

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2021 · 14:11–19  
<https://doi.org/10.1007/s41969-021-00127-y>  
 Angenommen: 20. Januar 2021  
 Online publiziert: 3. März 2021  
 © Der/die Autor(en) 2021



Monika Martina Wölfler

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

## Fertilität – Mythos und Realität

Seit jeher spielt Fruchtbarkeit in evolutiv-biologischen, gesellschaftlichen, psychologischen und auch philosophischen Fragestellungen eine zentrale Rolle. Der vereinfachte biologische Sinn von Leben im Allgemeinen ist das Hervorbringen von Nachkommen zum Erhalt einer Spezies. Tiere und auch der vorzivilisatorische Mensch waren bzw. sind vielfältigen Gefahren ausgesetzt, die mit einer Verkürzung der biologisch denkbaren Lebenszeit einhergehen konnten und können, somit mussten Nachkommen gezeugt werden, sobald die körperlichen Voraussetzungen hierfür vorhanden waren [1]. Dies ist der Grund für hohe Fruchtbarkeit in jungen Jahren, und diesem biologischen Prinzip folgt auch nach wie vor die natürliche Fruchtbarkeit des Menschen.

Die Fruchtbarkeit (Fertilität) beschreibt die Fähigkeit, eine Schwangerschaft zu empfangen und auszutragen. Normale Fertilität ist gegeben, wenn ohne Anwendung von Verhütungsmaßnahmen und nach regelmäßigem vaginalem Geschlechtsverkehr innerhalb von 12 Monaten eine Schwangerschaft eintritt [2]. Unter Unfruchtbarkeit werden zwei Begriffe zusammenfasst: einerseits die Infertilität, die das Ausbleiben von Geburten trotz Schwangerschaften z. B. aufgrund von Frühaborten beschreibt, und andererseits die Sterilität, die das gänzliche Ausbleiben von Schwangerschaften definiert. Menschen sind im Vergleich zu anderen Spezies nicht besonders fertil, und selbst unter optimalen Voraussetzungen vonseiten beider Partner ist die Fekundabilität, also die Empfängniswahrscheinlichkeit pro Menstruationszyklus bei regelmäßigem Geschlechtsverkehr und in Abwesenheit von Sterilitätsfaktoren und Verhütung, mit durchschnittlich ca. 25 % nicht be-

sonders hoch [3]. In umfangreichen Kohortenstudien konnte gezeigt werden, dass die Fekundabilität in den ersten drei Beobachtungsmonaten Höchstwerte erreicht und dann auf durchschnittlich 15 % pro Monat abfällt. Nach einem Jahr waren die Konzeptionsversuche bei ungefähr 85 % erfolgreich. Auch Auswertungen von historischen Daten aus den vergangenen Jahrhunderten belegen diese Zahlen [1].

### Ovarielle Reserve

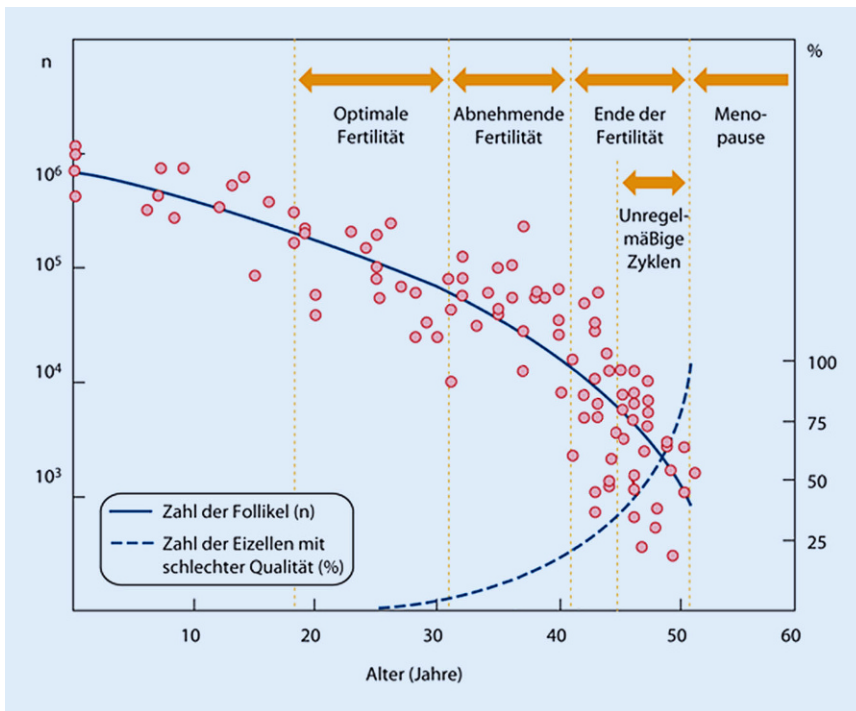
Mit der Menarche und der Stabilisierung des Zyklus in der Adoleszenz beginnt die reproduktive Lebensphase. Durch die hormonelle Regulation werden einerseits zyklisch reife Eizellen zur Befruchtung bereitgestellt und andererseits durch die sekretorische Transformation ein rezeptives Endometrium als Voraussetzungen für die Einnistung eines Embryos geschaffen. Aus dem Follikelpool der Ovarien gelangen jedoch nur die wenigsten Follikel zur Ovulation, und die Abnahme der ovariellen Reserve beginnt bereits in der pränatalen Phase: während im zweiten Trimenon noch ca. 5–7 Mio. Primordialfollikel vorhanden sind, sind es bei Geburt noch ca. 1 Mio. und mit Beginn der Menarche lediglich ca. 500.000 Follikel, von denen ungefähr 400–500 zur Ovulation gelangen würden, je nachdem, wie viele Schwangerschaften und Laktationsphasen beziehungsweise ovulationshemmende Medikamente die zyklische Eizellreifung unterbrechen würden [4]. Die reproduktive Lebensphase einer Frau endet jedoch nicht erst mit der völligen Entleerung des Follikelpools mit der Menopause, sondern bereits früher, wenn die Befruchtungsfähigkeit und das Entwicklungspotenzial der Eizellen nachlassen [5]. Neben der altersbeding-

ten Erschöpfung der ovariellen Reserve gibt es auch individuell Schwankungen, und es gilt Frauen mit reduzierter Reserve frühzeitig zu identifizieren. Zur Einschätzung der individuellen ovariellen Reserve und aktuellen ovariellen Aktivität ist die Bestimmung des Anti-Müller-Hormons (AMH) ein geeignetes Verfahren. AMH wird von kleinen präantralen und frühen antralen Follikeln gebildet. Die AMH Bestimmung kann zyklusunabhängig, aber ohne Anwendung von hormoneller Medikation erfolgen und mithilfe altersentsprechender Nomogramme evaluiert werden [6]. Die sonografische Bestimmung der Anzahl der 2–10 mm großen antralen Follikel (antral follicle count = AFC) kann ebenfalls zur Einschätzung der ovariellen Reserve herangezogen werden und zeigt eine gute Korrelation mit dem AMH Wert [7]. Obwohl die Lebenserwartung des Menschen steigt, bleibt die begrenzte Verfügbarkeit der ovariellen Reserve nach wie vor eine biologische Tatsache.

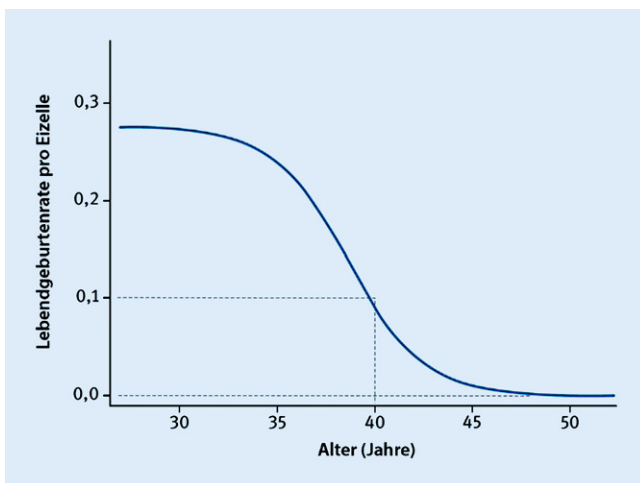
### Fertilität und maternales Alter

Die optimale Fertilität einer Frau ist am Anfang der dritten Lebensdekade gegeben und nimmt ab dem 30. Lebensjahr kontinuierlich und ab dem 35. Lebensjahr deutlich ab in Abhängigkeit von der Eizellreserve und Eizellqualität (■ **Abb. 1**).

Entsprechend rezenten Daten ist davon auszugehen, dass bei 20-jährigen Frauen ca. 20 % und bei über 40-jährigen Frauen bis zu 60–80 % der Oozyten aneuploid sind. Außerdem sind mit zunehmendem maternalem Alter der Funktionsverlust der Mitochondrien, die Abnahme der Stabilität der oozytären mRNA, strukturelle Anomalien von Zellorganellen und des Spindelapparats sowie epigenetische Veränderungen



**Abb. 1** ▲ Fertilität der Frau: Abnahme des Follikelpools (quantitativer Rückgang) und Zunahme der Zahl von Eizellen mit schlechter Qualität (qualitativer Rückgang der Fertilität) mit zunehmendem Alter der Frau. (Mit Genehmigung aus [42]. © 2013)



**Abb. 2** ◀ Lebendgeburtswahrscheinlichkeit: Approximierte Lebendgeburtswahrscheinlichkeit pro Eizelle in Abhängigkeit vom maternalen Alter. Ab 35 Jahren sinkt die Lebendgeburtswahrscheinlichkeit um 10% pro Jahr, ab 47 Jahren liegt sie nahe null. (Mit Genehmigung aus [1]. © 2020)

assoziiert [8]. Durch die abnehmende Eizellqualität steigt auch die Abortrate. Diese Veränderungen spiegeln sich in der altersabhängig stark abnehmenden Lebendgeburtswahrscheinlichkeit pro Eizelle wider, ab 35 Jahren sinkt sie pro Eizelle um ungefähr 10% pro Jahr, ab 47 liegt sie nahe null [9] (■ Abb. 2).

Mit zunehmendem maternalen Alter steigt das Risiko für Fehlbildungen, Schwangerschaftskomplikationen und

perinatale Morbidität und Mortalität [10].

Schwangerschaften sind aber auch jenseits der Menopause möglich durch Eizell- oder Embryonenspenden. Die Vorbereitung des Uterus und insbesondere des Endometriums für die Implantation kann mit geringem Aufwand durch exogene Hormonzufuhr erfolgen. Dies unterstreicht auch, dass die weibliche Fertilität wesentlich durch den Eizellfaktor bestimmt ist [11].

Insgesamt ist in Europa in den letzten Jahrzehnten ein Trend zu einem höheren Alter der Erstgebärenden zu beobachten durch Verschiebung der Familienplanung in die späte reproduktive Lebensphase: 1970 lag das Durchschnittsalter einer Erstgebärenden in Österreich bei 24,8 Jahren, 2018 lag es bei 29,6 Jahren [12]. Schwangerschaften nach Eizell- oder Embryonenspende tragen ebenfalls dazu bei, dass zunehmend Frauen > 40 Jahre konzipieren und eine Schwangerschaftsbetreuung benötigen. Insgesamt haben ältere Frauen ein höheres Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie Gestationsdiabetes, Präeklampsie, Placenta praevia und eine höhere Sectiorate, worüber man Frauen > 40 Jahre mit Kinderwunsch bereits beim Erstgespräch aufklären sollte [13].

## Fertilität und paternale Einflussfaktoren

Nach aktueller Datenlage liegt die Ursache von Fertilitätsstörungen in ca. 25–40% an paternalen Einflussfaktoren. Bei Männern können angeborene oder erworbene Veränderungen des Hodens, des Nebenhodens, der samenableitenden Wege und des äußeren Genitals vorliegen (Kryptorchismus, Maldescensus testis, Hodentrauma, -infektion, (post)entzündliche Stenosen, Aplasie). Außerdem sind endokrine oder genetische Ursachen möglich (primärer/sekundärer Hypogonadismus, Hyperprolaktinämie, Hypothyreose, beziehungsweise Klinefelter-Syndrom). Es ist im Rahmen der Sterilitätsdiagnostik von Paaren essenziell, frühzeitig den sogenannten „male factor“ durch eine urologische Untersuchung abzuklären, Hormondiagnostik und vor allem Spermioqrammanalyse durchzuführen, um Behandlungsoptionen frühzeitig ausschöpfen zu können [13].

Diverse Grunderkrankungen und ungesunde Lebensweise (Nikotinabusus, übermäßiger Alkoholkonsum, zucker- und fettreiche Ernährung) können sich negativ auf die Hodenfunktion auswirken. Für nachteilige Effekte von beispielsweise Adipositas des männlichen Partners gibt es klare Evidenz: Paare, in denen die Frau normalgewichtigt und der

Mann adipös ist, brauchen länger für eine natürliche Konzeption. Adipositas bei Männern ist bei künstlicher Befruchtung mit einer niedrigeren Schwangerschaftsrate und einer erhöhten Fehlgeburtsrate assoziiert [14]. Experimentelle und epidemiologische Daten weisen darauf hin, dass die männliche Fertilität (sowie die Gesundheit der Nachkommen) von übergewichtigen und adipösen Männern durch eine Gewichtsreduktion verbessert werden kann [15].

Bei Männern kann die Zeugungsfähigkeit von Nachkommen bis ins hohe Alter erhalten bleiben, jedoch verschlechtert sich die Qualität der Spermien ebenfalls mit zunehmendem Lebensalter: Motilität, Vitalität und Gesamtanzahl der Spermien im Ejakulat nehmen ab, atypische Formen werden häufiger, und es treten vermehrt DNA Fragmentierungen auf, sodass die Befruchtungschance geringer und die Abortrate höher wird [16, 17]. Außerdem gibt es Hinweise für eine Zunahme von psychiatrischen und neurokognitiven Veränderungen wie Autismus-Spektrum-Erkrankungen und bestimmten Krebserkrankungen der Kindheit bei Nachkommen von Eltern mit höherem paternalem Alter [18, 19].

## Abklärung von Fertilitätsstörungen

Spätestens nach einem Jahr erfolgloser Konzeptionsversuche sollte spezifische Diagnostik erfolgen. Wenn eine Frau bereits das 35. Lebensjahr erreicht hat, sollte entsprechend internationalen und nationalen Leitlinienempfehlungen bereits nach 6 Monaten die Sterilitätsabklärung erfolgen [20, 21].

Fertilitätsstörungen sind häufig, und ungewollte Kinderlosigkeit aufgrund von Sterilität und Infertilität betrifft über alle Altersgruppen gemittelt ungefähr jedes sechste Paar. Etablierte Ursachen für Unfruchtbarkeit können in drei Kategorien unterteilt werden: weiblich (33–41 %), männlich (25–39 %) und gemischt (9–39 %) [13]. Männliche Ursachen sind durch eine urologische Untersuchung inklusive Hormonanalytik und vor allem Spermioqrammanalyse zu erheben. Weibliche Ursachen umfassen anatomische Faktoren (Uterusfehlbildungen, Myome, Polypen, etc.), das Vorliegen von Endometriose oder eines Tubenverschlusses (z. B. nach Chlamydieninfektion). Genetische sowie endokrine Faktoren wie z. B. das Polyzystische Ovarsyndrom (PCOS), hypothalamische Störungen, Schilddrüsendysfunktionen, Erkrankungen der Nebenniere, Adipositas oder Diabetes mellitus können die hormonelle Regulation im Mens-

truationszyklus stören und die Fertilität kompromittieren.

Die endokrine Basisdiagnostik beinhaltet die Hormonanalytik in der frühen Proliferationsphase am Zyklustag 2–5 (Follikelstimulierendes Hormon, Luteinisierendes Hormon (LH), Prolaktin, Östradiol (E2), Sexualhormon-bindendes Globulin, freier Androgen-Index, Anti-Müller-Hormon) sowie die Evaluation des lutealen Progesteronanstiegs idealerweise 7 Tage nach Ovulation (E2 und Progesteron). Neben Anamnese und gynäkologischer Untersuchung sind zur Basisdiagnostik eine Transvaginalsonografie in der frühen Proliferationsphase mit Evaluation des antralen Follikelbesatzes (AFC) zur Einschätzung der Ovarialreserve sowie Erfassen der Anatomie des inneren Genitale und möglicher Veränderungen unter besonderer Berücksichtigung des Endometriums erforderlich.

Neben der Abklärung von Sterilitätsursachen des Mannes und der endokrinen und gynäkologisch-sonografischen Basisdiagnostik der Frau ist die Abklärung der Tubenfunktion zur Vervollständigung der Sterilitätsdiagnostik erforderlich: Die Durchgängigkeit der Tuben kann durch Kontrastmittelsonografie oder, sofern auch andere fertilitätskompromittierende Veränderungen per Bauchspiegelung behandelt werden sollen, im Rahmen dieser Ope-

Hier steht eine Anzeige.

ration als Chromopertubation erfolgen [13].

Bestehen Vorerkrankungen, ist in bestimmten Situationen eine interdisziplinäre Beratung und Planung sowie gegebenenfalls Anpassung von möglicherweise embryotoxischer Dauermedikation vor den Konzeptionsversuchen erforderlich. Im Rahmen einer präkonzeptionellen Beratung wird auch das Screening für Erkrankungen der Schilddrüse empfohlen. Beobachtungsstudien zeigten einen Zusammenhang zwischen Thyreoperoxidase-Antikörpern (TPO-AK) und latenter Hypothyreose sowie einem erhöhten Risiko für Sterilität, Aborte und Frühgeburten. Die zugrunde liegenden Mechanismen und der kausale Zusammenhang bleiben unklar, auf jeden Fall sollte Frauen mit manifester Hypothyreose bis zum Erreichen der Euthyreose von einer Schwangerschaft abgeraten werden. Ähnliches gilt auch für die manifeste Hyperthyreose [22]. Für Diabetikerinnen ist eine bereits präkonzeptionelle optimierte Einstellung des Blutzuckers „so nahe wie möglich am Normwert“ zur Reduktion der Rate an angeborenen Fehlbildungen, Frühgeburtlichkeit und perinataler Mortalität empfehlenswert [23, 24].

Beim Erstgespräch eines Kinderwunschpaares soll darauf hingewiesen werden, dass eine gesunde Lebensweise und die Substitution von Mikronährstoffen (insbesondere Folsäure, Iod und Vitamin D) sinnvoll ist und ein Normalgewicht beider Partner die Chance auf erfolgreiche Konzeption erhöht. Sowohl ein BMI >30 kg/m<sup>2</sup> als auch ein BMI <19 kg/m<sup>2</sup> führt häufiger zu Ovulationsstörungen und Infertilität. Untergewichtige Frauen profitieren von einer Gewichtszunahme, und eine kontrollierte Gewichtsabnahme in einem strukturierten Programm führt zu einer erhöhten spontanen Schwangerschaftsrate, einer erniedrigten Rate an Infertilitätsbehandlungen, einer Stabilisierung des Gewichts nach Gewichtsverlust sowie einem grundsätzlichen Nutzen für den Schwangerschaftsverlauf und auf die Gesundheit im späteren Leben [25, 26].

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2021 · 14:11–19 <https://doi.org/10.1007/s41969-021-00127-y>  
© Der/die Autor(en) 2021

M. M. Wöfler

## Fertilität – Mythos und Realität

### Zusammenfassung

Obwohl die Lebenserwartung des Menschen in den letzten Jahrhunderten drastisch zugenommen hat, bleibt die Fertilität stark altersabhängig und auf das biologische Zeitfenster der reproduktiven Lebensphase beschränkt. In den letzten Jahrzehnten zeichnet sich ein deutlicher Trend der Verschiebung der Familienplanung in die späte reproduktive Lebensphase ab mit der Konsequenz, dass die Voraussetzungen für eine Spontankonzeption und einen unkomplizierten Schwangerschaftsverlauf mit steigendem maternalem Alter stark reduziert sind. Aufklärung über diese Zusammenhänge und eine Verbesserung der „fertility awareness“ sind unbedingt erstrebenswert, um die Wahrscheinlichkeit für unerfüllten Kinderwunsch zu reduzieren. Fertilitätsstörungen sind häufig, über alle Altersgruppen gemittelt ist ungefähr jedes sechste Paar mit Kinderwunsch davon betroffen. Bei Fertilitätsstörungen sind

frühzeitige Diagnostik und Ausschöpfen der Behandlungsoptionen von zentraler Bedeutung, da der Faktor Zeit – sei es durch die zunehmende Sterilitätsdauer oder zunehmendes Alter – jeweils mit der Abnahme der Wahrscheinlichkeit für die Geburt eines Kindes assoziiert ist. Mittels reproduktionsmedizinischer Maßnahmen können viele Fertilitätsstörungen erfolgreich behandelt werden, der Faktor maternales Alter kann jedoch nicht ausgeglichen, sondern gegebenenfalls nur mithilfe einer Eizellspende behoben werden. Bei drohendem frühzeitigem Verlust der Ovarialfunktion stehen darüber hinaus fertilitätsprotektive Maßnahmen im Rahmen mittlerweile gut etablierter Methoden zur Verfügung.

### Schlüsselwörter

Fertilität · Sterilität · Natürliche Konzeption · Reproduktive Lebensphase · Ovarielle Reserve

## Fertility—myth and reality

### Abstract

While life expectancy over the last century has increased from about 50 to over 80 years, the fertile lifespan has not, and reproductive aging inevitably leads to reproductive senescence and menopause. Over the past half century there has been a trend towards delayed motherhood, with a mean age at first pregnancy moving towards 30 years. Postponing reproduction can increase the chance of a woman remaining involuntarily childless as well as an increase in pregnancy complications in those that do achieve a pregnancy at advanced maternal age. Despite the well-documented age dependent decrease in fecundity, reproductive-aged women frequently underestimate the decline in fertility and measures to increase fertility awareness are called for.

Infertility affects about one in six couples. Prompt diagnosis and therapy of impaired fertility are important because chances for a live birth continue to decrease with aging. The success rates of assisted reproductive technologies are high but also age dependent. Oocyte donation might be an option for women nearing the end of natural fertility. Several options to preserve fertility are now available for women facing imminent ovarian failure, for example as a result of gonadotoxic therapy.

### Keywords

Fertility · Sterility · Natural conception · Reproductive aging · Ovarian reserve

## Behandlungsoptionen bei Fertilitätsstörungen

Je nachdem, welche Fertilitätsstörung vorliegt, gibt es unterschiedliche Behandlungsoptionen.

Sofern behandlungsbedürftige Veränderungen wie beispielsweise Endo-

metriumpolypen, fertilitätskompromittierende Myome oder Endometriose vorliegen, sollte eine operative Behandlung erfolgen [13]. Bei unauffälligen Befunden nach Sterilitätsabklärung mit nachweislich ovulatorischen Zyklen und normaler Tubendurchgängigkeit sowie Ausschluss männlicher Subfertilität



**Tab. 1** Indikationen für fertilitätsprotektive Maßnahmen. (Adaptiert nach [4])

Maligne Erkrankungen, für die eine gonadotoxische Chemotherapie oder Radiotherapie oder Knochenmarkstransplantation erforderlich ist	Hämatologische Erkrankungen (Leukämie, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom) Brustkrebs Sarkome
Gutartige Erkrankungen	Systemische Erkrankungen mit Bedarf für gonadotoxische Systemtherapie Ovarielle Erkrankungen (gutartige Tumoren, rezidivierende Endometriome) Erhöhtes Risiko für prämatüre Ovarialinsuffizienz (familiär, Turner Syndrom)
Persönliche Gründe	Alter Aufschub der Familienplanung

können konservative Maßnahmen zur Zyklusoptimierung wie serielle sonografische und ggf. auch Blutuntersuchungen bestimmter Hormonwerte erfolgen und der Zeitpunkt für zyklusoptimierten Geschlechtsverkehr erhoben werden [27]. Auch handelsübliche Tests zum Nachweis des LH-Peaks oder Basaltemperaturanstiegs sowie Zyklus-Apps können in dieser Situation hilfreich sein. Wichtig ist es dabei, immer den Faktor Zeit zu beachten, denn mit zunehmender Sterilitätsdauer sinkt auch die Wahrscheinlichkeit für eine Konzeption, und das zunehmende Alter des Paares kann je nach Ausgangswerten nachteilige Effekte haben und frühzeitig eine Empfehlung zur aktiven Kinderwunschbehandlung nach sich ziehen [28].

Bei Störungen der physiologischen Follikelrekrutierung kann durch eine hormonelle Stimulation die Eizellreifung und Ovulation induziert werden und dann zyklusoptimiert Geschlechtsverkehr erfolgen. Bei milder männlicher Subfertilität können zusätzlich die Samenaufbereitung und eine intrauterine Insemination (IUI) erfolgen. Weitere assistierte reproduktionsmedizinische Techniken (ART) wie eine In-vitro-Fertilisation (IVF) wird bei medizinischer Indikation durch Subfertilität der Frau (z. B. Tubenfaktor, PCOS, Endometriose) oder bei Subfertilität des Mannes oder Fertilisierungsversagen die IVF mit intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) empfohlen. Wenn zu wenige oder keine Spermien im Ejakulat vorhanden sind, kann direkt aus dem Hoden oder Nebenhoden mittels mikrochirurgischer Verfahren (testikuläre Spermienextraktion (TESE) oder mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration (MESA))

Samen gewonnen und im Rahmen einer ICSI zur Befruchtung verwendet werden.

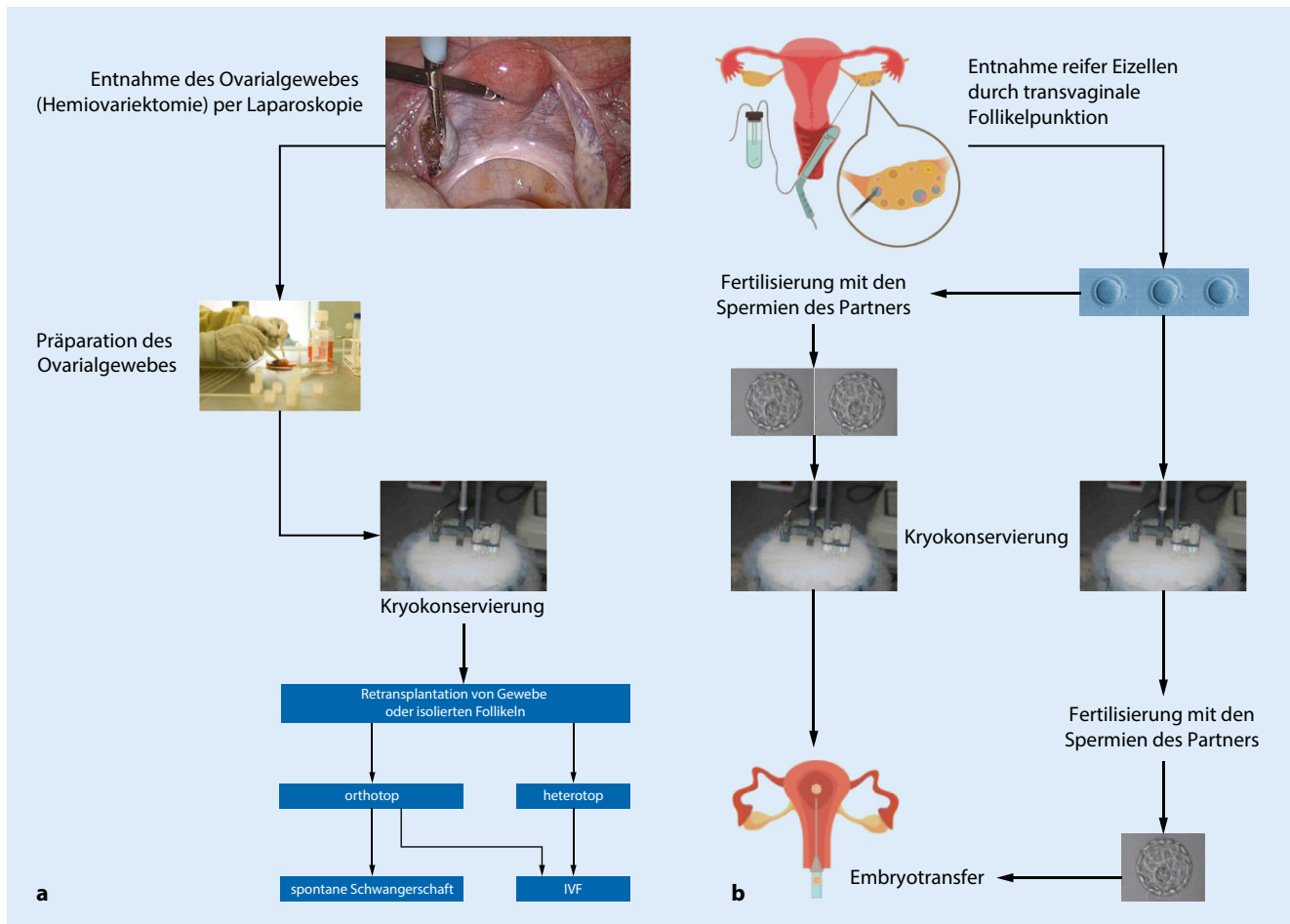
Bei reduzierter ovarieller Reserve, mehrjährigem unerfülltem Kinderwunsch oder fortgeschrittenem Alter der Frau ist eine IVF ebenfalls empfehlenswert, die Entscheidung für die Art der Behandlung sollte aber immer im Einvernehmen mit dem Paar und nach Abwägung der medizinischen Notwendigkeit erfolgen [20]. Wenn aus einem Behandlungszyklus nach Eizellentnahme durch transvaginale Follikelpunktion und Fertilisierung der Oozyten mehr als ein Embryo entsteht, können überzählige Embryonen kryokonserviert werden und nach medikamentöser Vorbereitung des Endometriums oder auch im natürlichen Zyklus im Rahmen eines Kryo-Embryo-Transfers (KET) in utero eingesetzt werden. Eine rezente Metaanalyse hat bezüglich Lebendgeburtenraten (LBR) keine signifikanten Unterschiede bei KET im Vergleich zum Frischtransfer im IVF-Behandlungszyklus gezeigt. In der Subgruppe der Patientinnen mit starkem Ansprechen auf die hormonelle Stimulation („high responders“) war die LBR nach KET sogar höher als nach frischem Embryotransfer im Behandlungszyklus [29]. Bei sogenannten „high responders“ ist der Abbruch des IVF-Behandlungszyklus nach Eizellentnahme und Kryokonservierung der Embryonen mit nachfolgendem selektivem KET auch aufgrund des erhöhten Risikos für ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) indiziert.

### Behandlungsoptionen in besonderen Situationen

Wenn bei einem Mann keine fortpflanzungsfähigen Spermien im Ejakulat

(Azoospermie) beziehungsweise auch nach Ausschöpfung aller mikrochirurgischen Entnahmetechniken keine Spermien zur Verfügung stehen, kann mittels Samenspende eine heterologe Insemination oder heterologe IVF bzw. bei Notwendigkeit auch ICSI erfolgen. Seit Novellierung des Fortpflanzungsmedizingesetzes (FMedG) 2015 ist in Österreich auch die heterologe Insemination oder IVF/ICSI bei gleichgeschlechtlichen Partnerschaften zulässig. In dieser Novelle 2015 wurde auch die Eizellspende gesetzlich geregelt: Eizellen einer Spenderin (Alter muss zwischen 18 und 30 Jahren sein) dürfen ausnahmsweise für ART verwendet werden, wenn die Eizellen der Frau, bei der die Schwangerschaft herbeigeführt werden soll, nicht fortpflanzungsfähig sind (beispielsweise durch prämatüre Ovarialinsuffizienz) und die Frau zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns unter 45 Jahre alt ist [30]. Die Leihmutterchaft bleibt in Österreich weiterhin untersagt, in Zusammenarbeit mit Institutionen im europäischen Ausland ist gegebenenfalls eine Realisierung des Kinderwunsches mit genetisch eigenen Kindern dennoch möglich.

Eine vielversprechende Behandlungsoption, die derzeit aber ausschließlich im Rahmen von international durchgeführten Studien zur Verfügung steht, ist die Uterustransplantation. Die erste Geburt nach Uterustransplantation nach Lebendorganspende fand im September 2014 statt [31], kurz danach wurde über die Lebendorganspende einer postmenopausalen Mutter an ihre Tochter berichtet [32]. Uterustransplantationen bleiben aber aufgrund der besonderen Belastung des Transplantats durch die Volumenzunahme in einer Schwanger-



**Abb. 3** ▲ Überblick fertilitätsprotektive Behandlungsoptionen. Übersicht **a** Kryokonservierung von Ovarialgewebe nach laparoskopischer Entnahme (Hemiovariectomie). Das entnommene Ovarialgewebe wird in streifenförmige Stücke von Ovarialkortex zerkleinert und mittels Slow-Freezing-Protokoll kryokonserviert. Bei Ovarialversagen kann das kryokonservierte Ovarialgewebe retransplantiert werden. **b** Kryokonservierung von Oozyten nach hormoneller Stimulationsbehandlung und transvaginaler Follikelpunktion zur Eizellentnahme. Die Oozyten können unfertilisiert oder fertilisiert mit dem Samen des Partners als Embryonen mittels Vitrifikation kryokonserviert werden und dann für den Embryotransfer zyklusgerecht aufgetaut werden. (Adaptiert nach [39])

schaft und Versorgung des Feten über die uteroplazentare Einheit mit Verzehnfachung des Blutflusses in den uterinen Gefäßen und der erforderlichen Immunsuppression sehr herausfordernd, und es bedarf noch umfangreicher Studien mit Lebend-Spenderinnen und Transplantatempfängerinnen – auch nach Transplantat-Hysterektomie – und schließlich Langzeitbeobachtungen der Kinder [33].

### „Fertility awareness“

Wenn Frauen in ihrer reproduktiven Lebensphase zwischen Menarche und Menopause nie verhüten würden, käme es zu durchschnittlich 12 bis 15 Schwangerschaften. Umfragen haben gezeigt,

dass einerseits besonders sehr junge Frauen und Frauen über 40 Jahren mit Kindern dies anders einschätzen würden und daher durchaus zu wenig auf sichere Verhütungsmittel setzen und es in der Folge zu ungewollten Schwangerschaften und Schwangerschaftsabbrüchen in diesen Subgruppen kommt [34]. Andererseits ist in den letzten Jahrzehnten ein deutlicher Trend zu einem Verschieben der Familienplanung in die späte reproduktive Lebensphase zu beobachten. Obwohl die Altersabhängigkeit der Fertilität gut dokumentiert und mit zahlreichen Studien belegt ist, wird die altersabhängige Abnahme der Fertilität von Frauen generell deutlich unterschätzt und das Potenzial von assistierten repro-

duktionsmedizinischen Techniken zur Behandlung von Infertilität in der späten reproduktiven Lebensphase stark überschätzt [35]. In einer rezenten Studie von Habbema et al. wurde der Frage nachgegangen, wann ein Paar starten sollte, um eine bestimmte gewünschte Familiengröße zu erreichen. Hierfür wurde ein Modell entwickelt, das einerseits die Chance auf natürliche Konzeption und andererseits auf Konzeption mithilfe von In-vitro-Fertilisation (IVF) berücksichtigt [36]. Um eine 90%ige Chance auf eine Ein-Kind-Familie zu haben, sollte ein Paar mit spätestens 35 Jahren mit der Familiengründung beginnen, aber nur, falls auch IVF infrage käme. Für zwei Kinder sollte mit 31 Jahren und für drei

Hier steht eine Anzeige.



Kinder mit spätestens 28 Jahren mit der Familiengründung begonnen werden. Wenn Paare ihre Familienplanung ohne IVF-Option realisieren möchten, sollten sie nicht später als mit dem 32. Geburtstag der Frau beginnen, um eine 90%ige Chance auf ein Kind zu haben [1].

## Fertilitätsprotektive Maßnahmen

Die Prognose von vielen malignen Erkrankungen hat sich in den vergangenen Jahrzehnten dramatisch verbessert. Dank des zunehmenden Bewusstseins hierfür und der Verankerung der Beratung bezüglich Fertilität und Familienplanung in entsprechenden Leitlinien steigt auch die Nachfrage nach fertilitätsprotektiven Maßnahmen vor onkologischen Behandlungen und gonadotoxischen Therapien auch bei gutartigen chronischen Erkrankungen [37]. Auf internationaler Ebene wird auch zunehmender Bedarf an fertilitätsprotektiven Maßnahmen auch aus privaten Gründen der Lebensplanung (Stichwort: „social egg freezing“) berichtet [38]. Die häufigsten Indikationen für fertilitätsprotektive Maßnahmen sind in **Tab. 1** aufgelistet.

In Österreich ist die Entnahme und Kryokonservierung von Spermien, Eizellen, Embryonen und auch Eierstockgewebe nur bei medizinischer Indikation, also drohendem Funktionsverlust der Keimzellen, zulässig [30]. Während Spermien für die Kryokonservierung meist durch Masturbation gewonnen werden können, ist die Gewinnung weiblicher Keimzellen beziehungsweise Generierung von Embryonen deutlich aufwändiger: Analog zur klassischen IVF Behandlung können durch hormonelle Stimulationsbehandlung Eizellen für die Entnahme mittel transvaginaler Follikelpunktion herangereift und dann unfertilisiert (als Oozyten) oder fertilisiert (als Embryonen) kryokonserviert werden und stehen zu einem späteren Zeitpunkt für Schwangerschaften zur Verfügung. Eine mittlerweile ebenfalls etablierte Technik ist die Kryokonservierung von Ovarialgewebe [39]: Hierfür wird per Bauchspiegelung ein halbes oder ganzes Ovar entnommen, und aus dem ovariellen Kortex werden kleine Gewe-

beareale präpariert und kryokonserviert. Zu einem späteren Zeitpunkt können im Falle einer prämaturnen Ovarialinsuffizienz die Ovarialgewebestücke orthotop auf das Ovar oder in das Peritoneum der Fossa ovarica retransplantiert werden mit hoher Wahrscheinlichkeit (bis zu 95%) für endokrine Reaktivierung [40]. Die erste Schwangerschaft nach erfolgreicher Retransplantation wurde bereits 2004 publiziert [41], und seither sind es weltweit geschätzt mehr als 220 Geburten nach Retransplantation von Ovarialgewebe [4].

Beide Techniken zur Kryokonservierung von Oozyten/Embryonen und Ovarialgewebe sind dargestellt in **Abb. 3**.

## Fazit für die Praxis

**Fertilitätsstörungen sind häufig, ungefähr jedes sechste Paar mit Kinderwunsch ist davon betroffen. Die Fertilität ist stark altersabhängig, insbesondere das Alter der Frau zum Zeitpunkt der Konzeption spielt für die Fekundabilität und Geburtenrate eine zentrale Rolle. Im Allgemeinen wird die natürliche Fertilität häufig falsch eingeschätzt, besonders in der späteren reproduktiven Lebensphase wird zu wenig wahrgenommen, dass die Voraussetzungen für Spontankonzeption und unkomplizierten Schwangerschaftsverlauf reduziert sind. Aufklärung über diese Zusammenhänge und eine Verbesserung der „fertility awareness“ sind unbedingt erstrebenswert, da auch mit reproduktionsmedizinischen Maßnahmen die Reproduktionsbiologie nur bedingt beeinflussbar ist. Bei Fertilitätsstörungen sind frühzeitige Diagnostik und Therapie essenziell und steigern die Erfolgswahrscheinlichkeit, die Behandlungsmöglichkeiten sind vielfältig. Fertilitätsprotektive Maßnahmen im Falle von drohender frühzeitiger Ovarialinsuffizienz durch z. B. erforderliche gonadotoxische oder fertilitätskompromittierende Therapien sind verfügbar und effektiv.**

## Korrespondenzadresse

**PD Dr.med. Monika Martina Wölfler**  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Universität Graz  
Auenbruggerplatz 14, 8036 Graz, Österreich  
monika.woelfler@medunigraz.at

**Funding.** Open access funding provided by Medical University of Graz.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. M. Wölfler gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

- Gnoth C (2020) Natürliche Fertilität und Alter. *J Gynäkol Endokrinol* 18:81–87. <https://doi.org/10.1007/s10304-020-00311-4>
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2013) Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 99(1):63. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.023>
- Leridon H (2007) Studies of fertility and fecundity: comparative approaches from demography and epidemiology. *C R Biol* 330(4):339–346. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2007.02.013>
- Dolmans MM, Donnez J, Cacciottola L (2020) Fertility preservation: the challenge of freezing and transplanting ovarian tissue. *Trends Mol Med*. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.11.003>
- te Velde ER, Pearson PL (2002) The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 8(2):141–154. <https://doi.org/10.1093/humupd/8.2.141>



6. Shebl O, Ebner T, Sir A, Schreier-Lechner E, Mayer RB, Tews G, Sommergruber M (2011) Age-related distribution of basal serum AMH level in women of reproductive age and a presumably healthy cohort. *Fertil Steril* 95(2):832–834. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.012>
7. La Marca A, Spada E, Sighinolfi G, Argento C, Tirelli A, Giulini S, Milani S, Volpe A (2011) Age-specific nomogram for the decline in antral follicle count throughout the reproductive period. *Fertil Steril* 95(2):684–688. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.1069>
8. Jones KT (2008) Meiosis in oocytes: predisposition to aneuploidy and its increased incidence with age. *Hum Reprod Update* 14(2):143–158. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmm043>
9. Silber SJ, Kato K, Aoyama N, Yabuuchi A, Skaltsky H, Fan Y, Shinohara K, Yatabe N, Kobayashi T (2017) Intrinsic fertility of human oocytes. *Fertil Steril* 107(5):1232–1237. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.014>
10. Kenny LC, Lavender P, McNamee R, O'Neill SM, Mills T, Khashan AS (2013) Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PLoS One* 8(2):e56583. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056583>
11. Lindheim SR, Klock SC (2018) Oocyte donation: lessons from the past, directions for the future. *Fertil Steril* 110(6):979–980. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.09.019>
12. Statistik Austria (2019) Durchschnittsalter bei Erstgebärenden
13. Toth B, Baston-Büst DM, Behre HM, Bielfeld A, Bohlmann M, Bühling K, Dittrich R, Goekcenjan M, Hancke K, Kliesch S, Köhn FM, Krüssel J, Kuon R, Liebenthron J, Nawroth F, Nordhoff V, Pinggera GM, Rogenhofer N, Rudnik-Schöneborn S, Zschocke J (2019) Diagnosis and therapy before assisted reproductive treatment guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k level, AWMF register number 015-085, february 2019)-part 1, basic assessment of the woman. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 79(12):1278–1292. <https://doi.org/10.1055/a-1017-3389>
14. Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, Lane M (2012) Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis* 2(4):253–263. <https://doi.org/10.4161/spmg.21362>
15. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sørensen TI, Olsen J (2007) Subfertility in overweight and obese couples. *Hum Reprod* 22(6):1634–1637. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem035>
16. Sartorius GA, Nieschlag E (2010) Paternal age and reproduction. *Hum Reprod Update* 16(1):65–79. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp027>
17. Johnson SL, Dunleavy J, Gemmill NJ, Nakagawa S (2015) Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 19:22–33. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.10.007>
18. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, Gudjonsson SA, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Wong WS, Sigurdsson G, Walters GB, Steinberg S, Helgason H, Thorleifsson G, Gudbjartsson DF, Helgason A, Magnusson OT, Thorsteinsdottir U, Stefansson K (2012) Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature* 488(7412):471–475. <https://doi.org/10.1038/nature11396>
19. Sigman M (2020) Significance of sperm DNA fragmentation and paternal age. *Fertil Steril* 114(2):262. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.05.011>
20. Gameiro S, Boivin J, Dancet E, de Klerk C, Emery M, Lewis-Jones C, Thorn P, Van den Broeck U, Venetis C, Verhaak CM, Wischmann T, Vermeulen N (2015) ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction—a guide for fertility staff. *Hum Reprod* 30(11):2476–2485. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev177>
21. NICE (2017) Fertility problems: assessment and treatment
22. Pilz S, Theiler-Schwetz V, Malle O, Steinberger E, Pandis M, Lerchbaum E, Trummer C (2020) Schilddrüse: Fertilität, Schwangerschaft und Laktation. *J Klin Endokrinol Stoffw*. <https://doi.org/10.1007/s41969-020-00107-8>
23. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, Yorgev Y (2013) Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 98(11):4227–4249. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2465>
24. American Diabetes Association (2018) Standard medical care in diabetes 2018. *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.2337/dc18-Sint01>
25. Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX (2004) Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update* 10(3):267–280. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmh018>
26. Wyatt HR (2013) Update on treatment strategies for obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 98(4):1299–1306. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3115>
27. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Society for Reproductive Endocrinology and Infertility (2017) Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 107(1):52–58. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.029>
28. Kenterich H (2012) NICE-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Fertilitätsstörungen. *J Gynäkol Endokrinol* 10:292–295. <https://doi.org/10.1007/s10304-012-0509-3>
29. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P (2019) Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update* 25(1):2–14. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy033>
30. Bundesministerium für Digitalisierung und Wirtschaftsstandort (2021) 30. Fortpflanzungsmedizingesetz. <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10003046>. Zugegriffen: 18.2.2021
31. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, Kvarnström N, Mölne J, Dahm-Kähler P, Enskog A, Milenkovic M, Ekberg J, Diaz-Garcia C, Gäbel M, Hanafy A, Hagberg H, Olausson M, Nilsson L (2015) Livebirth after uterus transplantation. *Lancet* 385(9968):607–616. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61728-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61728-1)
32. Brännström M, Bokström H, Dahm-Kähler P, Diaz-Garcia C, Ekberg J, Enskog A, Hagberg H, Johannesson L, Kvarnström N, Mölne J, Olausson M, Olofsson JI, Rodriguez-Wallberg K (2016) One uterus bridging three generations: first live birth after mother-to-daughter uterus transplantation. *Fertil Steril* 106(2):261–266. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.04.001>
33. Brännström M, Dahm Kähler P, Greite R, Mölne J, Diaz-Garcia C, Tullius SG (2018) Uterus transplantation: a rapidly expanding field. *Transplantation* 102(4):569–577. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002035>
34. Gynmed Ambulatorium (2019) Österreichischer Verhütungsreport 2019. <http://verhuetungsreport.at>. Zugegriffen: 18.2.2021
35. Fritz R, Jindal S (2018) Reproductive aging and elective fertility preservation. *J Ovarian Res* 11(1):66. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0438-4>
36. Habbema JD, Eijkemans MJ, Leridon H, te Velde ER (2015) Realizing a desired family size: when should couples start? *Hum Reprod* 30(9):2215–2221. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev148>
37. Dittrich R, Kliesch S, Schüring A, Balcerak M, Baston-Büst DM, Beck R, Beckmann MW, Behringer K, Borgmann-Staudt A, Cremer W, Denzer C, Diemer T, Dorn A, Fehm T, Gaase R, Germeyer A, Geue K, Ghadjar P, Goekcenjan M, Götte M, Guth D, Hauffa BP, Hehr U, Hetzer F, Hirchenhain J, Hoffmann W, Hornemann B, Jantke A, Kenterich H, Kiesel L, Köhn FM, Korell M, Lax S, Liebenthron J, Lux M, Meißner J, Mücke O, Nassar N, Nawroth F, Nordhoff V, Ochsendorf F, Oppelt PG, Pelz J, Rau B, Reisch N, Riesenbeck D, Schlatt S, Sender A, Schwab R, Siedentopf F, Thorn P, Wagner S, Wildt L, Wimberger P, Wischmann T, von Wolff M, Lotz L (2018) Fertility preservation for patients with malignant disease. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-level, AWMF registry no. 015/082, November 2017)—recommendations and statements for girls and women. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 78(6):567–584. <https://doi.org/10.1055/a-0611-5549>
38. ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chua de Sousa Lopes SM, Demeestere I, Dwek S, Frith L, Lambertini M, Maslin C, Moura-Ramos M, Nogueira D, Rodriguez-Wallberg K, Vermeulen N (2020) ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open* 2020(4):hoaa52. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa052>
39. Donnez J, Dolmans M-M (2017) Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 377:1657–1665. <https://doi.org/10.1056/nejma1614676>
40. Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, Toth B, Korell M, Krüssel J, Frambach T, Kupka M, Hohl MK, Winkler-Crepaz K, Seitz S, Dogan A, Griesinger G, Häberlin F, Henes M, Schwab R, Sütterlin M, von Wolff M, Dittrich R, FertiPROTEKT Network (2016) Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod* 31(9):2031–2041. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew165>
41. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, van Langendonckt A (2004) Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 364(9443):1405–1410. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17222-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17222-X)
42. Ritzinger P (2013) Mutterschaft mit 40+ ovarielle Reserve und Risiken. *Gynäkologe* 46:29–36. <https://doi.org/10.1007/s00129-012-3040-7>

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.