

Birgit Seelbach-Göbel, Wolfgang Würfel (Hrsg.)

Schwangerschaft mit 40 Plus

Birgit Seelbach-Göbel, Wolfgang Würfel (Hrsg.)

Schwangerschaft mit 40 Plus



Kinderwunschbehandlung, Schwangerschafts- und
Geburtsbetreuung

DE GRUYTER

Herausgeber

Prof. Dr. med. Birgit Seelbach-Göbel

Klinik für Geburtshilfe und Gynäkologie
der Universität Regensburg – St. Hedwig
Krankenhaus Barmherzige Brüder
Steinmetzstraße 1–3
93049 Regensburg
E-Mail: birgit.seelbach-goebel@barmherzige-
regensburg.de

Prof. Dr. Dr. med. Wolfgang Würfel

Kinderwunsch Centrum München (MVZ)
Lortzingstraße 26
81241 München
E-Mail: prof.w.wuerfel@ivf-muenchen.de

ISBN: 978-3-11-051813-9

e-ISBN (PDF): 978-3-11-052280-8

e-ISBN (EPUB): 978-3-11-052194-8

Library of Congress Control Number: 2018957801

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliographie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Der Verlag hat für die Wiedergabe aller in diesem Buch enthaltenen Informationen mit den Autoren große Mühe darauf verwandt, diese Angaben genau entsprechend dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes abzdrukken. Trotz sorgfältiger Manuskriptherstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ganz ausgeschlossen werden. Autoren und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht.

Die Wiedergabe der Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dergleichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte, eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

© 2019 Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston

Einbandabbildung: Wavebreakmedia / iStock / Getty Images

Satz: L42 AG, Berlin

Druck und Bindung: CPI books GmbH, Leck

www.degruyter.com

Vorwort

In den letzten Jahren bzw. Jahrzehnten hat die Zahl der Patientinnen, die mit über 40 Jahren ihr erstes Kind erwarten, deutlich zugenommen. Zugenommen haben auch Berichte von Frauen, die anscheinend mühelos mit über 50 Jahren ebenfalls noch Kinder bekommen können. Das alles summiert sich zu dem Gesamteindruck, dass es jenseits des 40. Lebensjahres einerseits unproblematisch ist, noch eine Familie zu gründen und dass andererseits die entsprechenden Schwangerschaften kein erhöhtes Risiko beinhalten. Dem ist aber sicherlich nicht so.

Allein schon die Etablierung einer Schwangerschaft mit über 40 Jahren ist aus reproduktionsmedizinischer Sicht in keinster Weise ein einfaches Unterfangen. Denn: Schon ab dem 35. Lebensjahr nimmt die Fertilität sukzessive ab, und die Abortraten sowie die Schwangerschaftskomplikationen nehmen zu. Das ist für viele Paare oft eine bittere Erkenntnis, weswegen sie nach vielfachen Fehlversuchen gerne den Weg ins Ausland suchen, um hier eine Behandlung vermittelt Eizellspende durchführen zu lassen. Doch gerade diese Schwangerschaften, also nach Eizellspende, implizieren wiederum deutlich erhöhte Anforderungen an die Schwangerschaftsvorsorge und das geburtshilfliche Management.

Das vorliegende Buch will somit versuchen, von verschiedenen Seiten zu beleuchten, welche Möglichkeiten es gibt, mit Unterstützung jenseits der 40 noch schwanger zu werden und welche spezifischen Probleme für den Schwangerschafts- und Geburtsverlauf zu berücksichtigen sind.

Professor Dr. med. Birgit Seelbach-Göbel

Professor Dr. Dr. med. Wolfgang Würfel

München und Regensburg, Frühjahr 2019

Inhalt

Vorwort — V

Autorenverzeichnis — XI

Verzeichnis der Abkürzungen — XIII

1 Physiologische Grundlagen der Ovarialfunktion und der ovariellen Alterung — 1

- 1.1 Die gynäkoendokrinologische Situation heute — 1
- 1.2 Der ovarielle und der menstruelle Zyklus — 1
- 1.3 Ovarielle Alterung: Follikelreserve — 5
- 1.4 Ovarielle Alterung: zellbiologische Veränderungen — 8
- 1.5 Empfängniswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit vom Alter — 11

2 Psychosoziale Aspekte des Kinderwunsches „nach 40“ — 17

- 2.1 Zusammenfassung — 17
- 2.2 Zahlen und Fakten — 17
- 2.3 Gesellschaftliche Aspekte — 21
- 2.4 Unerfüllter Kinderwunsch und Reproduktionsmedizin:
psychosoziale Aspekte — 23
- 2.5 Familienbildung mit Eizellspende
sowie mit Embryonen Anderer — 25
- 2.6 Social (Egg) Freezing — 28
- 2.7 Abschließende Bewertung, Beratungsinhalte
und „Checkliste“ — 31

3 Immunologie der Implantation – unter besonderer Berücksichtigung von Eizell- und Embryonenspende — 39

- 3.1 Zusammenfassung — 39
- 3.2 Einleitende Gedanken — 40
- 3.3 Das HLA-System — 41
 - 3.3.1 Die Verhältnisse bei der Implantation
und in der Schwangerschaft — 41
 - 3.3.2 Interaktion mit den immunkompetenten Zellen der Mutter in spe — 43
 - 3.3.3 Sonderstellung: HLA-E — 45
 - 3.3.4 Das paternale/allogene HLA-C — 46
 - 3.3.5 Zwischenfazit — 48
- 3.4 Das Endometrium – ein hochkompetentes
immunologisches Organ — 50

3.5	Die Bedeutung der einzelnen immunkompetenten Zellen —	52
3.5.1	Die NK-Zellen —	52
3.5.2	Die Lymphozyten —	54
3.5.3	Makrophagen —	57
3.6	Der Mikrochimerismus (MC) —	58
3.6.1	Welche Zellarten können übertreten? —	59
3.6.2	Trophoblastäres Gewebe —	59
3.6.3	Embryonale Stammzellen (ES) —	59
3.6.4	Organspezifische Zellen —	60
3.6.5	Fazit —	64
4	Methoden der Kinderwunschbehandlung nach 40 und ihre Ergebnisse —	71
4.1	Operative Therapiemaßnahmen —	72
4.1.1	Endometriose —	72
4.1.2	Myome —	73
4.1.3	Polypen —	75
4.1.4	Fehlbildungen —	76
4.1.5	Refertilisierung —	77
4.2	Hormonelle Stimulation und Spontankonzeption —	79
4.3	Intrauterine Insemination —	90
4.4	IVF/ICSI —	91
4.5	PKD/PID —	95
5	Alternative und experimentelle Methoden zur Prognoseverbesserung der Kinderwunschbehandlung jenseits des 40. Lebensjahres —	105
5.1	Endometriale Rezeptivität —	105
5.2	Endometriales Mikrobiom —	107
5.3	Unterstützung der Aktivität der Mitochondrien der Eizellen —	108
5.4	Oogonial Stem Cells —	111
5.5	Fruchtbarkeitsdiät —	111
5.6	Akupunktur und Traditionelle chinesische Medizin (TCM) —	113
5.7	GM-CSF als Zusatz in Embryokulturmedium —	114
5.8	Assisted hatching —	115
5.9	Resumée —	115
6	Eizellspende, Embryospende und Leihmutterschaft —	121
6.1	Zusammenfassung —	121
6.2	Einleitung —	121
6.3	Eizellspende —	122
6.3.1	Medizinische Aspekte der Empfängerin (Schwangerschaft und Geburt) —	123

6.3.2	Medizinische Aspekte und Gefahren für die Spenderin —	123
6.3.3	Psychologische und soziale Aspekte der Eizellspende —	124
6.3.4	Aspekte der Beratung des Kinderwunschklaars in Deutschland —	126
6.4	Leihmutterschaft —	126
6.4.1	Definition —	127
6.4.2	Rechtslage —	127
6.4.3	Indikation —	127
6.4.4	Medizinische Aspekte —	128
6.4.5	Schwangerschaft und Geburt —	128
6.4.6	Psychologische Situation der Leihmutter —	129
6.4.7	Psychologische Nachuntersuchungen zu den auftraggebenden Eltern —	129
6.4.8	Ethische Aspekte —	129
6.4.9	Aspekte der Beratung und Betreuung der Leihmutterschaft —	130
6.5	Embryospende —	130
6.5.1	Medizinische Aspekte —	131
6.5.2	Embryonenspende in Deutschland —	131
6.5.3	Ethischer Rahmen —	131
6.5.4	Fazit für die Praxis —	132
7	Pränatale Diagnostik bei Schwangerschaft über 40 Jahren —	137
7.1	Hintergrund —	137
7.1.1	Maternales Erkrankungsrisiko —	137
7.1.2	Erkrankungsrisiko für das Kind —	138
7.1.3	Outcome bei maternalem Alter über 44 Jahren —	139
7.1.4	Paternales Alter —	140
7.2	Überwachung im 1. Trimenon —	140
7.2.1	Aneuploidierisiko —	141
7.2.2	Spektrum der Chromosomenstörungen —	142
7.2.3	Screeningmethoden —	143
7.2.4	Beratung einer 40-Jährigen über das Erkrankungsrisiko für den Feten —	144
7.2.5	Beratung bei Mehrlingen —	145
7.3	Überwachung im 2. Trimenon —	149
7.3.1	Mutterschaftsrichtlinien —	149
7.3.2	Hinweiszeichen für Trisomie 21 im 2. Trimenon —	150
7.3.3	Fetale Anomalien und maternale Adipositas —	153
7.3.4	Ultraschalluntersuchung bei Adipositas —	154
7.4	Überwachung im 3. Trimenon —	156
7.4.1	Intrauterine Wachstumsretardierung —	157
7.4.2	Überwachungsmethoden bei Verdacht auf Wachstumsstörung —	158

8	Komplikationen bei Schwangeren über 40 — 163
8.1	Einleitung — 163
8.2	Störungen der Frühschwangerschaft — 166
8.3	Mütterliche schwangerschaftsassozierte Mortalität — 168
8.4	Präexistente mütterliche Krankheiten — 168
8.5	Schwangerschaftsspezifische Komplikationen — 169
8.6	Geburtsmodus — 171
8.7	Kindliches Outcome — 171
8.8	Schwangerenvorsorge bei älteren Schwangeren — 175
8.8.1	Erstes Trimenon — 175
8.8.2	Zweites Trimenon — 178
8.8.3	Drittes Trimenon — 179
8.9	Geburtsplanung — 179
8.10	Entbindungsmodus — 181
8.11	Fazit — 182

	Stichwortverzeichnis — 185
--	-----------------------------------

Autorenverzeichnis

Dr. rer. nat. Dunja-Maria Baston-Büst

Universitäres interdisziplinäres Kinderwunsch-
zentrum Düsseldorf (UniKiD)
Frauenklinik des Universitätsklinikums
Düsseldorf
Moorenstraße 5
Geb. 14.75
40225 Düsseldorf
E-Mail: baston-buest@unikid.de
Kapitel 5

Prof. Dr. med. Alexandra Bielfeld

Universitäres interdisziplinäres Kinderwunsch-
zentrum Düsseldorf (UniKiD)
Frauenklinik des Universitätsklinikums
Düsseldorf
Moorenstraße 5
Geb. 14.75
40225 Düsseldorf
E-Mail: bielfeld@unikid.de
Kapitel 5

Dr. med. Daniel Fehr, M.Sc.

green-ivf
Rheydter Str. 143
41515 Grevenbroich
E-Mail: info@green-ivf.de
Kapitel 1

Dr. med. Klaus Fiedler

Kinderwunsch Centrum München (MVZ)
Lortzingstraße 26
81241 München
E-Mail: dr.k.fiedler@ivf-muenchen.de
Kapitel 4

PD Dr. med. Ute Germer

Caritaskrankenhaus St. Josef
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Landshuter Str. 65
93059 Regensburg
E-Mail: ugermer@caritasstjosef.de
Kapitel 7

Prof. Dr. med. Christian Gnath

green-ivf
Rheydter Str. 143
41515 Grevenbroich
E-Mail: info@green-ivf.de
Kapitel 1

Prof. Dr. med. Heribert Kantenich

Fertility Center Berlin
Spandauer Damm 130 (Haus 14)
14050 Berlin
E-Mail: kantenich@fertilitycenterberlin.de
Kapitel 6

Dr. med. Jan Krüsmann

Kinderwunsch Centrum München (MVZ)
Lortzingstraße 26
81241 München
E-Mail: dr.j.kruesmann@ivf-muenchen.de
Kapitel 4

Prof. Dr. med. Jan-Steffen Krüssel

Universitäres interdisziplinäres Kinderwunsch-
zentrum Düsseldorf (UniKiD)
Frauenklinik des Universitätsklinikums
Düsseldorf
Moorenstrasse 5
Geb. 14.75
40225 Düsseldorf
E-Mail: kruessel@unikid.de
Kapitel 5

Dr. med. Claudia Santjohanser

Kinderwunsch Centrum München (MVZ)
Lortzingstraße 26
81241 München
E-Mail: dr.c.santjohanser@ivf-muenchen.de
Kapitel 4

Maren Schick, M.Sc. Psych.

Institut für Medizinische Psychologie
Universitätsklinikum Heidelberg
Bergheimer Str. 20
69115 Heidelberg
E-Mail: maren.schick@med.uniheidelberg.
de
Kapitel 2

Prof. Dr. med. Birgit Seelbach-Göbel

Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg -
Klinik St. Hedwig
Steinmetzstraße 1-3
93049 Regensburg
E-Mail: birgit.seelbach-goebel@barmherzige-
regensburg.de
Kapitel 8

Prof. Dr. sc. hum. Tewes Wischmann

Institut für Medizinische Psychologie
Universitätsklinikum Heidelberg
Bergheimer Str. 20
69115 Heidelberg
E-Mail: tewes.wischmann@med.uni-heidelberg.
de
Kapitel 2

Franziska Würfel, Dipl.-Ing. (FH), M.Sc.

STRATIFYER Molecular Pathology GmbH
Werthmannstr. 1c
50935 Köln
E-Mail: Franziska.Wuerfel@Stratifyer.de
Kapitel 3

Prof. Dr. Dr. med. Wolfgang Würfel

Kinderwunsch Centrum München (MVZ)
Lortzingstraße 26
81241 München
E-Mail: prof.w.wuerfel@ivf-muenchen.de
Kapitel 3

Verzeichnis der Abkürzungen

AFC	antraler Follikelcount
AFS	American Fertility Society
AH	Assisted hatching
AK	Antikörper
ALA	α -Liponsäure
AMA	advanced maternal age
AMH	Anti-Müller-Hormon
APC	Antigen-präsentierende Zellen
ART	assistierte Reproduktionstechniken („Assisted Reproductive Technologies“)
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
ATAK	antitrophoblastärer Antikörper
ATP	Adenosintriphosphat
BELRAP	Belgian Register for Assisted Reproduction
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BMI	Body-Mass-Index
BMP-15	„Bone Morphogenetic Protein 15“
CC	Clomifencitrat
CE	chronische Endometritis
CGH	komparative genomische Hybridisierung („Comparative Genomic Hybridization“)
CMV	Cytomegalie-Virus
CoQ10	Co-Enzym Q10
CSF	Kolonie-stimulierender Faktor
CT	Cytotrophoblast
CTG	Kardiotokogramm
DC	dendritische Zellen
DIR	Deutsches IVF-Register
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EMMA	„Endometrial Microbiome Metagenomic Analysis“
ERA®	„Endometrial Receptivity Array“
ES	embryonale Stammzellen
E2	Östrogen
ESHRE	European Society for Human Reproductions and Embryology
ET	Embryotransfer
EUG	Extrauterin gravidität
EVT	Extravillöser Trophoblast
FAOSTAT	Food and Agriculture Organization
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FMF	Fetal Medical Foundation
FS	Fettsäure
FSH	follikelstimulierendes Hormon
G-CSF	Granulozyten koloniestimulierender Faktor
GDF-9	„Growth Differentiation Factor 9“
GDM	Gestational diabetes mellitus

XIV — Verzeichnis der Abkürzungen

GM-CSF	granulocyte-colony stimulating factor
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GvH	Graft-versus-Host-Reaktion
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HELLP	„haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count“
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humane Leukozyten-Antigene
HMG	humanes Menopausengonadotropin
HSA	humanes Serumalbumin
HSK	Hysteroskopie
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion („intracytoplasmatic spermia injection“)
ILT	immunglobulinähnliches Transkript („immunglobulin-like transcript“)
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IU	Internationale Units (Einheiten)
IUI	Intrauterine Insemination
IUP	Intrauterinpeppar
IVF	In-vitro-Fertilisation
kDA	Kilo-Dalton
KIR	Killer-immunglobulinähnliche Rezeptoren
KLR	Killer-lezithinähnlichen Rezeptoren („killer cell lectin-like receptor“)
LE	Lupus erythematodes
LGR	Lebendgeburtenrate
LH	luteinisierendes Hormon
LILR	Leukozyten-immunglobulinähnliche Rezeptoren („leucocyte immunoglobulin-like receptor“)
LJ	Lebensjahr
LUF-Syndrom	„luteinized unruptured follicle“-Syndrom
MC	Mikrochimärismus
MIF/MMIF	Makrophagen-Migration-Inhibitionsfaktor
MiHA	minore Histokompatibilitätsantigene
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
mtDNA	mitochondrialer DNA
MZ	Mehrzeller
NADH	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid, reduzierte Form (Elektronenaufnahme)
NGS	„Next-Generation-Sequencing“
NIPD	nichtinvasive Pränataldiagnostik
NKG2	Natürliche Killerzellen Gruppe 2
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
ODDs-Ratio	Chancenverhältnis
OR	ODDs-Ratio
PAPP-A	schwangerschaftsassoziertes Plasma-Protein A („pregnancy-associated plasma protein A“)
PCO-S/PCOS	Polycystische Ovarien-Syndrom
PCP	primär chronische Polyarthritis

PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PIBF	progesteroninduzierter Blockierungsfaktor
PID	Präimplantationsdiagnostik
PKD	Polkörperdiagnostik
PIGF	plazentarer Wachstumsfaktor (placental growth factor)
PN	Pronucleus
PND	Pränataldiagnostik
POF	Vorzeitige Ovarialinsuffizienz („premature ovarian failure“)
POR	poor ovarian response
RIF	repetitiver (rezidivierender) Implantationsfehler
RNA	Ribonucleinsäure
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
RSA	rezidivierende Spontanaborte
SART	Society for Assisted Reproductive Technology
SERM	selektiver Östrogen-Rezeptor-Modulator
SET	Single-Embryotransfer
SGA	Small for Gestational Age
sLE	Systemischer Lupus erythematoses
SOGC	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
SSW	Schwangerschaftswoche
ST	Synzytiotrophoblast
TCM	traditionelle chinesische Medizin
TEB	Trophektodermbiopsie
TESE	testikuläre Spermienextraktion
TGFB	Transformierender Wachstumsfaktor β („Transforming Growth Factor“)
TNF	Tumornekrosefaktor
UFP	ultraschallkontrollierte Follikelpunktion
UK	United Kingdom
USA	United States of America
VAMA	very advanced maternal age
VEGF	Vasoendothelialer Wachstumsfaktor („Vasoendothelial Growth Factor“)
VZO	Verkehr zum Optimum

1 Physiologische Grundlagen der Ovarialfunktion und der ovariellen Alterung

Christian Gnoth, Daniel Fehr

1.1 Die gynäkoendokrinologische Situation heute

Die endokrinologische Situation von Frauen hat sich im Vergleich zu früher stark verändert:

- frühe Menarche
- oft viele Jahre der hormonellen Kontrazeption
- viele Menstruationen infolge niedriger Kinderzahl
- zunehmende Tendenz zum Übergewicht und schließlich
- späte Erfüllung des Kinderwunsches.

Infolgedessen haben gynäkologische Krankheitsbilder wie Endometriose, Blutungsstörungen, Regeltempostörungen infolge polyfollikulärer Ovarien und der unerfüllte Kinderwunsch in den späten reproduktiven Jahren eine besondere Bedeutung erlangt und Veränderungen im alternden Ovar sind von besonderer klinischer Relevanz.

1.2 Der ovarielle und der menstruelle Zyklus

Grundsätzlich muss zwischen dem ovariellen Zyklus und dem menstruellen Zyklus unterscheiden werden.

Der menstruelle Zyklus ist das Intervall zwischen zwei Monatsblutungen, wobei definitionsgemäß der erste Periodentag der erste Zyklustag ist und der Periodenblutung ein Eisprung vorausgegangen sein muss. Andernfalls handelt es sich um eine Zwischenblutung. Nur bei knapp 20 % der Frauen ist der Zyklus fast immer gleich lang mit einer Schwankungsbreite von weniger als 5 Tage in über 80 % der Zyklen. Das Ausmaß der Schwankungen ist individuell sehr unterschiedlich und abhängig vom Alter. Zunächst sind die menstruellen Zyklen bei jungen Adolescentinnen im Rahmen des sich einregulierenden Zyklusgeschehens meist unregelmäßig und eher lang. Mit abnehmender ovarieller Reserve werden die Zyklen, nach Jahren einer stabilen Phase, dann zunehmend kürzer, um in der Perimenopause plötzlich vor dem endgültigen Ausbleiben wieder sehr lang zu werden [1],[2].

Das menstruelle Blutungsintervall hängt von der hormonellen Steuerung des Zyklus über die hypothalamische-hypophysäre-ovarielle Achse ab. Der „zentrale Puls-generator“ sind die Kisspeptin-Neurone im Hypothalamus, die die pulsatile Sekretion des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) der Neurone im Nucleus praeopticus steuern. Ein Hormon (GnRH) steuert über die Pulsfrequenz und die Pulsamplitude die

differenzielle Freisetzung zweier Gonadotropine (FSH und LH) aus den gonadotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens. Dem Ovar selbst kommt dabei die Taktgeberfunktion zu [3]. Die ovariellen Steroide haben in diesem Feedbacksystem sowohl hemmende also auch fördernde Effekte auf die Kisspeptin-Neurone und die gonadotropen Zellen der Hypophyse. Die differenzielle Produktion der ovariellen Steroide führt zur Proliferation des Endometriums, seiner Transformation und später zur Abblutung, falls es nicht zu einer Schwangerschaft kommt.

Der ovarielle Zyklus dauert gegenüber dem Monatszyklus etwa ein Jahr; von der Initiation ruhender Primordialfollikel bis hin zum Eisprung. Innerhalb dieses Jahres gehen die meisten der Follikel durch spontane Atresie zugrunde [4]. Im Ovar sind seit der Geburt bereits alle Eianlagen für das gesamte Leben vorhanden. Die Existenz von oogonialen Stammzellen wird von den meisten Forschern aus guten Gründen angezweifelt. Anderslautende Forschungsergebnisse aus 2012 ließen sich bisher nicht reproduzieren. Die Größe dieses Follikelpools, entstanden durch mitotische Teilung der Primordialfollikel, beträgt etwa 5–7 Millionen im zweiten Trimenon und später, zu Beginn der Pubertät, nur noch 500.000 ruhende Eianlagen. Diese ruhenden Primordialfollikel sind am Anfang der ersten Reifeteilung (Meiose) arretiert (Diktyotän der Prophase I) [5]. Aus diesen unreifen Eianlagen entwickeln sich maximal 400–500 im Laufe des Lebens zu reifen, sprungreifen Follikeln. Erst durch die LH-induzierte Ovulation wird die erste Reifeteilung der Meiose reinitiiert und mit dem Ausschleusen des ersten Polkörperchens abgeschlossen. Abgeschlossen wird die Meiose mit der zweiten meiotischen Teilung bei der Fertilisation. Somit kann die Meiose der Oozyten beim Menschen bis zum Eintritt in die Menopause mehrere Jahrzehnte, bis über 50 Jahre dauern. In dieser sensiblen Phase können sich schädigende Einflüsse auf die chromosomale Integrität der Oozyten aufsummieren.

Wann und wie genau im ovariellen Zyklus die Arretierung der Oozyten in der Prophase I der Meiose sukzessive aufgehoben wird, ist noch nicht vollständig bekannt. Eine wesentliche Rolle spielen dabei die Granulosazellen [5] der präantralen und antralen Follikel und das Anti-Müller-Hormon (AMH), das hormonelle Bindeglied zwischen menstruellem und ovariellen Zyklus [6] (siehe Abb. 1.1). Das AMH ist ein homodimeres Glycoprotein (Molekulargewicht 140 kDa). Das AMH wird in den Granulosazellen der kleinen antralen Follikel (2–7 mm) synthetisiert. AMH kontrolliert die Follikelrekrutierung aus dem ruhenden Follikelpool, wobei vorwiegend hemmende Wirkungen bestehen. Bereits 2–3 Wochen vor der Monatsblutung reifen zunächst 20–50 Follikel heran, von denen schließlich meistens ein dominanter Follikel selektiert wird, aus dem der Eisprung erfolgt. Dies geschieht unter dem Einfluss des Steuerhormons FSH. In dem Prozess der Follikelselektion spielt AMH eine sehr wichtige Rolle, weil es einerseits die FSH-Wirkung am wachsenden Follikel hemmt und selbst wiederum durch das von den Granulosazellen (aus den thecalen Androgenvorstufen) synthetisierte Östradiol gehemmt wird [7].

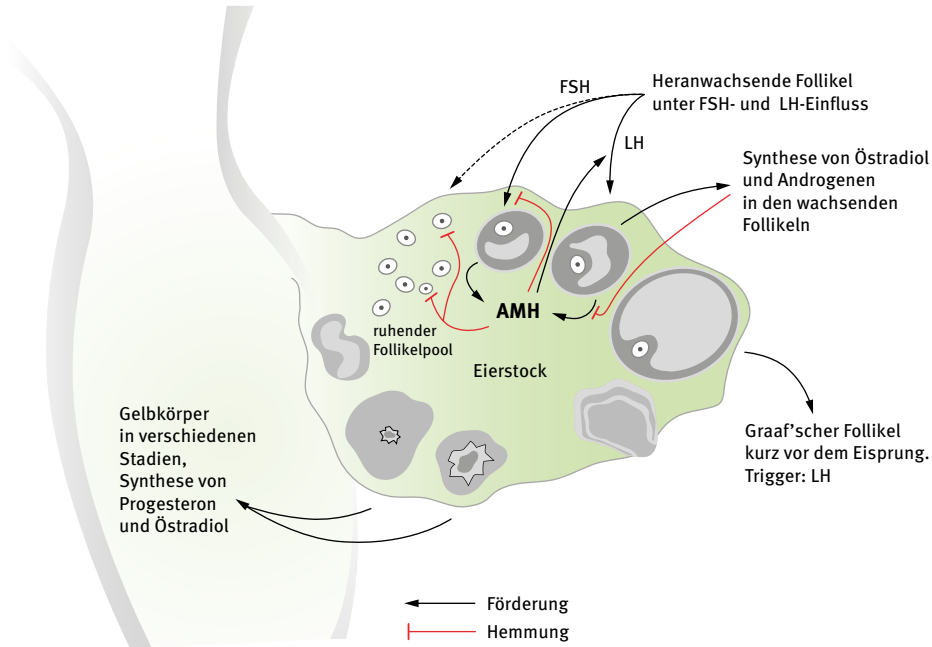


Abb. 1.1: Hormonelle Regulation der Follikelselektion. Das AMH hat wesentliche Funktionen in der Selektion des dominanten, zum Eisprung kommenden Follikels. Es wird von den kleinen, antralen Follikeln einer Größe von 2–7 mm gebildet. AMH hemmt im Wesentlichen die Follikelrekrutierung aus dem Pool ruhender Eianlagen und hemmt die FSH-Wirkung an den größeren, wachsenden Follikeln. Mit steigender Produktion von Östradiol durch diese Follikel wird die AMH-Produktion der kleinen Follikel gehemmt und es kommt damit zu einem periovulatorischen, signifikanten Absinken der AMH-Spiegel. In der späten Lutealphase steigt AMH wieder diskret an [8]. Weitere Einzelheiten im Text.

Bei polyfollikulären Ovarien und hohen AMH-Spiegeln kommt es durch Wirkung auf die hypothalamischen AMH-Rezeptoren zu einer veränderten GnRH-Pulsatilität mit der Folge einer stark vermehrten LH-Ausschüttung. Diese wiederum ist für die Androgenproduktion in den Thecazellen verantwortlich. Die LH-Tonuserhöhung kann massiv sein, was zu einem *circulus vitiosus* mit starker Hyperandrogenämie führt (*PCO-like-Syndrom*).

Erst im Verlauf der Follikelselektion erhöht sich unter FSH-Einfluss die LH-Rezeptorendichte [9]. Fünf bis sechs Tage nach dem ersten signifikanten Östrogenanstieg erfolgt dann der durch den steilen Anstieg des luteinisierenden Hormons (LH) getriggerte Eisprung und damit der Abschluss der ersten meiotischen Reifeteilung mit Auflösung des Zellkerns (*germinal vesicle breakdown*) und Ausschleusung des ersten Polkörperchens. Der Peak des LH-Anstieges ist in 25 % der Zyklen erst postovulatorisch [10]. In dieser ersten Reifeteilung werden die homologen Chromosomen getrennt und ein crossing over findet statt. Es schließt sich der 2. Arrest der meiotischen Redukti-

onsteilung in der Metaphase-II an. Entscheidende Rollen spielen in diesem Prozess das Zurückziehen der Zellfortsätze der Cumuluszellen von der Oozytenmembran, mit der sie durch *gap-junctions* verbunden waren, und die Aktivierung des maturation promoting factors (MPF, bereits charakterisiertes Heterodimer). Die vollständige Signalkette von der Erhöhung des LH's bis hin zur Vollendung der meiotischen Reifeteilung ist aber noch nicht geklärt. Für die Maus sind entsprechende Steuerfaktoren dieser Signalkette bekannt. Auch beim Menschen sind Meiosestörungen beschrieben, die zur Produktion überwiegend unreifer Eizellen führen [11].

Die Dauer des zweiten meiotischen Arrestes bestimmt die Dauer der Befruchtungsfähigkeit einer Eizelle, etwa 12–18 Stunden. In dieser Arrestphase MII können unbefruchtete Eizellen sehr gut ultraschnell eingefroren werden (Vitrifikation), um eine Fertilitätsreserve aufzubauen (*Social Freezing*).

In der Follikelreifungs- und Selektionsphase der ersten Zyklushälfte bis zum Eisprung vervielfacht sich nicht nur die Zahl der Granulosazellen in den heranwachsenden Follikeln, sondern auch die Eizelle selbst macht weitere, fundamentale biologische Veränderungen durch. Das betrifft insbesondere die Vervielfachung der oozytären Mitochondrienzahl und eine hohe Transkriptionsaktivität. In der Follikelreifungsphase nämlich erhält die Eizelle unter der Kontrolle der Granulosazellen des Cumulus oophorus die Mitgift für den nahezu gesamten Stoffwechsel des Embryos in seiner ersten Lebenswoche bis zur Implantation [12].

Nach dem durch den rapiden LH-Anstieg ausgelösten Eisprung entstehen aus den Granulosazellen des ovulierten Follikels die Hormone Östradiol und Progesteron. Diese zweite Zyklushälfte ist die Uhr des Zyklus und dauert exakt 13 Tage bevor der Gelbkörper durch programmierten Zelltod (Apoptose) abstirbt; es sei denn, eine Schwangerschaft tritt ein [13],[14]. Der menstruelle Zyklus ist also lediglich der vierwöchige Abschluss des etwa einjährigen ovariellen Zyklus und somit ein Produkt vornehmlich innerovarieller Abläufe und Steuerungsmechanismen, wobei das AMH, die ovariellen Androgene, der epidermale Wachstumsfaktor (EGF), die insulinähnlichen Wachstumsfaktoren und weitere Mitglieder der transforming growth factor β (TGFB)-Familie, zu denen auch das AMH gehört, wie GDF-9, VEGF und BMP-15 eine wichtige Rolle spielen [15]. Die Betrachtung dieser Faktoren ist wichtig zum Verständnis der Pathophysiologie z. B. von Regeltempostörungen bei Frauen mit polyfollikulären Ovarien. Mit der Alterung des Ovars verändert sich nicht nur die Zahl der Follikelanlagen, sondern auch die biologischen Eigenschaften der Oozyten und Granulosazellen, und „das Konzert“ der an der Follikelrekrutierung und -selektion beteiligten Faktoren.

1.3 Ovarielle Alterung: Follikelreserve

Die wichtigste ovarielle Veränderung mit zunehmendem Alter ist sicherlich die Abnahme der Follikelzahl. Man schätzt, dass zum Zeitpunkt der Menopause die Follikelzahl von ursprünglich 500.000 (Pubertät) auf unter 1.000 abgenommen hat. Klinisch relevant wird die Abnahme der Follikelzahl ab einem Alter von 30 Jahren. Parallel dazu läuft der steigende Anteil an Eizellen mit verminderter Qualität [16].

Die Abnahme der Follikelzahl wird begleitet von hormonellen Veränderungen, die in der klinischen Routine erfasst werden können. Aber auch klinische Zeichen spiegeln diese ovariellen Veränderungen mit zunehmendem Alter wider (Regeltempo- störung) und finden ihren Niederschlag in den abnehmenden Konzeptionswahrscheinlichkeiten. Diese Folgen der ovariellen Alterung wurden bereits 1934 durch den Berliner Versicherungsmathematiker Münzner als altersabhängige Abnahme der Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten berechnet. Sehr interessant ist eine Auswertung alter Kirchenbücher in Bezug auf Heiraten, Geburten und Taufen, die zeigte, dass die altersabhängige Abnahme der Fertilität bzw. Fertilitätsrate sich in den letzten 350 Jahren nicht wesentlich verändert hat. Entgegen anderer Vermutungen spielen somit denkbare Faktoren wie die Einnahme oraler Kontrazeptiva oder Umweltfaktoren doch keine so relevante Rolle und primär biologische Phänomene müssen die Veränderungen durch ovarielle Alterung, Regeltempo- störungen und abnehmende Fertilität klären. Aus Eizellspendeprogrammen wissen wir zudem, dass uterine Faktoren, wenn, dann nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Die Entleerung des Follikelpools und die Abnahme der Eizellqualität laufen nicht parallel, sondern für beide bestehen große interindividuelle Unterschiede. Zumindest die Größe des Eizellpools kann heute gut durch die Bestimmung des AMH

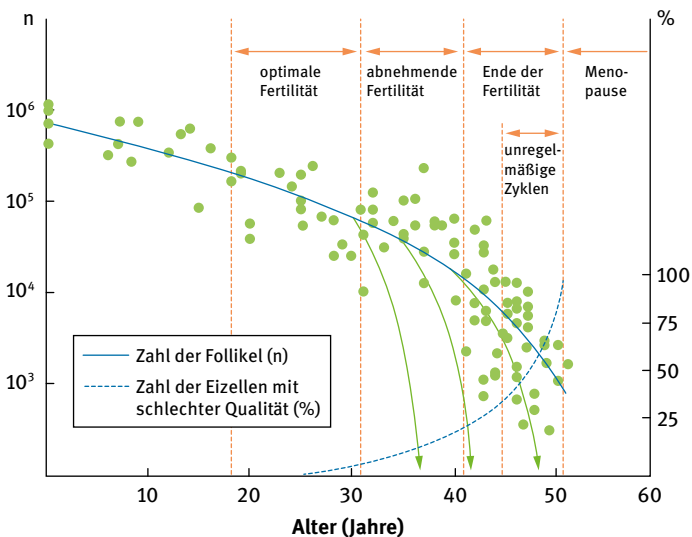


Abb. 1.2: Abnahme Follikelzahl. Abnahme der Zahl an Follikeln mit zunehmendem Alter und parallel dazu der steigende Anteil an Eizellen mit schlechter Qualität [17].