



# Natürliche Fertilität im Kontext der assistierten Reproduktion

Christian Gnoth<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Praxisklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin green-ivf, Grevenbroich, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsfrauenklinik Köln, Köln, Deutschland

## In diesem Beitrag

- Kennzahlen der natürlichen Fertilität
- Alterseffekt
- Einfluss des modernen Lebens?
- Natürlich oder „künstlich“?
- Also abwarten oder handeln?
- Erfolgreiche assistierte Reproduktion – kein eigenes Kind?

## Zusammenfassung

Die natürliche Fertilität ist wichtig für die Beratung von Paaren mit Kinderwunsch und die Indikation von Maßnahmen der assistierten Reproduktion. Nach 6 erfolglosen Zyklen und/oder einem Alter der Wunschklientin > 32 Jahre sollten gravierende Faktoren einer dann bereits bestehenden Subfertilität ausgeschlossen werden, damit gegebenenfalls reproduktionsmedizinische Maßnahmen angeboten werden können. Spätestens nach einem Jahr ohne Spontankonzeption profitieren Paare mit idiopathischer Sterilität unabhängig vom Alter von reproduktionsmedizinischen Therapien. Zwar bestehen besonders in dieser Situation hohe Spontankonzeptionsaussichten, die Zeiträume sind aber lang und es muss individuell geprüft werden, ob langes Abwarten zumutbar ist. Auch nach wiederholter erfolglosen reproduktionsmedizinischen Therapiezyklen kann schätzungsweise noch jedes zweite Paar mit einer Lebendgeburt rechnen, dabei etwa 20 % durch Spontankonzeption und etwa 70 % durch Fortführung der In-vitro-Fertilisations-Therapie mit eigenen Eizellen. Störungen in Konzeptionszyklen, beispielsweise Bagatellerkrankungen, Stress oder Verkehr in der mutmaßlichen Implantationsperiode, wirken sich nicht nachteilig auf die Konzeptionsaussichten aus. Ein „Korsett“ des richtigen, „gesunden“ Verhaltens gibt es nicht.

### Schlüsselwörter

Spontankonzeption · In-vitro-Fertilisation · Subfertilität · Alterseffekt · Konzeptionswahrscheinlichkeit

Über die natürliche Fertilität und ihre Kennzahlen wurde in der letzten Zeit bereits manches gesagt, auch in dieser Zeitschrift [17, 21]. Das Thema bleibt aber hochaktuell, da in einer sich verändernden Gesellschaft die Familiengründung trotz zunehmend guter Aufklärung oft in das letzte Viertel der fertilen Lebensphase einer Frau verschoben wird, in der die Fruchtbarkeit bereits gravierend nachgelassen hat. Es besteht dabei ein Widerspruch zwischen der oft langjährigen Kontrazeption und der hohen Wertschätzung, die ein Leben mit Kindern in unserer Gesellschaft doch erfährt.

Bei der Kontrazeption von heute muss an die Reproduktion von morgen gedacht werden, damit aus einem späteren Kinderwunsch kein unerfüllter Kinderwunsch

wird. Daher gehört die Information über die natürliche Fertilität in den Schulunterricht und in die Beratung zur Empfängnisregelung durch Frauenärztinnen und Frauenärzte im weiteren Verlauf des Lebens [14]. Für reproduktionsmedizinisch tätige Kolleginnen und Kollegen sind die Kennzahlen der natürlichen Fertilität wichtig, um Patientinnen sachgerecht zu informieren, da die reproduktionsmedizinischen Kennzahlen, beispielsweise Schwangerschaftsraten einzelner Therapiemodalitäten, im Bezug zu den natürlichen Konzeptionsaussichten gesehen werden müssen. Darüber hinaus indiziert gerade heute die natürliche Konzeptionsaussicht bei idiopathischer Sterilität viele reproduktionsmedizinische Therapien [4].



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Häufigkeit von Subfertilität (eingeschränkte Fruchtbarkeit) und Infertilität (aufgehobene Fruchtbarkeit). (Nach [18, 19])		
Prävalenz und Definition von Subfertilität und Infertilität: Von allen Paaren mit Kinderwunsch verbleiben ...		
... nach 6 erfolglosen Zyklen:	Etwa 20 % zumindest leicht subfertile Paare	Das heißt, etwa 50 % dieser Paare werden in den nächsten 6 Zyklen konzipieren; die andere Hälfte ist erheblich subfertil oder infertil
... nach 12 erfolglosen Zyklen:	Etwa 10 % erheblich subfertile Paare (alte klinische Definition von Sterilität)	Das heißt, etwa 50 % dieser Paare haben noch die Aussicht auf eine Spontankonzeption in den nächsten 36 Monaten; die andere Hälfte ist definitiv infertil
... nach 48 erfolglosen Monaten:	Etwa 5 % definitiv infertile Paare	Das heißt mit nur noch sporadischen Aussichten auf eine Schwangerschaft auf natürlichem Wege

Oft werden mit natürlicher Fertilität lediglich die Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten bezogen auf die verschiedenen Zyklustage oder den Zyklus insgesamt (Fekundabilität) gemeint. Mit Fertilität jedoch ist nicht nur die Wahrscheinlichkeit auf eine Schwangerschaft, sondern auch das Austragen derselben und damit die Lebendgeburt gemeint. Diese in der Epidemiologie als Fekundität bezeichnete Kennzahl ist die Anzahl erfolgreicher Schwangerschaften pro Frau. Die totale Fertilitätsrate ist eine rechnerische Durchschnittsgröße, welche die Zahl der Kinder angibt, die eine Frau durchschnittlich im Leben zur Welt bringt.

### Kennzahlen der natürlichen Fertilität

Die wichtigsten Kennzahlen der natürlichen Fertilität müssen an dieser Stelle noch einmal aufgegriffen werden. Die Details können in den zitierten Publikationen nachgelesen werden [16]. Für Deutschland fehlen aktuelle Daten zur Lebenszeitprävalenz von Subfertilität. In der Literatur finden sich ältere Angaben für Frauen von etwa 15% und für Männer von etwa 13% [31]. Nach neueren amerikanischen Daten aus den Jahren 2012–2015 betrug die Punktprävalenz der Subfertilität 35,6% (12 Monate ungeschützter Verkehr) und 23,9% (24 Monate ungeschützter Verkehr), für eine Schwangerschaft waren es 10,9% (24 Monate mit Verkehr zum Optimum; [25]); gemäß britischen Daten aus den Jahren 2010–2012 lag die Lebenszeitprävalenz von Subfertilität bei 12,5% [9]. *Etwa jedes fünfte bis siebte Paar mit Kinderwunsch ist zumindest zeitweise in seinem Leben von Subfertilität betroffen.*

Bezogen auf den Zyklus ist bei einem oder mehreren Verkehren in der fruchtbaren Zeit von einer durchschnittlichen Konzeptionswahrscheinlichkeit von 27,7%

auszugehen [7]. Die höchste Konzeptionswahrscheinlichkeit von 25,5% besteht am Tag vor dem Eisprung. Nur jeder vierte 4. Zyklus ist mit Blick auf einen Schwangerschaftseintritt erfolgreich.

Wird diese durchschnittliche Wahrscheinlichkeit von 27,7% pro Zyklus auf ein Jahr hochgerechnet, ergibt sich eine kumulative Wahrscheinlichkeit von 98% [15] für den Eintritt einer Schwangerschaft. Dieses Ergebnis haben eine prospektive deutsche Beobachtungsstudie und eine chinesische Studie bestätigt [18, 36]. Nur 2% der schließlich Mutter gewordenen Frauen warteten länger als ein Jahr auf eine Schwangerschaft. Dabei traten die meisten Schwangerschaften in den ersten 3 Zyklen ein.

### » Nur jeder vierte Zyklus ist mit Blick auf einen Schwangerschaftseintritt erfolgreich

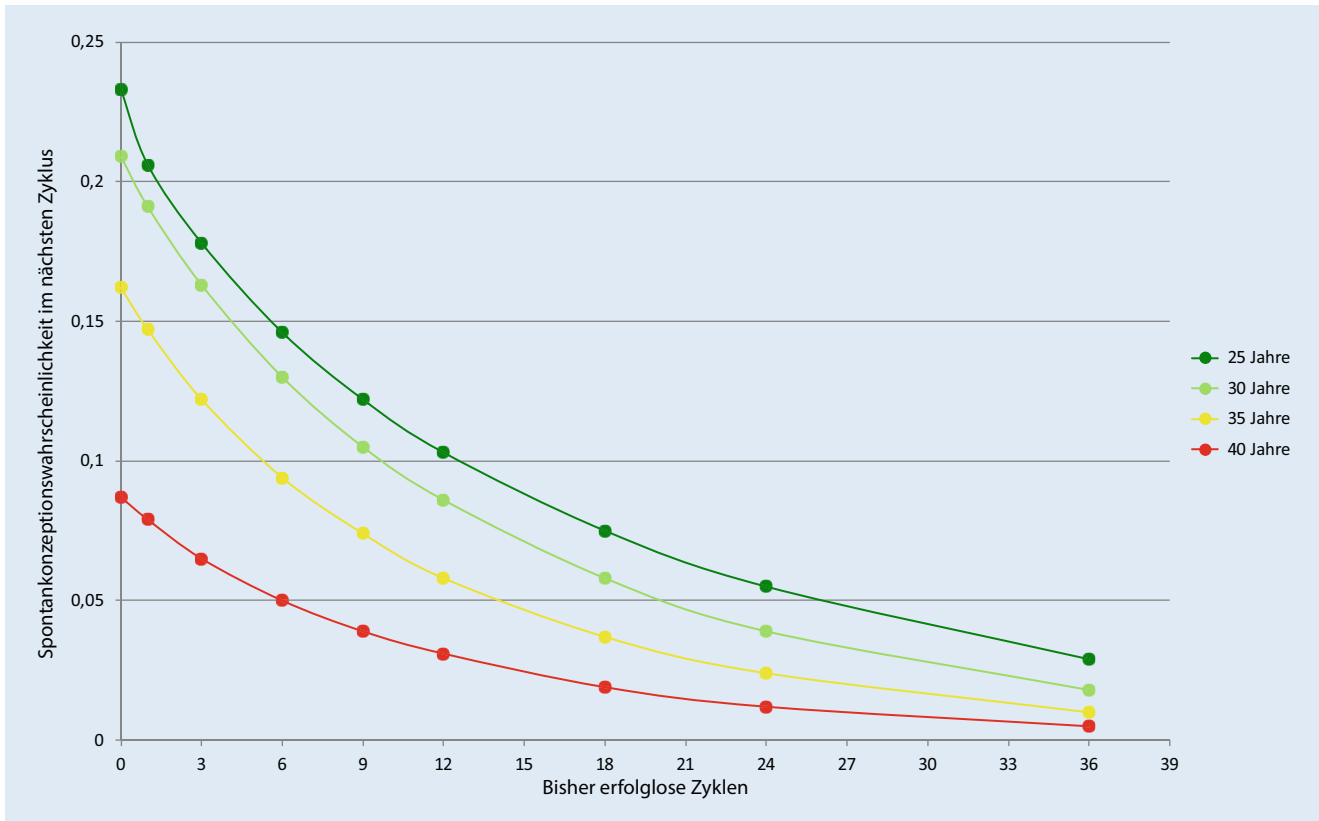
In **Tab. 1** wird basierend auf der „time to pregnancy“ (TTP) als wichtige Kennzahl der natürlichen Fertilität eine Abschätzung der Häufigkeit von Subfertilität und Infertilität für alle Paare mit Kinderwunsch gegeben (Daten aus Deutschland für Frauen in einem mittleren Alter von 29±3,6 Jahren; Bereich 20–44 Jahre).

*Bei jedem zweiten Paar mit Kinderwunsch ist bereits nach 6 erfolglosen Zyklen mit Verkehr zum angenommenen Optimum zumindest von einer leichten Einschränkung der Fruchtbarkeit auszugehen.* Etwa 20% aller Paare mit Kinderwunsch und Verkehr in der fruchtbaren Zeit werden nicht in den ersten 6 Zyklen schwanger. Die Fekundabilität ist halbiert, das heißt, die Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft pro Zyklus mit Verkehr in der fruchtbaren Zeit beträgt lediglich noch 13,85%. Nach 12 Zyklen ist die Fekundabilität bereits auf unter 25% gesunken, das heißt die Wahrscheinlichkeit für eine

Schwangerschaft pro Zyklus mit Verkehr in der hochfruchtbaren Zeit beträgt lediglich ein Viertel der Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft bei schließlich erfolgreichen Paaren. Die Fruchtbarkeit ist also gravierend eingeschränkt. Das betrifft etwa 10% aller Paare mit Kinderwunsch. Nach 48 erfolglosen Monaten ist von Infertilität (synonym Sterilität) auszugehen, es bestehen keinerlei nennenswerte Aussichten auf eine Konzeption mehr, etwa bei fehlenden Eileitern, wiederholter Azoospermie oder vorzeitig erloschener ovarieller Funktion.

Für die Indikation reproduktionsmedizinischer Therapien und den Vergleich der Erfolgsaussichten sollten betroffenen Paaren die Spontankonzeptionswahrscheinlichkeiten für den nächsten Zyklus gezeigt werden (**Abb. 1**). Diese Abbildung wurde bereits veröffentlicht und soll als Leserservice noch einmal gezeigt werden. Die Kurven basieren auf statistischen Modellen für spontane Schwangerschaftsaussichten im Folgezyklus und im nächsten Jahr (intrinsische Fertilität für hypothetische, unselektierte Paare, nicht vordiagnostiziert, Zyklen ohne fertilitätsoptimierten Verkehr) in Abhängigkeit vom Alter der Frau und der Zahl bisher erfolgloser Zyklen.

*Nach einem Jahr (12 Zyklen) ohne Schwangerschaft ist die Spontankonzeptionsaussicht in jedem Folgezyklus für alle Altersklassen unter 10% gesunken. Nach 48 Monaten bestehen nur noch sporadische Aussichten auf eine Spontankonzeption.* Für die über 35-jährigen Frauen beträgt die Konzeptionsaussicht nach einem Jahr sogar nur noch 5% für den Zyklus 13. Nach 12 erfolglosen Zyklen betragen die geschätzten kumulativen Aussichten auf eine Schwangerschaft im Folgejahr für eine 25-jährige Frau etwa 63%, für eine 30-jährige Frau etwa 54%, für eine 35-jährige Frau etwa 39% und für eine 40-jährige Frau etwa 22%.



**Abb. 1** ▲ Spontankonzeptionswahrscheinlichkeit im nächsten Zyklus in Abhängigkeit von der Zahl bisher erfolgloser Zyklen und dem Alter der Frau. (Modifiziert nach [33])

Basierend auf diesen Daten sollte in Anlehnung an die Empfehlungen der American Society for Reproductive Medicine (ASRM) von 2012 zumindest Frauen über 35 Jahre nach 6 erfolglosen Zyklen mit Verkehr eine diagnostische Abklärung angeboten werden, um später nicht wichtige Chancen verstreichen zu lassen, das noch bestehende reproduktive Potenzial zu nutzen [2].

### Alterseffekt

In **Abb. 1** ist der bereits ausführlich abgehandelte Alterseffekt deutlich erkennbar. Bei jungen Paaren ist die Fruchtbarkeit zunächst homogen hoch, wird jedoch vor allem aufgrund des zunehmenden Alters und des zunehmenden Risikos eines Fruchtbarkeitsproblems später sehr heterogen mit einem deutlich zunehmenden Anteil subfertiler Paare [35]. Der Anteil absolut infertiler Paare ohne nennenswerte Aussichten auf eine Spontankonzeption verändert sich im Gegensatz dazu mit zunehmendem Alter nur geringfügig [10].

Die altersspezifischen Fruchtbarkeitsziffern pro 1000 Frauen ermittelt aus Literaturangaben für historische Populationen ohne Kontrazeption zeigen, dass das Fruchtbarkeitsmaximum biologisch determiniert zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr liegt und bereits dann beginnt abzunehmen. Das 90. Perzentil für die letzte Lebendgeburt wird mit 45 Jahren erreicht [17]. Auch die TTP und damit indirekt die Prävalenz von Subfertilität hat sich in den letzten 250–500 Jahren nicht wesentlich verändert, denn über 50% aller Geburten erfolgen in den ersten 12 Monaten nach Start der Familiengründung, das heißt, die meisten Konzeptionen sind schon immer in den ersten 3 Zyklen eingetreten [17].

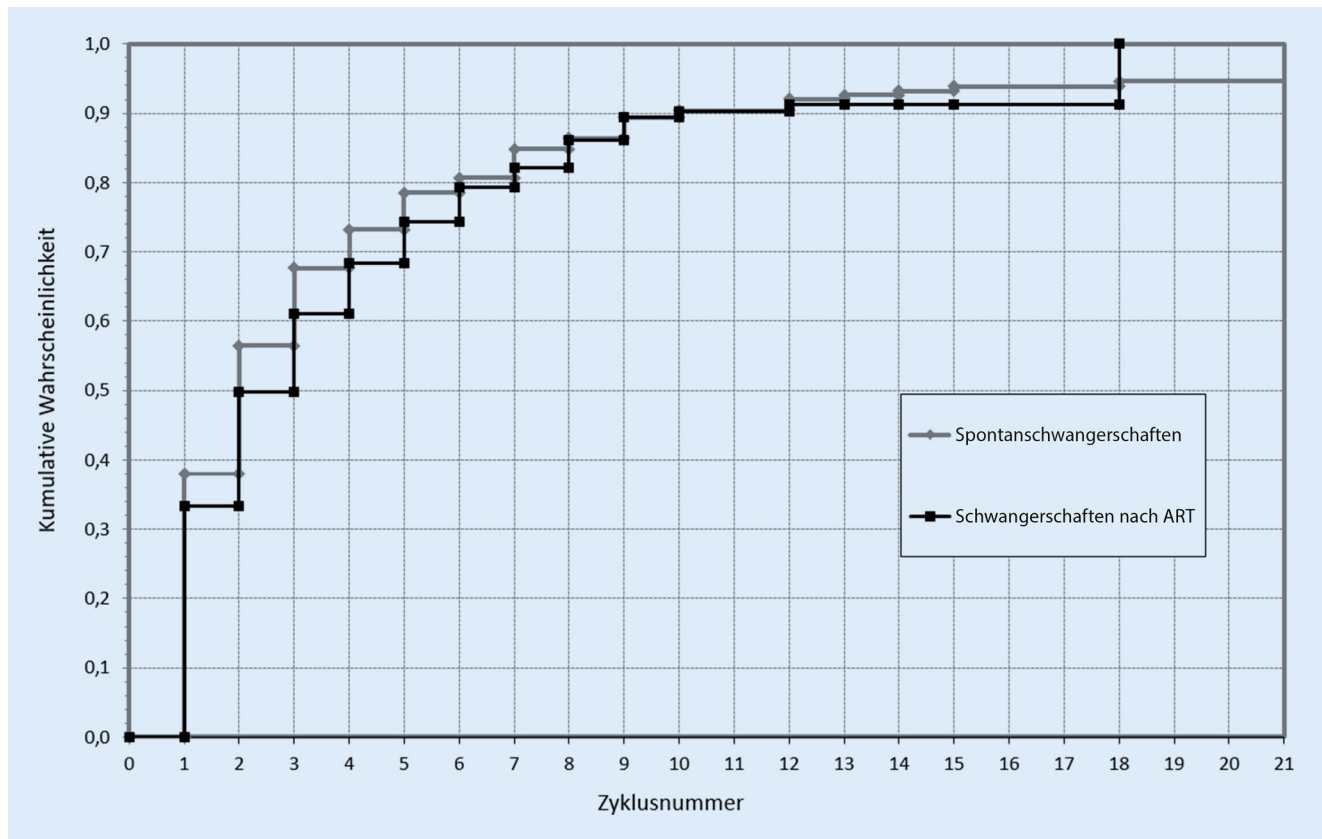
### Einfluss des modernen Lebens?

Entgegen allgemeinen Vermutungen stören Faktoren des modernen Lebens – im Wesentlichen Bagatellerkrankungen und Stress – die natürliche Fertilität nicht. Eine kürzlich veröffentlichte Studie ist der Frage nach der Bedeutung dieser Störfaktoren

wissenschaftlich nachgegangen [20]. Bagatellerkrankungen wie Erkältungskrankheiten, Kopf-, Hals-, Bauchschmerzen und Stress („Alltagsstress“) haben keinen negativen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft. Auch Geschlechtsverkehr in der mutmaßlichen Implantationsphase stört nicht. Im Gegenteil: Besonders wenn solche Störungen zum Zeitpunkt des Eisprungs auftreten, erhöhen sie sogar die Chancen auf eine Spontankonzeption insgesamt um den Faktor 1,32 (95%-Konfidenzintervall 1,04–1,70).

### » Erzwungene Entspannung bringt nichts

In diesem Zusammenhang ist für die natürliche Fertilität die vergleichende Zwillingsforschung mit Analyse der TTP von großem Interesse. Eine dänische Studie (von 2020) mit 9053 monozygoten und dizygoten Zwillingen des gleichen Geschlechts (geboren 1931–1976) kommt zu dem Schluss, dass hauptsächlich Umweltfaktoren im Gegensatz zu angenom-



**Abb. 2** ▲ Kumulative Spontanschwangerschaftsraten ( $n = 340$  Patientinnen) und Schwangerschaftsraten nach ART (IVF, IVF/ intrazytoplasmatische Spermieninjektion, Kryozyklen;  $n = 3394$  Patientinnen). Nähere Erläuterungen im Text. ART „assisted reproductive techniques“ Verfahren der assistierten Reproduktion, IVF In-vitro-Fertilisation. (Modifiziert nach [22])

menen genetischen Faktoren individuelle Unterschiede zwischen den Zwillingen in der TTP und damit der Subfertilität erklären; demnach sind Umweltfaktoren zu 70% verantwortlich für die individuelle Subfertilität von Frauen und zu 96% verantwortlich für die individuelle Subfertilität von Männern [1]. Subfertilität wurde bei einer TTP von mehr als 10 Monaten angenommen. Die Bestimmung der Heritabilität, so wie in dieser Studie, ist ein statistisches Modell für die Erblichkeit von Eigenschaften, bei denen Gene wie auch Umwelteinflüsse eine Rolle spielen können. Hinsichtlich der untersuchten Faktoren zeigt sich, dass vor allem Langzeitstörfaktoren wie Rauchen, Übergewicht und Dauerstress eine große Rolle spielen, aber natürlich auch das Alter bei Familiengründung, der frühere Gebrauch von Ovulationshemmern, die Länge des Schulbesuchs und das Menarchenalter. Diese Faktoren über eine lange Zeit hin haben aber natürlich einen anderen Charakter und andere Effekte

als kurzfristig wirksame Störfaktoren wie Bagatellerkrankungen.

Zu den Faktoren, die die Fekundität reduzieren, also die Fekundabilität reduzieren und das Abortrisiko erhöhen, gehört sicher das Rauchen (s. oben), nicht jedoch der moderate Kaffeekonsum oder der moderate Alkoholgenuß [38]. *Es gibt kein Korsett richtigen, „gesunden“ Verhaltens, in das sich Paare mit Kinderwunsch zwingen lassen sollten. Erzwungene Entspannung bringt nichts. Aber im Hinblick auf Langzeitwirkungen gilt: nicht rauchen und auf das Körpergewicht achten!*

### Natürlich oder „künstlich“?

Den meisten Kinderwunschbehandlungen gehen heutzutage mindestens 12 erfolglose Spontankonzeptionsversuche voraus; das heißt, die Aussicht auf einen Erfolg im nächsten Behandlungszyklus beträgt unabhängig vom Alter <10%. Zumindest für die höherwertigen Verfahren

der assistierten Reproduktion („assisted reproductive techniques“ [ART]; nicht Inseminationsverfahren) gilt, dass sie bis zum 42. Lebensjahr höhere Erfolgsaussichten auf eine Schwangerschaft bieten (DIR-Jahrbücher, <https://www.deutsches-ivf-register.de>). Bei einer hochgradig eingeschränkten männlichen Fertilität und einem Tubenverschluss bieten nur die Verfahren der In-vitro-Fertilisation (IVF) bzw. IVF und intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) eine nennenswerte Chance. Die meisten Indikationen werden heute jedoch nicht aufgrund solcher hochgradigen Einschränkungen bei den betroffenen Paaren gestellt, sondern in Konstellationen von Subfertilität, bei der die Spontankonzeptionsaussichten nicht null sind, sondern pro Zyklus (und kumulativ) genau gegen die Aussichten von ART abgewogen werden müssen: „abwarten oder handeln“ (s. unten). Dabei werden besonders das Alter der Wunschmutter und natürlich die Dauer des unerfüllten Kinderwunschs Berücksichtigung

finden. Grundsätzlich sind die kumulativen Schwangerschaftsraten nach IVF, IVF/ICSI und Kryozyklen deckungsgleich mit den kumulativen Schwangerschaftsraten in natürlichen Zyklen [22]. Das heißt auch, dass grundsätzlich mit IVF eine Schwangerschaft nicht schneller eintritt. Somit kann heute durch ART eine gravierend eingeschränkte Aussicht auf eine Schwangerschaft auf das natürliche Niveau zurückgehoben werden, übertreffen lässt sich dieses allerdings nicht ohne Weiteres (▣ Abb. 2).

Diesen Daten liegt in Bezug auf die reproduktionsmedizinischen Techniken ein konservativer Therapieansatz zugrunde. Es handelt sich um IVF-, IVF/ICSI- und Kryozyklen. Im Schnitt wurden 2,06 Embryonen transferiert. Nach der konservativen Auslegung des deutschen Embryonenschutzgesetzes wurden in den Jahren 1998–2007 lediglich so viele Vorkernstadien in die Kultur gebracht, wie später maximal als Embryonen transferiert werden sollten. Überzählige Vorkernstadien im Frischzyklus wurden kryokonserviert. Es fand keine Embryonenauswahl über mehrere Kulturtage statt (Blastozystenkultur und Embryotransfer im Blastozystenstadium). Transfers erfolgten ausschließlich an Tag 2 und 3 [34].

Kumulative Schwangerschaftsraten nach dem deutschen Mittelweg bzw. ähnliche international praktizierte Strategien zeigen für die ART deutlich höhere Kennzahlen [5, 32]. Das „Zurückheben“ der Erfolgsaussichten von Paaren mit erheblich eingeschränkter Fruchtbarkeit in Spontanzyklen auf das normale Niveau durch ART geht demzufolge auf das Ermöglichen einer Schwangerschaft überhaupt (bei Vorliegen gravierender Sterilitätsfaktoren) und auf den Transfer von durchschnittlich 2 Embryonen zurück – bzw. beim deutschen Mittelweg auf eine gegebenenfalls rigorose Auswahl des besten Embryos im Rahmen der Blastozystenkultur [22, 27].

Die Chancen auf eine erfolgreiche Schwangerschaft pro Eizelle, pro Vorkernstadium und pro sich daraus entwickelnden Embryo sind in natürlichen wie auch in assistierten Zyklen ungefähr gleich („natural cycle IVF“; [27]). Lediglich die Zahl und/oder die Auswahl macht schließlich den Unterschied. Das wird nicht immer

von allen Ärztinnen und Ärzten sowie Patientinnen und Patienten so verstanden. Je größer die Auswahlmöglichkeiten bzw. je mehr Eizellen und je besser die Auswahlkriterien, umso eher kann ein Single-Embryo-Transfer heutzutage bei erheblich reduziertem Zwillingsrisiko gleich gute Erfolgsraten wie ein Double-Embryo-Transfer erreichen [8]. Das gilt für die Erfolgsrate pro Zyklus ebenso wie für die kumulativen Erfolgsraten.

Die Daten zur natürlichen Fertilität stammen von Anwenderinnen der natürlichen Familienplanung mit gezieltem Verkehr zur hochfruchtbaren Zeit [18].

### Also abwarten oder handeln?

Ergeben sich bei einer Sterilitätsdiagnostik Befunde, die eine nahezu aufgehobene Fruchtbarkeit bedeuten (Tubenschaden, erhebliche männliche Subfertilität, lange Amenorrhöphasen), sollte im Einvernehmen mit dem Paar bei Kinderwunsch und ohne Abhängigkeit von den bisher erfolglos verstrichenen Zyklen gehandelt werden. Meist aber wird zunächst kein solcher Befund erhoben und es wird basierend auf einer entsprechenden Diagnostik eine idiopathische Sterilität festgestellt. Es stellt sich dann die Frage, abhängig vom Alter der Wunschkumter und der Dauer der unerfüllten Kinderlosigkeit abzuwarten oder aber entsprechende Therapiezyklen zu starten [11].

### » Bei idiopathischer Sterilität sind die Spontankonzeptionsaussichten je nach Beobachtungsdauer hoch

Bei idiopathischer Sterilität sind die Spontankonzeptionsaussichten abhängig von der Beobachtungsdauer sehr hoch [25, 29]. Nach dem erweiterten Hunault-Modell liegen sie bei 20% im ersten Beobachtungsjahr [3, 24]. Noch längere Beobachtungszeiträume (bis zu 10 Jahren) lassen schließlich sogar für bis zu 90% der Frauen eine Schwangerschaft erwarten [24].

Die Vorhersagemodelle sind teilweise kompliziert; bis zu 16 Variablen müssen erfasst werden und die Auswertung erfolgt mittels „score chart“. Neben der nicht ohne Weiteres gegebenen Tauglichkeit in der Alltagssituation gibt es einen weiteren Nachteil: Die Modelle berücksichtigen

nicht, dass sich für bereits ältere Frauen lange Beobachtungszeiten mit Abwarten nicht verwirklichen lassen und auch Altersgrenzen für gesetzlich versicherte Paare berücksichtigt werden müssen. Auch die individuelle ovarielle Funktionsreserve spielt eine erhebliche Rolle. Oft wird unterschätzt, dass der psychische Leidensdruck – bei wiederholten Enttäuschungen und Störungen der Sexualität mit wenig Verkehr – durch inaktives Vorgehen erheblich wächst und deshalb eine Verzögerung von Therapiemaßnahmen vielen Paaren nicht zumutbar erscheint.

Trotz der nennenswerten Spontankonzeptionsaussichten kommt eine dänische Registerstudie (Beobachtungszeitraum 2007–2010) deshalb zu dem Schluss, dass Wunschkumtern über 35 Jahre kein abwartendes Vorgehen mehr zu empfehlen ist [29]. Eine schottische Studie (1998–2011, 1316 Paare mit idiopathischer Sterilität) bestätigt diese Empfehlung. Paare mit idiopathischer Sterilität haben im Durchschnitt 6 Monate nach Start der Therapieserie mit einer intrauterinen Insemination und ovarieller Stimulationstherapie im Vergleich zu abwartendem Vorgehen eine 3-fach höhere Chance auf eine Konzeption, die zu einer Lebendgeburt führt (95%-Konfidenzintervall 2,06–4,08); mit einer IVF ist diese Chance sogar 5-fach höher (95%-Konfidenzintervall 4,04–6,40; [30]). Für die entscheidenden Kofaktoren dieser Alternativen – Alter der Wunschkumter und Dauer des unerfüllten Kinderwunschs – wurden Signifikanzgrenzen von 32 Jahren (Alter) bzw. 10 Monaten (Dauer des Kinderwunschs) errechnet. Auch die Ergebnisse einer weiteren britischen Studie gehen in diese Richtung [12]. Es bleibt dabei Gegenstand kontroverser Diskussionen, ob Inseminationen als „Zwischenschritt“ überhaupt noch durchgeführt werden sollten [37].

Aber: Wenn Abwarten unter individuellen Gesichtspunkten angezeigt ist (sogar mit über 35 Jahren bestehen bei idiopathischer Subfertilität noch nennenswerte Spontankonzeptionsaussichten [6]), heißt das nicht, tatenlos zu sein. Eine Unterweisung und das Praktizieren von „fertility awareness“ ist hier eine evidenzbasierte, wertvolle Methode, die die Spontankonzeptionsaussichten erhöht und zum Repertoire der Angebote in der Kon-



zeptionsberatung gehören sollte [13]. „Fertility awareness“ sollte also Paaren mit relevanter Spontankonzeptionsaussicht vorgestellt werden, wenn individuelle Gesichtspunkte für ein abwartendes Vorgehen sprechen.

### Erfolgreiche assistierte Reproduktion – kein eigenes Kind?

Eine Verlaufsbeobachtung von Paaren mit bisher erfolgloser IVF bzw. IVF/ICSI-Therapie wurde 2019 veröffentlicht [26]. Insgesamt 118 Frauen, bei denen es in 3 Frischzyklen mit 1–2 sehr guten Embryonen bzw. nach Transfer von mehr als 10 Embryonen in Frisch- oder Kryozyklen ohne erkennbaren Grund nicht zu einer Schwangerschaft gekommen war, wurden bis zu 5,5 Jahre nachbeobachtet (Fragebogentechnik). Die geschätzte kumulative Chance auf eine Lebendgeburt betrug schließlich 49% (95%-Konfidenzintervall 39–59%) bei einer medianen Nachbeobachtung von 9 Monaten nach der erfolglosen IVF-Therapie-Serie.

### » Auch Paare mit bisher erfolgreicher ART-Therapie haben eine Aussicht auf eine spätere Lebendgeburt

Auch für Paare mit bisher erfolgloser Therapie mittels ART besteht eine nennenswerte Aussicht auf eine spätere Lebendgeburt, vor allem wenn die Therapie fortgeführt und nicht aufgegeben wird [28]. In absoluten Zahlen: Von den 118 Frauen wurden schließlich noch 49 Mütter in einem Zeitraum von bis zu 5,5 Jahren (41,5%). 34 Frauen (29%) wurden durch eine Fortführung der ART schwanger, 2 Frauen (1,7%) durch Eizellspende, 4 Frauen (3,4%) durch intrauterine Inseminationen (3 davon mit Samenspende) und 9 Frauen (7,6%) durch Spontankonzeption. Damit erreicht der Anteil der spontan schwanger gewordenen Mütter 18%.

Für die Behandlungsgruppe (ART einschließlich der Fälle mit Eizellspende) entspricht dies einer durchschnittlichen Schwangerschaftsrate von 25% pro Embryotransfer bei 247 Therapiezyklen insgesamt. Somit ermutigen diese Zahlen dazu, Frauen zu einer Fortführung der Therapie zu raten, auch wenn es nach 10 transferierten Embryonen bisher nicht

zu der gewünschten Schwangerschaft gekommen ist.

*Auch aus psychologischen Gründen sollte darauf hingewiesen werden, dass nur in sehr seltenen Ausnahmefällen jegliche Spontankonzeptionsaussichten nach bisher nicht erfolgreicher assistierter Reproduktion nahe null sind.*

Unter demografischen Gesichtspunkten ist besonders die Frage relevant, welche Chance ein Paar hat, eine Familie mit 1, 2 oder 3 Kindern zu realisieren. Auch dafür wurden Modelle entwickelt, die die Chance durch Spontankonzeption, aber gegebenenfalls auch die Unterstützung durch ART berücksichtigen. Zusammengefasst zeigt sich, dass ein Paar für eine 90%ige Chance auf eine Ein-Kind-Familie spätestens bei einem Alter der Wunschmutter von 35 Jahren mit der Familiengründung beginnen sollte, wenn bei einem unerfüllten Kinderwunsch gegebenenfalls auch eine IVF infrage käme. Für 2 Kinder sollte die Familiengründung mit spätestens 31 Jahren und für 3 Kinder sogar bereits mit 28 Jahren begonnen werden. Kommt eine Kinderwunschbehandlung mittels ART im Falle einer Subfertilität nicht infrage, sollten Paare die Familiengründung nicht später als mit 32 Jahren beginnen, wenn sie eine 90%ige Chance auf zumindest ein Kind haben wollen [23].

#### Fazit für die Praxis

- Eine Familiengründung sollte immer vor dem 35. Lebensjahr begonnen werden, wenn eine 90%ige Chance auf zumindest ein Kind bestehen soll.
- Bereits nach 6 erfolglosen natürlichen Zyklen liegt eine eingeschränkte Fruchtbarkeit unabhängig vom Alter vor.
- Allein aufgrund des Alters einer Frau muss bei jedem zweiten Paar über 35 Jahre die Fruchtbarkeit als eingeschränkt und bei jedem zweiten Paar über 40 Jahre als bald gänzlich aufgehoben betrachtet werden.
- ART können eine niedrige Spontankonzeptionsaussicht wieder auf das normale Niveau heben. Spätestens nach 12 erfolglosen Spontankonzeptionszyklen und/oder bei einem Alter über 32 Jahre profitieren Paare von den Chancen durch ART.
- Bei abwartendem Vorgehen kann die Methode der „fertility awareness“ ein gutes Angebot für Paare mit nennenswerter Spontankonzeptionsaussicht sein.
- Es gibt kein Korsett „gesunden“ Verhaltens, um besser schwanger zu werden. Im Hinblick auf Langzeitwirkungen gilt aber:

**nicht rauchen und auf das Körpergewicht achten!**

- Auch wenn mehrere Zyklen der ART mit bis zu 10 transferierten Embryonen nicht erfolgreich waren, dürfte noch etwa jedes zweite Paar ein Kind bekommen, wobei die meisten Lebendgeburten nach einer Fortführung der In-vitro-Fertilisations-Zyklen eintreten dürften (70%). Allerdings ist auch die Spontankonzeptionsaussicht (ausgenommen sehr gravierende Sterilitätsfaktoren) nicht null.

#### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Christian Gnoth**

Praxisklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin green-ivf  
Rheydter Str. 143, 40515 Grevenbroich, Deutschland  
christian.gnoth@green-ivf.de

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Gnoth gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

#### Literatur

1. Ahrenfeldt LJ, Möller S, Wensink M et al (2020) Heritability of subfertility among Danish twins. *Fertil Steril* 114:618–627. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.03.014>
2. ASRM (2012) Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* 98:302–307
3. Bendsdorp AJ, van der Steeg JW, Steures P et al (2017) A revised prediction model for natural conception. *Reprod Biomed Online* 34:619–626. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.014>
4. Buckett W, Sierra S (2019) The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian fertility and andrology society. *Reprod Biomed Online* 39:633–640. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.05.023>
5. Cameron NJ, Bhattacharya S, McLernon DJ (2020) Cumulative live birth rates following blastocyst-versus cleavage-stage embryo transfer in the first complete cycle of IVF: a population-based retrospective cohort study. *Hum Reprod* 35:2365–2374. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa186>
6. Chua SJ, Danhof NA, Mochtar MH et al (2020) Age-related natural fertility outcomes in women over 35 years: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod* 35:1808–1820. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa129>
7. Colombo B, Masarotto G (2000) Daily fecundability: first results from a new data base. *Demogr Res* 3:5
8. Connell MT, Richter KS, Devine K et al (2019) Larger oocyte cohorts maximize fresh IVF cycle

## Natural fertility in the context of assisted reproduction

Every 5th–7th couple experiences times of involuntary childlessness. After 6 months without conception subfertility has to be assumed. In the case of unexplained subfertility the chance of spontaneous conception is relatively high over longer time periods of expectant management. But this is inappropriate for women aged over 35 years. An early shift to assisted reproduction technology (ART) provides significantly higher cumulative life birth rates; for this reason expectant management should no longer be offered to women aged over 32 years. Even after repeated, failed ART cycles every second couple can hope for a live birth, 70% of which will result from continuing ART and 20% from natural conception. Couples trying to conceive should be informed that disorders such as minor diseases, stress or sexual intercourse during the implantation period do not interfere with conception.

### Keywords

Conception, spontaneous · Fertilization in vitro · Subfertility · Age effect · Conception/probability

- birth rates and availability of surplus high-quality blastocysts for cryopreservation. *Reprod Biomed Online* 38:711–723. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.12.007>
9. Datta J, Palmer MJ, Tanton C et al (2016) Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men. *Hum Reprod* 31:2108–2118. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew123>
  10. Dunson DB, Baird DD, Colombo B (2004) Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol* 103:51–56. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000100153.24061.45>
  11. van Eekelen R, van Geloven N, van Wely M et al (2017) Constructing the crystal ball: how to get reliable prognostic information for the management of subfertile couples. *Hum Reprod* 32:2153–2158. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex311>
  12. van Eekelen R, van Geloven N, van Wely M et al (2019) IVF for unexplained subfertility; whom should we treat? *Hum Reprod* 34:1249–1259. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez072>
  13. Frank-Herrmann P, Jacobs C, Jenetzky E et al (2017) Natural conception rates in subfertile couples following fertility awareness training. *Arch Gynecol Obstet* 295:1015–1024. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4294-z>
  14. Freundl-Schütt T, Gnath C (2021) Kontrazeption und Fertilität. *J Gynäkol Endokrinol AT*. <https://doi.org/10.1007/s10304-021-00408-4>
  15. Gnath C (2013) Natural fertility in couples and epidemiological aspects of subfertility. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:1633–1641. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1852-9>
  16. Gnath C (2019) Definition und Prävalenz von Subfertilität – ein Update und mehr – Definition and Prevalence of Subfertility—an Update and More. *J Reprod Med Endocrinol* 16:221–226
  17. Gnath C (2020) Natürliche Fertilität und Alter. *J Gynäkol Endokrinol AT* 18:81–87. <https://doi.org/10.1007/s10304-020-00311-4>
  18. Gnath C, Godehardt D, Godehardt E et al (2003) Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* 18:1959–1966. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg366>
  19. Gnath C, Godehardt E, Frank-Herrmann P et al (2005) Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod* 20:1144–1147. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh870>
  20. Gnath C, Keil A-K, Schiffner J et al (2020) The impact of disturbances in natural conception cycles. *Arch Gynecol Obstet* 301:1069–1080. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05464-y>
  21. Gnath C, Mallmann P (2016) Natürliche Fertilität und Kinderwunsch. *J Gynäkol Endokrinol AT* 14:70–77. <https://doi.org/10.1007/s10304-016-0061-7>
  22. Gnath C, Maxrath B, Skonieczny T et al (2011) Final ART success rates: a 10 years survey. *Hum Reprod* 26:2239–2246. <https://doi.org/10.1093/humrep/der178>
  23. Habbema JDF, Eijkemans MJC, Leridon H, te Velde ER (2015) Realizing a desired family size: when should couples start? *Hum Reprod* 30:2215–2221. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev148>
  24. Hunault CC, Laven JSE, van Rooij IAJ et al (2005) Prospective validation of two models predicting pregnancy leading to live birth among untreated subfertile couples. *Hum Reprod* 20:1636–1641. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh821>
  25. Jacobson MH, Chin HB, Mertens AC et al (2018) “Research on infertility: definition makes a difference” revisited. *Am J Epidemiol* 187:337–346. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx240>
  26. Koot YEM, Hviid Saxtorph M, Goddijn M et al (2019) What is the prognosis for a live birth after unexplained recurrent implantation failure following IVF/ICSI? *Hum Reprod* 34:2044–2052. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez120>
  27. Luke B, Brown MB, Wantman E et al (2012) Cumulative birth rates with linked assisted reproductive technology cycles. *N Engl J Med* 366:2483–2491. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110238>
  28. Malchau SS, Henningsen AA, Forman J et al (2019) Cumulative live birth rate prognosis based on the number of aspirated oocytes in previous ART cycles. *Hum Reprod* 34:171–180. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey341>
  29. Malchau SS, Henningsen AA, Loft A et al (2017) The long-term prognosis for live birth in couples initiating fertility treatments. *Hum Reprod* 32:1439–1449. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex096>
  30. McLernon DJ, Lee AJ, Maheshwari A et al (2019) Predicting the chances of having a baby with or without treatment at different time points in couples with unexplained subfertility. *Hum Reprod* 34:1126–1138. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez049>
  31. Passet-Wittig J, Schneider N, Letzel S et al (2016) Prävalenz von Infertilität und Nutzung der Reproduktionsmedizin in Deutschland. *J Reprod Med Endocrinol* 13:80–90
  32. Saket Z, Källén K, Lundin K et al (2021) Cumulative live birth rate after IVF: trend over time and the impact of blastocyst culture and vitrification. *Hum Reprod Open*. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab021>
  33. Sozou PD, Hartshorne GM (2012) Time to pregnancy: a computational method for using the duration of non-conception for predicting conception. *PLoS One* 7:e46544. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046544>
  34. Tigges J, Godehardt E, Soepenberg T et al (2016) Determinants of cumulative ART live-birth rates in a single-center study: age, fertilization modality, and first-cycle outcome. *Arch Gynecol Obstet*. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4162-2>
  35. te Velde ER, Pearson PL (2002) The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 8:141–154
  36. Wang X, Chen C, Wang L et al (2003) Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril* 79:577–584
  37. Woodward B, Tomlinson M, Kirkman-Brown J (2016) Replacing IUI with IVF for initial treatment of unexplained infertility: why this NICE recommendation is cause for concern. *Hum Fertil (Camb)* 19:80–84. <https://doi.org/10.1080/14647273.2016.1182220>
  38. Yuan S, Liu J, Larsson SC (2021) Smoking, alcohol and coffee consumption and pregnancy loss: a Mendelian randomization investigation. *Fertil Steril* 116:1061–1067. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.05.103>