alterungsprozesse gestoppt. Die Eizellen behalten also dauerhaft die chromosomale und biologische Beschaffenheit zum Zeitpunkt des Einfrierens bei.

Nach dem Auftauen können die Eizellen dann befruchtet und zu Embryonen entwickelt werden. Ein bis maximal zwei Embryonen werden in die Gebärmutter zurück gegeben um sich dort einzunisten.

Abhängig von den Rahmenaspekten kann man so pro Embryotransfer Schwangerschaftsraten von etwa 40% erzielen. Dieses Verfahren wurde schon millionenfach bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch angewandt; es ist sicher und risikoarm.

Beachten sollte man allerdings die Kosten des Verfahrens, da diese nicht von der Krankenversicherung übernommen werden. Dabei können mehrere tausend Euro zusammenkommen – allerdings bieten viele Kinderwunschzentren auch Pauschalbeträge an. Hinzu kommen noch die Kosten für die Hormonpräparate, für die Gefrierlagerung und für das Auftauen, die Befruchtung der Eizellen und den Transfer der resultierenden Embryonen.

Grundsätzlich gilt

So interessant die Möglichkeiten des „Social Freezings“ auch sein mögen: jeder medizinische Eingriff bedarf einer guten Begründung, der eine umfangreiche Beratung und eine verantwortliche Entscheidung vorausgehen. Dazu gehört, mögliche Alternativen, Nebenwirkungen und Risiken sowie auch die Kosten des Verfahrens abzuwägen.

Danksagung:

Dank geht an das Team des Hormon- und Kinderwunschzentrums für konstruktive Hinweise und anregende Diskussionen zu diesem Manuskript.

Der Firma Marckryl Pharma danken wir für die technische Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts und die graphische Bearbeitung der Abbildungen 1-5.

Univ.-Prof. Dr. med. Christian J. Thaler, M.I.A.C., F.C.R.I.

Leiter des Hormon- und Kinderwunschzentrums

Bildnachweis:

iStock by Getty Images; Pixabay

Die Abbildungen 1- 5 wurden von Marckryl Pharma modifiziert und nehmen Bezug auf folgende Quellen:

Abbildung 1: Allensbacher Archiv, IfD-Umfrage 10005, Mai / Juni 2007; sowie te Velde E et al, Human Reproduction Update 2002; 141-154

Abbildung 2: M. Sara Rosental, *The Fertility Sourcebook*, 1999

Abbildung 3: Anderson AMN et al (2000) BMJ 320: 1708-12; Pellestor F et al (2003) Human Genet 112(2):195-203

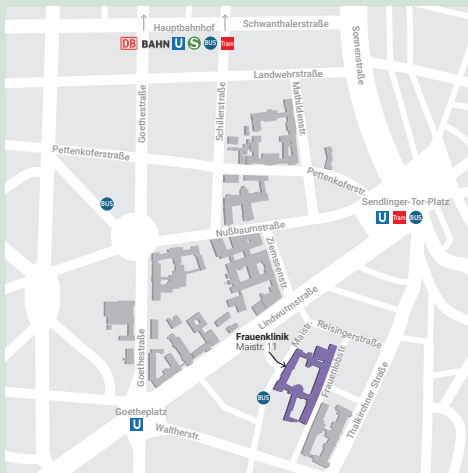
Abbildung 4: Deutsches IVF Register, Jahrbuch 2016: J Reproduktionsmed Endokrinol 2016

Abbildung 5: te Velde E et al, Human Reproduction Update 2002; 141-154

S.12: pixabay

Notizen

Lageplan



Kontakt

Univ.-Prof. Dr. med. Christian J. Thaler, M.I.A.C., F.C.R.I.
 Leiter des Hormon- und Kinderwunschzentrums
 LMU Klinikum München

Campus Innenstadt

Maistr. 11, 80337 München

Campus Großhadern

Marchioninstr. 15, 81377 München

Termine (standortübergreifend): Tel: 4400-76876

www.kinderwunsch-LMU.de