

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

Andrologie • Embryologie und Biologie • Endokrinologie • Ethik und Recht •
Genetik • Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Urologie

Zur Definition und Prävalenz von Subfertilität und Infertilität

Gnoth C, Frank-Herrmann P

Freundl G, Friol K, Godehardt E

Tigges J

*Journal für Reproduktionsmedizin
und Endokrinologie 2004; 1 (4)*

272-278

Offizielles Organ

- des Dachverbands Reproduktionsbiologie und -medizin (DRV),
- der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM),
- der Österreichischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie (OEGRM),
- der Deutschen Gesellschaft für Andrologie (DGA),
- des Bundesverbandes Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands (BRZ),
- der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF),
- der Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen (AGRBM),
- der Sektion Reproduktionsbiologie und -medizin der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (SRBM/DGE)

Homepage:

[www.kup.at/
reproduktionsmedizin](http://www.kup.at/reproduktionsmedizin)

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

www.kup.at/reproduktionsmedizin

Vertriebskennzeichen der Deutschen Post: Y-64238; Preis: EUR 15,-

Zur Definition und Prävalenz von Subfertilität und Infertilität

C. Gnoth¹, E. Godehardt², P. Frank-Herrmann³, K. Friol⁴, J. Tigges⁴, G. Freundl¹

Tritt eine Schwangerschaft trotz regelmäßigem Verkehr in der fruchtbaren Zeit nicht in den ersten sechs Zyklen ein, ist von den verbliebenen 20 % der Paare jedes zweite erheblich subfertil oder sogar infertil und wird auch in den folgenden sechs Zyklen nicht konzipieren. Trotzdem erreicht danach die kumulative Lebendgeburtenrate ohne Behandlung bei diesen 10 % der Paare schließlich fast 55 % in 36 Monaten. Erst jetzt, nach insgesamt 48 Monaten, können wir – bezogen auf alle Paare mit Kinderwunsch – von einer Prävalenz von 5 % definitiv infertilen Partnerschaften mit nur sporadischer Aussicht auf eine Spontanschwangerschaft sprechen. Dabei ist das Alter per se nicht mit einer reduzierten Wahrscheinlichkeit auf eine Schwangerschaft verbunden, obwohl mit zunehmendem Alter natürlich das Risiko auf ein signifikantes Sterilitätsproblem steigt. Eine Basisuntersuchung nach sechs erfolglosen Zyklen sollte Paare mit signifikanter Fertilitätsstörung identifizieren und sie frühzeitig einer weiteren Diagnostik und gegebenenfalls einer invasiven Sterilitätstherapie zuführen und damit eventuell eine Untertherapie vermeiden. In Fällen mit guter Prognose (idiopathische Sterilität) kann ein weiteres Abwarten geraten und somit eine Übertherapie vermieden werden.

Schlüsselwörter: Prävalenz von Subfertilität, Prävalenz von Infertilität, kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit, unerfüllter Kinderwunsch, Alterseffekte, Sterilitätstherapie

Definition and Prevalence of Subfertility. Most of the pregnancies occur in the first six cycles with intercourse in the fertile phase (80 %). After that severe subfertility must be assumed in every second couple (10 %) although – after 12 unsuccessful cycles – untreated life-birth-rates among them will reach nearly 55 % in the next 36 months. Thereafter (48 months), about 5 % of the couples are definitive infertile with a nearly zero chance of becoming spontaneously pregnant in the future. With age, cumulative probabilities of conception decline because heterogeneity in fecundity increases due to a higher proportion of infertile couples. In truly fertile couples cumulative probabilities of conception are age independent. Thus, the fertility of a woman does not decline gradually with age. A basic infertility work-up after six unsuccessful cycles will identify couples with significant infertility problems to avoid infertility under- and over-treatment, regardless of age. Couples with a reasonable good prognosis (e.g. unexplained infertility) may be recommended to wait because they do not have a better chance to conceive if treated. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2004; 1 (4): 272–8.**

Key words: prevalence of subfertility, prevalence of infertility, time to pregnancy, age effects, management of infertility

Warten oder Handeln? Diese Frage ist für alle Paare mit (unerfülltem) Kinderwunsch und die beratenden Ärzte von großer Bedeutung. Besonders heute, im Spannungsfeld zwischen medizinisch Machbarem, dem Angebot und den Ansprüchen der Betroffenen, ist die Frage in Hinblick auf beschränkte finanzielle Ressourcen im Gesundheitswesen sehr aktuell.

Das Reproduktionsverhalten in westlichen Gesellschaften hat sich bekanntermaßen in den zwei letzten Jahrzehnten dramatisch verändert. Elternschaft wird heute oft gezielt in Abstimmung mit der persönlichen Karriere der Partner geplant. Dabei spielt unter anderem die finanzielle und persönliche Unabhängigkeit eine wichtige Rolle. Dies hat zu immer späterer Erfüllung des Kinderwunsches und zur Abnahme der Familiengröße geführt [1]. So kommt zu dem Begriff des Kinderwunsches heute zunehmend auch der Begriff des Enkelwunsches hinzu. Es ist dabei nicht ungewöhnlich, daß der ersten Schwangerschaft zwanzig Jahre der Verhütung vorausgehen können. Das bedeutet, es werden weniger als 25 % der fruchtbaren Jahre einer Frau für die Reproduktion „reserviert“, und diese 25 % sind die am wenigsten fruchtbaren Jahre. Verantwortliche Familienplanung heißt deshalb, bei der Kontrazeption von heute auch an die Reproduktion von morgen zu denken. Deshalb darf heute weder die Methode noch die Zeit der Kontrazeption die zukünftige Fruchtbarkeit beeinträchtigen.

Wenn, nach vielleicht langer Verschiebung des Kinderwunsches, eine jetzt geplante Schwangerschaft nicht in kurzer Zeit eintritt, nehmen viele Paare rasch medizinische Angebote wahr. Überstürzte und nicht richtig indizierte Diagnostik bei „unerfülltem Kinderwunsch“ führt fast zwangsläufig auch zu auffälligen Testergebnissen, die möglicherweise invasive reproduktionsmedizinische Maßnahmen nach sich ziehen. Das kann für die betroffenen Paare eine Überbehandlung bedeuten und die Frauen unnötigerweise gesundheitlichen Risiken (Mehrlinge, Überstimulationssyndrom) aussetzen. Zusätzlich entstehen den Kostenträgern und den Paaren selbst möglicherweise unnötige Kosten. Auf der anderen Seite steht eine mögliche Untertherapie durch zu späte Nutzung der medizinischen Möglichkeiten mit der Folge einer bleibenden ungewollten Kinderlosigkeit ohne jegliche Optionen – auch bei Adoptionswunsch.

In den Juli-Ausgaben 2004 der Zeitschriften „Human Reproduction“ und „Fertility and Sterility“ wurde von Habbema und Co-Autoren eine neue Diskussion zur Definition von Subfertilität und Infertilität angeregt [2]. Die Autoren empfehlen, wegen ungenauer Definitionen und unscharfer begrifflicher Abgrenzung in Zukunft auf diese Begriffe ohne weitere Angaben zu verzichten. Sie schlagen nach einer Basisuntersuchung eine Einteilung der Fertilität in fünf Grade vor (0 = normale Fertilität, 1 = leicht eingeschränkte Fertilität, 2 = moderat eingeschränkte Fertilität, 3 = schwer eingeschränkte Fertilität, 4 = Infertilität), abhängig von den Spontanschwangerschaftsaussichten der betroffenen Paare für die nächsten 12 Monate (0 = $\geq 60\%$, 1 = 40–60 %, 2 = 20–40 %, 3 = 0–20 %, 4 = 0 %).

Es ist dabei zunächst von großer Wichtigkeit, die normale Fertilität und Prävalenz von Subfertilität in der eigenen Bevölkerung zu kennen, bevor detaillierte Einteilungen vorgenommen werden. Es gibt inzwischen gute Daten, die eine erste Abstufung alleine anhand der Dauer des bisher unerfüllt gebliebenen Kinderwunsches möglich machen (s. u.), welche dann die Indikation für notwendige

Eingegangen: 24.08.2004; akzeptiert nach Revision: 06.09.2004

¹Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Kliniken der Landeshauptstadt Düsseldorf, Frauenklinik Benrath, ²Abteilung für Biometrie der Klinik für Thorax- und Herzchirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, ³Abteilung für Fertilitätsstörungen und Gynäkologische Endokrinologie der Universität Heidelberg, ⁴Gemeinschaftspraxis Dres. Tigges/Friol/Tuchel, Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Grevenbroich
Korrespondenzadresse: Dr. med. Christian Gnoth, Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Kliniken der Landeshauptstadt Düsseldorf, Frauenklinik Benrath, Urdenbacher Allee 83, D-40593 Düsseldorf; E-Mail: gnoth@uni-duesseldorf.de

diagnostische Schritte ist. Das Abschätzen der individuellen Prognose auf eine Spontankonzeption eines Paares wurde auch schon früher wiederholt gefordert, um in Diagnose und Therapie zu einem ausgewogenen Vorgehen zu finden [3–6]. Dazu müssen wir neben den Spontanschwangerschaftsaussichten eines Paares seine individuellen Aussichten auf Erfolg durch reproduktionsmedizinische Maßnahmen kennen [4, 7–9]. Dieses Abwägen ist in der alltäglichen Beratung von Kinderwunscha Paaren immanenter Teil jeder Therapieentscheidung.

Unsere alten Definitionen von Sterilität mit einem (gem. der klinischen Definition) oder zwei Jahren (demographische Definition, WHO 1975) unerfüllten Kinderwunsches müssen deshalb überdacht werden. Sicherlich ist es nicht richtig, generell nach einem Jahr ohne Eintritt der gewünschten Schwangerschaft die Indikation für reproduktionsmedizinische Maßnahmen zu sehen. In individuellen Fällen kann durchaus längeres Abwarten zugemutet oder auch zu früherem Handeln geraten werden [5, 10].

In Anlehnung an die angloamerikanische Literatur können die Begriffe Sterilität bzw. Infertilität inzwischen nebeneinander und synonym verwendet werden. Die alte Teilung (Sterilität als die Unmöglichkeit, ein Kind zu zeugen; Infertilität als die Unmöglichkeit, eine Schwangerschaft auszutragen) entfällt inzwischen im allgemeinen Gebrauch der Begriffe (Duden online: Übersetzung für beide Begriffe „Unfruchtbarkeit“, <http://www.duden.bifab.de>). Im folgenden verwenden wir deshalb den Begriff Infertilität für nur noch sporadische Aussicht auf eine natürliche Konzeption als Abgrenzung gegen die Subfertilität mit nennenswerten Spontankonzeptionsaussichten. Der Begriff Sterilität wird nach derzeitigem, allgemeinem deutschem Sprachgebrauch als Oberbegriff weitergeführt, soll aber nicht (wie sonst oft) einen Zustand irreversibler und therapierefraktärer Zeugungsunfähigkeit beschreiben.

Methodische Überlegungen zur Bestimmung der menschlichen Fruchtbarkeit

Die Bestimmung der normalen Fertilität (Konzeptionswahrscheinlichkeiten) in der eigenen Population ist Voraussetzung für die Definition von Subfertilität und Infertilität. Darüber hinaus sind zusätzlich die Auswirkungen verschiedener Faktoren auf die menschliche Fertilität (z. B. Alter, Umwelt, Sexualverhalten, Lifestyle) von großem Interesse und beeinflussen Entscheidungen in der Indikationsstellung zu reproduktionsmedizinischen Hilfen.

In der Epidemiologie können sich Konzeptionswahrscheinlichkeiten auf einzelne Zyklostage [11, 12], einen gesamten Menstruationszyklus oder auf eine Folge von Menstruationszyklen (kumulative Konzeptionswahrscheinlichkeiten, time to pregnancy [TTP]) beziehen. Der Vorteil von Schätzungen täglicher Konzeptionswahrscheinlichkeiten ist neben einer im statistischen Modell einfach möglichen Adjustierung für Co-Faktoren (wie z. B. Alter, Sexualverhalten, Umweltfaktoren, Lifestyle u. a.) die mögliche, kurze Beobachtungsdauer [12–16].

Für ein abgestuftes Management in Diagnostik und Therapie bei unerfülltem Kinderwunsch haben Studien zur Berechnung kumulativer Konzeptionswahrscheinlichkeiten (TTP) allerdings eine sehr viel größere Bedeutung [3]. Natürlich ließen sich kumulative Schwangerschaftsaussichten auch aus den Daten von Studien, die primär die täglichen Konzeptionswahrscheinlichkeiten

bestimmt haben, hochrechnen, jedoch sind die geschätzten Ergebnisse aufgrund der polyparametrischen Modelle sehr störanfällig [13]. Prospektive Studien zur Berechnung kumulativer Konzeptionswahrscheinlichkeiten nach der Methode von Kaplan und Meier sind sehr robust, aber aufgrund der schwierigen Rekrutierung von Probandinnen und langer Beobachtungsdauer schwierig durchzuführen und damit teuer. Aus diesem Grund finden sich in der wissenschaftlichen Literatur zunächst überwiegend retrospektive Studien zur Berechnung kumulativer Konzeptionswahrscheinlichkeiten (time to pregnancy- (TTP-) Studien) [17–21, da diese einfacher durchzuführen und billiger sind [22–25].

In retrospektiven Interviews werden Frauen gefragt, wie viele Menstruationszyklen oder Kalendermonate es nach Ende der Kontrazeption bis zur Konzeption gedauert hat. Im Detail wurden in diesen Studien die Frauen nach der Art ihrer Kontrazeption und der Sexualanamnese befragt, um die Zahl der Zyklen ohne Verhütung bis zum Schwangerschaftseintritt noch präziser bestimmen zu können. Zusätzlich wurden umfangreiche Daten zu Lebensumfeld, Krankengeschichte und sozioökonomischem Hintergrund erfragt. Allerdings werden potentielle Fehlermöglichkeiten offensichtlich [23, 25]. Am schwerwiegendsten sind ungenaue anamnestiche Angaben zur Zeit vom Ende der Kontrazeption bis hin zum Eintritt der Schwangerschaft. Nicht nur das Ende der Kontrazeption ist den interviewten Frauen oft nur wenig erinnerlich, sondern auch der Zeitpunkt der Feststellung der Schwangerschaft. Da bereits frühere Studien gezeigt haben, daß eine gewünschte Schwangerschaft relativ früh eintritt, muß die Zeit bis zum Schwangerschaftseintritt sehr genau gemessen werden. Diese erheblichen Ungenauigkeiten begrenzen die Aussagen retrospektiver Studien zur Bestimmung der genauen TTP als Maß der menschlichen Fruchtbarkeit. Sie eignen sich besser, um relative Beobachtungen zum Einfluß von Umweltfaktoren wie Alter, Rauchen, Alkohol, sozioökonomischer Hintergrund usw. auf die Fertilität abzuschätzen.

Ein sehr schwerer systematischer Fehler liegt darin, daß infertile Frauen komplett ausgeschlossen werden, da nur Schwangere und kurz vor der Entbindung stehende Frauen interviewt werden [26, 27]. Deshalb sind retrospektive Studien nicht geeignet, Aussagen zur Häufigkeit von Infertilität zu treffen, ebenso wie ihre Assoziation mit beeinflussenden Faktoren wie Alter, Umwelt, Lifestyle und sozioökonomischem Hintergrund. Aber gerade diese Fragen sind vor dem Hintergrund des sich ändernden reproduktiven Verhaltens in westlichen Gesellschaften besonders wichtig. Darüber hinaus können solche retrospektiven Studien natürlich keine Aussagen zu Frühaborthäufigkeiten machen.

Diese Gründe machen gut geplante, prospektive Studien zur TTP dringend notwendig [28]. Dabei ist die Angabe der Familienplanungsabsicht vor jedem neuen Zyklus und die Angabe, ob Verkehr in der fruchtbaren Zeit stattgefunden hat oder nicht, dringend erforderlich. Es stehen derzeit drei etwas ältere [29–31] und zwei neuere prospektive Studien [32, 33] zur Verfügung. Das prospektive Design korrigiert viele immanente Probleme retrospektiver Studien. Die genaue Zeit vom Ende der Kontrazeption bis zur Konzeption ist bekannt. Der Einfluß des Sexualverhaltens auf die Konzeptionswahrscheinlichkeiten kann bestimmt werden und infertile Paare werden nicht länger systematisch ausgeschlossen. Auch können Fragen zum Schwangerschaftsausgang beantwortet werden. Das ideale statistische Modell zur Berechnung kumulativer Konzeptionswahrscheinlichkeiten ist die nicht-

parametrische Methode nach Kaplan und Meier zur Berechnung von Überlebenskurven [34], weil sie besonders das Problem zensierter Ereignisse, d. h. das Ausscheiden aus der Studie aus anderen Gründen als dem Schwangerschaftseintritt, berücksichtigt. Mit Überlebenszeitanalysen läßt sich also die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt eines Ereignisses zu einem bestimmten Zeitpunkt auch dann berechnen, wenn nicht alle Probanden identische Beobachtungszeiträume haben.

Prospektive Studien zur Bestimmung der menschlichen Fruchtbarkeit

Zwei aktuelle prospektive Studien zeigen, daß die menschliche Fruchtbarkeit doch höher ist, als im allgemeinen angenommen wird. Die Arbeitsgruppe um Wang, Boston/USA, veröffentlichte im März 2003 in „Fertility & Sterility“ eine große Beobachtungsstudie zur TTP und zu Abortraten [33]. Sie konnte aus 971 chinesischen Textilarbeiterinnen, frisch verheiratet und mit der Absicht, schwanger zu werden, ein Kollektiv von 518 Frauen bilden, die täglich Aufzeichnungen zu ihrem Sexualverhalten, Blutungen und Medikamenteneinnahme führten und darüber hinaus – das ist etwas Besonderes – über 12 Monate oder bis zur Schwangerschaft täglich Morgenurin zur Bestimmung des β -HCG sammelten. In der ausgewählten Gruppe von 518 Frauen wurden ungefähr 50 % in den ersten beiden Zyklen mit Verkehr in der fruchtbaren Zeit schwanger, über 90 % während der ersten sechs Zyklen. Wichtig ist, daß nicht in Monaten, sondern in Zyklen gezählt wurde. Die monatliche Schwangerschaftswahrscheinlichkeit zwischen durchschnittlich 30–35 % (Zyklus 1–6) nahm mit zunehmender TTP signifikant ab. Insgesamt wurden 618 Konzeptionen (biochemischer oder klinischer Schwangerschaftsnachweis) beobachtet. 373 (60,4 %) endeten bis Studienende als Lebendgeburten, insgesamt 10 % als gestörte klinische Schwangerschaft (Spontanabort, EU, intrauteriner Fruchttod, auch artifizieller Abort) und 24,6 % als sogenannte biochemische Schwangerschaft. Im Kollektiv wurde insgesamt eine Abortrate von 32,5 % gefunden (klinische Spontanabortsrate plus biochemische Frühabortsrate [Schwangerschaftsnachweis nur durch steigende und später wieder fallende β -HCG-Werte, biochemische Schwangerschaft]). Die Autoren fanden keine negative Korrelation zwischen der Häufigkeit biochemischer Schwangerschaften und der TTP. Sie werteten dies als prognostisch günstiges Zeichen, daß alle Stufen in der Kaskade der menschlichen Fortpflanzung bis zur Implantation prinzipiell intakt sind.

Diese Daten bestätigen eigene Ergebnisse [32]. In der Düsseldorfer Zyklusdatenbank sind derzeit über 40.000 natürliche Zyklen von über 1.600 Frauen erfaßt. Die meisten dieser Frauen benutzen die sympto-thermale Methode der natürlichen Familienplanung (STM der NFP) zur Verhütung einer Schwangerschaft. Insgesamt sind nahezu 500 Schwangerschaften vollständig prospektiv dokumentiert. In die Studie wurden alle Frauen eingeschlossen, die mittels der natürlichen Familienplanung („fertility awareness“) ihre erste Schwangerschaft unter Studienbedingungen anstrebten. Einige Paare mit zuvor bekannten Sterilitätsproblemen wurden ausgeschlossen. Frauen mit unregelmäßigen Zyklen, z. B. nach Absetzen oraler Kontrazeptiva, wurden explizit nicht ausgeschlossen. Allerdings wurden nur ovulatorische Zyklen gezählt, Frauen mit mehr als drei aufeinanderfolgenden anovulatorischen Zyklen wurden nicht weiter berücksichtigt. Vor

jedem Zyklus mußte die Familienplanungsabsicht auf einem Zyklusdatenblatt angegeben werden. Alle Frauen wurden gebeten, jeden Geschlechtsverkehr oder Sexualkontakt einzutragen, und dies auf dem Zyklusblatt zu bestätigen. Nur Zyklen mit wenigstens einem ungeschützten Verkehr in der fruchtbaren Zeit wurden gezählt. Insgesamt konnten 346 Frauen in die prospektive Beobachtungsstudie eingeschlossen werden. Für die statistischen Analysen mußten aus dieser Gruppe später jedoch sechs Frauen ausgeschlossen werden, da die genaue TTP nicht bestimmt werden konnte. Die statistische Analyse wurde mit dem Programm SAS (SAS Institute Incorporation, www.sas.com, Version 8) durchgeführt. Es wurden kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten nach der Methode von Kaplan und Meier geschätzt. Statistische Signifikanzen wurden dabei mit dem Wilcoxon-Test und dem Log-Rank-Test ermittelt. Die kumulativen Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten werden hier als typische Überlebenskurve (1-Überlebenswahrscheinlichkeit) über die Zyklen bis zum Ausscheiden aus einem anderen Grund angegeben.

Nach 21 Zyklen wurde wegen sehr kleiner Zahlen die Kurve abgeschnitten. Das Besondere an unserer Untersuchung ist, daß der genaue Shift von Kontrazeption zu Reproduktion bekannt ist und wir damit genau die Zahl der Zyklen bis zum Eintritt der angestrebten Schwangerschaft kennen. Darüber hinaus ist für unsere Ergebnisse von Bedeutung, daß das Kollektiv aller Paare, die eine Schwangerschaft anstrebten, in zwei Gruppen geteilt wurde: die erste Gruppe umfaßt unselektiert alle Paare, die zweite Gruppe nur diejenigen, die schließlich erfolgreich eine klinische Schwangerschaft erzielten. Biochemische Schwangerschaften wurden nicht gezählt.

346 Frauen wurden mit einer maximalen Beobachtungszeit von 29 Zyklen (Durchschnitt $3,56 \pm 4,03$) mit insgesamt 1208 Zyklen beobachtet. In diesem Beobachtungszeitraum wurden 36 Frauen, die sich eine Schwangerschaft wünschten, nicht schwanger und sind möglicherweise sub- oder infertil (10,4 %). Das mittlere Alter aller Frauen ($n = 343$) war $29,9 \pm 3,6$ (Range 20–44 Jahre). Im Alter unterschied sich die Gruppe jener Frauen, die schließlich schwanger wurden, nicht von denen, die nicht schwanger wurden ($28,5 \pm 3,5$ Jahre [$n = 309$] vs. $28,9 \pm 3,0$ Jahre [$n = 34$]). Das mittlere Alter der Männer ($n = 333$) war mit $31,6 \pm 5,5$ Jahren signifikant niedriger ($p = 0,027$) bei Männern in Paaren, die schließlich eine Schwangerschaft erzielten ($31,4 \pm 4,6$) [$n = 297$]), gegenüber jenen Paaren, bei denen sich im Beobachtungszeitraum keine Schwangerschaft einstellte ($33,6 \pm 5,3$ Jahre [$n = 36$]). Die meisten Paare waren verheiratet, etwa 60 % der Frauen hatten einen Hochschul- oder Universitätsabschluß.

Tabelle 1 zeigt die geschätzte, kumulative Konzeptionswahrscheinlichkeit für die Gesamtgruppe und die Gruppe derer, die schließlich schwanger wurden. Nur

Tabelle 1: Kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit nach Kaplan und Meier für alle Paare ($n = 340$) und solche, die schließlich schwanger wurden ($n = 304$) und Standardfehler (standard error, SE). Mod. nach [32].

Zyklus	1	3	6	12
Kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit für alle Paare und SE	0,38 (0,026)	0,68 (0,026)	0,81 (0,022)	0,92 (0,017)
Kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit für die, die schließlich schwanger wurden und SE	0,42 (0,028)	0,75 (0,025)	0,88 (0,018)	0,98 (0,009)

Tabelle 2: Definition und Prävalenz von Subfertilität und Infertilität, die die vereinfachte dichotome Definition fertil/infertil ersetzen sollte.

Prävalenz und neue Definition von Subfertilität und Infertilität: Von allen Paaren mit Kinderwunsch verbleiben

nach 6 erfolglosen Zyklen:	ca. 20 % zumindest leicht subfertile Paare	d. h. 50 % dieser Paare werden in den nächsten 6 Zyklen konzipieren; die andere Hälfte ist erheblich subfertil oder infertil.
nach 12 erfolglosen Zyklen:	ca. 10 % erheblich subfertile Paare (alte klinische Definition von Sterilität)	d. h. etwa 50 % dieser Paare haben noch Aussicht auf eine Spontankonzeption in den nächsten 36 Monaten (!); die andere Hälfte ist infertil.
nach 48 erfolglosen Monaten:	ca. 5 % definitiv infertile Paare	d. h. mit nur noch sporadischen Aussichten auf eine Konzeption.

8 % aller teilnehmenden Frauen wurden nicht innerhalb von 12 Zyklen mit Verkehr in der hochfruchtbaren Zeit schwanger. Bei separater Betrachtung derer, die schließlich schwanger wurden, fällt auf, daß nur 2 % der Schwangerschaften erst nach mehr als 12 Zyklen aufgetreten sind. Die meisten Schwangerschaften treten innerhalb der ersten 3 Zyklen ein. Ungefähr 20 % aller unselektierten Paare und nur 10 % der schließlich erfolgreichen Paare empfangen nicht in 6 Zyklen. Demnach sind nach 6 erfolglosen Zyklen mit Verkehr an den hochfruchtbaren

Tagen etwa 20 % aller Paare zumindest leicht subfertil, wobei jedes 2. Paar als erheblich subfertil oder vielleicht sogar infertil gemäß der gegenwärtigen klinischen Definition (12 erfolglose Monate) angesehen werden kann (Tab. 2).

Abbildung 1 zeigt die kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit über Zyklen mit ungeschütztem Verkehr in der fruchtbaren Zeit nach Kaplan-Meier (n = 340 Paare, zensiert für Nicht-Empfängnis). Abbildung 2 zeigt die kumulative Ausstiegsrate aus der Studie nach Kaplan-Meier für Paare, die schließlich schwanger wurden und die, die nicht schwanger wurden. Sie zeigt deutlich, daß die Fertilität nicht fehlerhaft überschätzt wurde. Die mittlere Beobachtungsdauer (dokumentierte Zyklen) war signifikant länger für Paare, die keine Schwangerschaft erzielten (7,83 ± 5,43 Zyklen) gegenüber jenen, die schließlich schwanger wurden (3,05 ± 3,52 Zyklen, p < 0,001).

Der wichtigste Faktor, der kumulative Konzeptionswahrscheinlichkeiten beeinflusst, ist das Alter der Frau. Für die Gesamtgruppe der unselektierten Frauen wurde – wie erwartet – eine statistisch signifikante Abnahme der kumulativen Konzeptionswahrscheinlichkeit mit zunehmendem Alter beobachtet (p = 0,0371) (Abb. 3). Überraschend und anders als erwartet die Analyse für Frauen, die schließlich schwanger wurden: Die kumulativen Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten nehmen hier mit zunehmendem Alter nicht statistisch signifikant ab (Log-Rank-Test: p = 0,199; Wilcoxon-Test: p = 0,066) (Abb. 4).

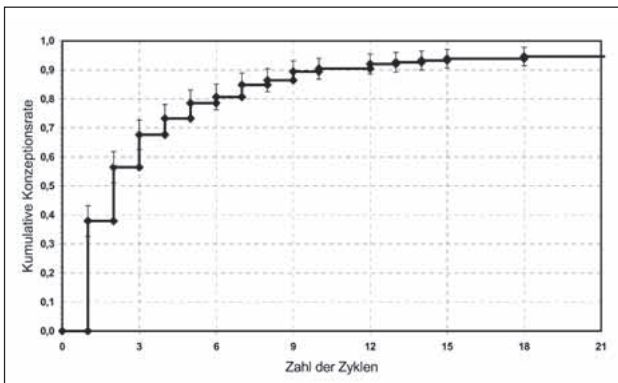


Abbildung 1: Kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit über Zyklen mit ungeschütztem Verkehr in der fruchtbaren Zeit nach Kaplan und Meier (n = 340 Paare, zensiert für Nicht-Empfängnis). Mod. nach [32].

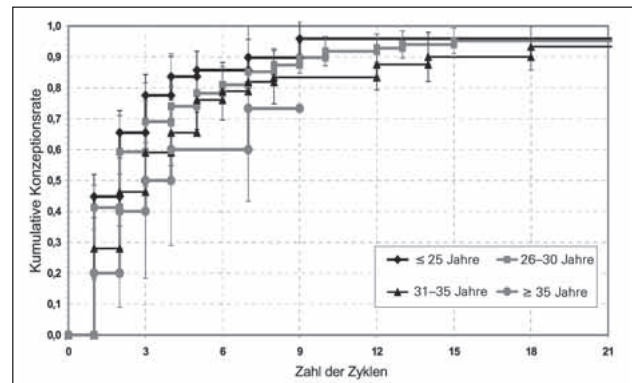


Abbildung 3: Kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit über Zyklen mit ungeschütztem Verkehr in der fruchtbaren Zeit nach Kaplan und Meier für alle Paare (n = 339) in verschiedenen Altersklassen (≤ 25: n = 58; 26–30: n = 189; 31–35: n = 82; ≥ 35: n = 10). Mod. nach [32].

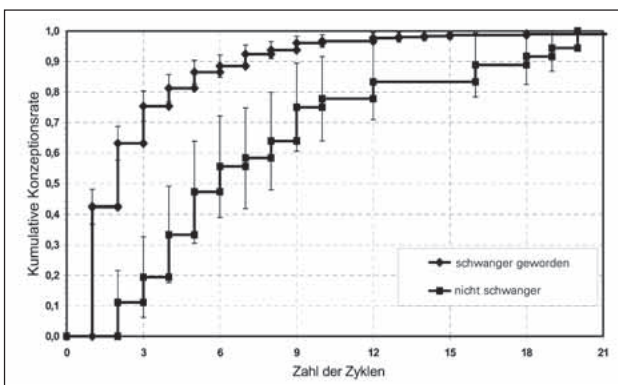


Abbildung 2: Kumulative Ausstiegsrate aus der Studie nach Kaplan und Meier für Paare, die schließlich schwanger wurden (◆: schwanger geworden, n = 304, time to pregnancy) und für Paare, die im Beobachtungszeitraum nicht schwanger wurden (■: nicht schwanger geworden, n = 36). Die Abbildung zeigt, daß die Fertilität nicht fehlerhaft überschätzt wurde, da Paare, die nicht schwanger wurden, signifikant länger als erfolgreiche Paare beobachtet wurden (Wilcoxon- und Log-Rank-Test: p = ≤ 0,001). Mod. nach [32].

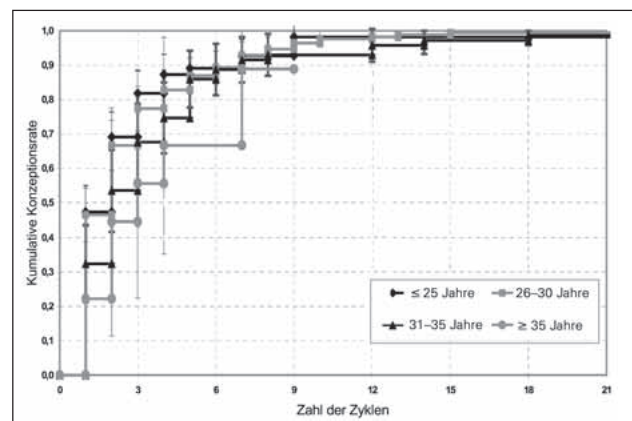


Abbildung 4: Kumulative Schwangerschaftswahrscheinlichkeit über Zyklen mit ungeschütztem Verkehr in der fruchtbaren Zeit nach Kaplan und Meier für Paare, die schließlich schwanger wurden (n = 303) in verschiedenen Altersklassen (≤ 25: n = 55; 26–30: n = 168; 31–35: n = 71; ≥ 35: n = 9). Mod. nach [32].

Offensichtlich ist das Alter *per se* nicht mit einer statistisch signifikanten Verringerung der kumulativen Konzeptionswahrscheinlichkeiten verbunden (siehe Diskussion). Unsere im Vergleich zu anderen Studien hohen kumulativen Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten lassen sich auch auf die konsequente Anwendung von „fertility awareness“ zurückführen, die auf zuverlässiger Selbstbeobachtung der hochfruchtbaren Zeit im Zyklus beruht [35, 36].

Wahrscheinlichkeit von Spontanschwangerschaften bei unbehandelten, subfertilen Paaren

Auf diesen Ergebnissen aufbauend ist die Frage nach der Spontanschwangerschaftsaussicht für Paare mit mehr als 12 Monate lang unerfülltem Kinderwunsch von großem Interesse. Leider gibt es hier keine umfangreiche wissenschaftliche Literatur [7, 37, 38]. Besondere Bedeutung hat eine umfangreiche Studie aus dem Jahr 1997 von Snick und Mitarbeitern erlangt [39]. Zwischen dem 01. Januar 1985 und dem 31. Dezember 1993 wurden in dieser prospektiven Beobachtungsstudie 726 Paare mit seit mindestens 12 Monaten bestehendem unerfülltem Kinderwunsch und regelmäßigem Verkehr über insgesamt 9915 Monate ohne therapeutische Interventionen beobachtet. Alle Paare wurden nach den Empfehlungen des ESHRE-Workshops „Unexplained Infertility“ (1993 und 1995) untersucht. Die Untersuchungen umfaßten die Aufzeichnung von Basaltemperaturkurven, eine mittluteale Progesteronbestimmung, einen Postkoitaltest, eine Hysterosalpingographie (HSG) und eine Spermauntersuchung nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Ein Spermogramm wurde als normal angesehen, wenn mehr als 20 Mill. Spermien mit einer Progressivmotilität WHO A von über 20 % und einer normalen Morphologie von ebenfalls über 20 % gesehen wurden.

Die Studie wurde auf der niederländischen Halbinsel Walcheren durchgeführt. Hier stand seinerzeit für die holländische Bevölkerung von ca. 110.000 Menschen nur ein Krankenhaus zur Verfügung, in dem alle Sterilitätsabklärungen und Sterilitätstherapien im Beobachtungszeitraum der Studie von dem selben Gynäkologen (H. K. A. Snick) durchgeführt wurden. Nur über diesen Gynäkologen war die Weiterleitung der Patienten in spezialisierte Kinderwunschkliniken möglich. Diese besondere Konstellation, das einwandfreie Design und der lange Beobachtungszeitraum machen die Untersuchung von Snick und Mitarbeitern einzigartig.

Etwa 9,9 % der Paare wurden in ihren reproduktiven Jahren mit dem Problem der ungewollten Kinderlosigkeit konfrontiert. 726 Paare wurden unbehandelt verfolgt. In

den 9915 Monaten der Beobachtung wurden 201 Lebendgeburten registriert. Die mittlere Dauer des unerfüllten Kinderwunsches war 20,7 (\pm 13,9) Monate, das mittlere Alter der 726 Frauen 29,1 (\pm 4,5) Jahre. 29 % der Paare hatten eine sekundäre Sterilität. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 24,5 Monate (\pm 27,6 Monate, Range 1–124,9 Monate). 342 (47 %) der unbehandelten Paare wurden insgesamt über einen Zeitraum von 5918 Monaten beobachtet, ohne daß sie später bei unerfüllt gebliebenem Kinderwunsch eine Sterilitätstherapie aufgenommen haben. 384 Paare mit insgesamt 3997 Beobachtungsmonaten haben sich später nach Ausscheiden aus der Studie zu einer Sterilitätstherapie entschlossen. Insgesamt stehen somit 9915 unbehandelte Beobachtungsmonate zur Auswertung zur Verfügung. Die mittlere TTP war 8,1 Monate (Standardabweichung 10, Range 1–73). Im Gesamtkollektiv der 726 Frauen wurden 201 Geburten bei unbehandelten und 210 Geburten bei behandelten Frauen gefunden. Die kumulative Schwangerschaftsrate, die zu einer Lebendgeburt führte, war 52,45 % (95%-Konfidenzintervall: 44,7–60,2 %), wenn alle unbehandelten Beobachtungsmonate betrachtet wurden, und 72 % (95%-Konfidenzintervall: 65,0–79,0) in der Untergruppe von Paaren, die auch später keine Sterilitätstherapie begonnen haben. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse von Snick und Mitarbeitern im einzelnen. Es wird deutlich, daß die kumulative Lebendgeburtensrate am höchsten bei unerklärter, ungewollter Kinderlosigkeit ist. Hohe kumulative Lebendgeburtensraten werden zudem bei Paaren mit kürzerer Dauer des unerfüllten Kinderwunsches und sekundärer Sterilität gefunden. Niedrige kumulative Lebendgeburtensraten wurden bei Paaren mit abnormem Postkoitaltest gesehen, der auch in anderen Studien seine prognostische Bedeutung wieder neu unter Beweis stellen konnte (Glazener C. et al., 2000). Unerwartet hoch ist auch die Rate bei Paaren mit einem eingeschränkten Spermogramm. Interessanterweise, und in Übereinstimmung mit unseren eigenen Ergebnissen, war das Alter statistisch nicht signifikant mit einer erniedrigten kumulativen Lebendgeburtensrate verbunden.

Diskussion

Die Entscheidung, bei „unerfülltem Kinderwunsch“ zu diagnostizieren und später zu therapieren, hängt zunächst von der Wahrscheinlichkeit auf eine Spontankonzeption ohne Behandlung ab. Daneben spielt es eine wichtige Rolle, ob effektive Behandlungsoptionen und eine positive Balance zwischen der Erfolgsaussicht, dem Aufwand und den immanenten Risiken der geplanten Therapie bestehen. Jüngere, prospektive Beobachtungsstudien haben gezeigt, daß unter idealen Bedingungen durch Selbstbeobachtung der fertilen Zeit im Zyklus die

Tabelle 3: Kumulative Lebendgeburtensrate nach 36 Monaten bei Paaren mit seit zwölf Monaten unerfülltem Kinderwunsch ohne Behandlung (nach [39]).

Diagnose	Zahl der Paare	Lebendgeburtensrate nach 36 Monaten (%)	Unteres 95%-CI	Oberes 95%-CI	Lebendgeburten in 100 Monaten
Idiopathische Sterilität	218	60,61	49,037	62,55	3,80
Oligomenorrhoe/Corpus luteum Insuffizienz	188	11,95	4,52	12,50	1,57
OAT-Syndrom III	218	27,82	17,77	29,01	1,37
Tubenschaden	94	5,95	0,78	9,86	0,41
Endometriose (rAFS 3–4)	23	14,88	–0,72	26,81	0,86
Zervikale Sterilität	201	29,39	7,46	16,42	0,64
Alle Paare	726	52,45	24,43	30,94	2,03

meisten Spontanschwangerschaften innerhalb der ersten 6 Zyklen auftreten [32, 33, 35, 36]. Danach kann bei jedem zweiten Paar von einer erheblich reduzierten Fruchtbarkeit ausgegangen werden (Tab. 2) [32]. Die diagnostischen Möglichkeiten, wenig invasiv und zunehmend akkurat Paare mit unerfülltem Kinderwunsch zu untersuchen, nehmen zu [10, 40, 41], sodaß eine frühe Untersuchung des ungewollt kinderlosen Paares vertretbar ist. Diese Untersuchung erlaubt eine Einteilung der betroffenen Paare in solche mit guter oder schlechter Prognose, denen je nachdem weiteres Abwarten oder eine konsequente Sterilitätstherapie empfohlen werden kann [5].

Obwohl 98 % der schließlich erfolgreichen Frauen innerhalb von 12 Zyklen konzipieren, haben über 50 % der bis dahin erfolglosen Frauen noch Aussicht auf eine Lebendgeburt in den nächsten 36 Monaten.

Tabelle 2 zeigt zusammenfassend die Prävalenz von Subfertilität und Infertilität, die die vereinfachte klinische Definition von Sterilität (unerfüllter Kinderwunsch seit 12 Monaten) ersetzen sollte. Wir können nach den vorliegenden Daten davon ausgehen, daß nach 6 erfolglosen Zyklen etwa jedes 2. Paar der verbliebenen 20 % innerhalb der folgenden 6 Zyklen spontan konzipieren wird (leicht subfertile Paare). Die anderen 50 % sind erheblich subfertil oder sogar infertil und werden in den nächsten 6 Zyklen nicht konzipieren. Bezogen auf die Gesamtgruppe sind somit nach 12 erfolglosen Zyklen etwa 10 % der Paare erheblich subfertil oder infertil. Von ihnen haben über die Hälfte Aussicht auf eine spontane Konzeption in den nächsten 36 Monaten, so daß letztendlich –bezogen auf das Gesamtkollektiv – nach etwa 48 Monaten 5 % wirklich infertiler Paare bleiben, die nur noch eine sporadische Aussicht auf eine Spontanschwangerschaft haben.

Habemma et al. [2] schlagen fünf unterschiedliche Grade (0–4) von normaler Fruchtbarkeit bis zur absoluten Sterilität (siehe Einleitung) zur prognostischen Einteilung der von unerfülltem Kinderwunsch betroffenen Paare vor. Ihre Einteilung beruht auf der Zeitdauer des unerfüllten Kinderwunsches, dem Alter der beteiligten Frau, dem Anteil motiler Spermien und weiteren durchgeführten Tests. Sie schlagen prognostische Modelle vor, die eine Einteilung in diese Gruppen leichter möglich machen [7, 42, 43].

Unsere Einteilung (Tab. 2) dagegen beruht ausschließlich auf der Dauer des unerfüllten Kinderwunsches, der im übrigen auch der stärkste Faktor in den oben zitierten prognostischen Modellen ist. Unsere Vereinfachung erscheint vor allem im klinischen Alltag, d. h. vor der Überweisung eines von Subfertilität betroffenen Paares an ein spezialisiertes Zentrum bzw. bei der Beratung des Paares im Erstgespräch, von Vorteil und ist zudem leicht zu merken. Eine individuelle prognostische Differenzierung ergibt sich erst im Laufe weiterer Diagnostik und Therapie. Unsere einfache Dreiteilung ist auch eine gute Hilfe beim Abwägen für oder gegen reproduktionsmedizinische Maßnahmen im klinischen Alltag, denn den genannten Spontanschwangerschaftsaussichten muß die Prognose auf eine Lebendgeburt mit den gegenwärtigen Möglichkeiten der Reproduktionsmedizin gegenübergestellt werden. Dabei ist die Indikation zur invasiven reproduktionsmedizinischen Hilfe kritisch zu stellen, da auch eine erhebliche Ausweitung dieser Maßnahmen bezogen auf die Lebendgeburtswahrscheinlichkeit weit hinter den Erwartungen zurück bleibt [8] und somit die Gefahr einer Übertherapie groß ist.

Neben der Zeitdauer des unerfüllten Kinderwunsches und seiner genauen Ursache spielt bei dem derzeitigen

reproduktiven Verhalten in westlichen Gesellschaften natürlich das Alter der Frau eine dominante Rolle. Wie erwartet, zeigten unsere eigenen Ergebnisse, daß für unselektierte Paare die kumulative Konzeptionswahrscheinlichkeit mit zunehmendem Alter signifikant abnimmt. Dunson und Mitarbeiter zeigten eine Abnahme der täglichen Konzeptionswahrscheinlichkeiten an einem vergleichbaren Datensatz für Frauen, beginnend in den späten 20ern und ebenso für Männer beginnend in den späten 30er Jahren [44]. In unserem Kollektiv von Paaren, die schließlich eine Schwangerschaft erzielten, nahm jedoch die kumulative Konzeptionswahrscheinlichkeit mit zunehmendem Alter nicht signifikant ab, was für die Existenz einer Gruppe von hochfruchtbaren Frauen spricht, die – genau wie in jungen Jahren – schnell schwanger werden können. Alter *per se* ist also nicht mit einer erniedrigten kumulativen Schwangerschaftswahrscheinlichkeit verbunden. Dies erscheint auch plausibel, da wir wissen, daß Fertilitätsprobleme generell zwar mit dem Alter assoziiert sind (z. B. reduzierte ovarielle Funktionsreserve), hauptsächlich aber auf individuellen Faktoren beruhen [45]. Mit zunehmendem Alter kommt es bezüglich der Fruchtbarkeit also zu einer stark ansteigenden Heterogenität. Diese ist bedingt durch einen steigenden Anteil erheblich subfertiler bzw. infertiler Frauen, welche insgesamt für das unselektierte Kollektiv zu einer altersabhängigen Abnahme der Fruchtbarkeit führt und somit einen graduellen Alterseffekt vortäuscht. Offenbar ist der Effekt des Alters auf die Konzeptionswahrscheinlichkeit mehr kategorischer Natur, d. h. aus fruchtbaren Paaren werden unfruchtbare.

Dafür spricht auch, daß im unselektierten Kollektiv unserer Studie die statistische Signifikanz der altersabhängigen Abnahme der kumulativen Konzeptionswahrscheinlichkeiten im wesentlichen durch den großen Gruppenunterschied von Frauen über 35 Jahre hervorgerufen wird. Somit haben Frauen in einem höheren Alter nicht automatisch eine schlechte Schwangerschaftsaussicht. Das bedeutet, daß vor allem bei Frauen über 35 Jahre diagnostische Schritte und eventuelle Therapien bei ausgebliebener Schwangerschaft schon nach 6 erfolglosen Zyklen mit Verkehr in der hochfruchtbaren Zeit besprochen werden müssen, um eine eventuelle Untertherapie zu vermeiden. Auf der anderen Seite kann ein weiteres Abwarten bei Vorliegen eines signifikanten Sterilitätsfaktors (Tubenschaden, Oligoamenorrhoe, ausgeprägtes OAT-Syndrom) auch bei jungen Frauen sinnlos sein. Paaren mit einer idiopathischen Subfertilität kann oft weiteres Abwarten empfohlen werden, da sie eine gute Aussicht auf eine Spontanschwangerschaft haben. Es ist sicher schwierig, Patientinnen mit einem Sterilitätsproblem weiteres Abwarten zu raten, bis sie über ihre individuelle Prognose, weitere Diagnostik und Therapie sowie alternative Wege, Eltern zu werden, aufgeklärt sind [46].

Literatur:

1. Dietl J. Geburtenentwicklung: weiterer Rückgang zu erwarten. Deutsches Ärzteblatt 2001; 98: 1053–5.
2. Habbema JDF, Collins J, Leridon H, Evers JLH, Lunenfeld B, te Velde ER. Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. Hum Reprod 2004; 19: 1497–501.
3. Evers JL. Female subfertility. Lancet 2002; 360: 151–9.
4. Evers JL, de Haas HW, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Treatment-independent pregnancy rate in patients with severe reproductive disorders. Hum Reprod 1998; 13: 1206–9.
5. Gnath C, Frank-Herrmann P, Freundl G. Angepasstes Management bei „unerfülltem Kinderwunsch“. Geburtsh Frauenheilk 2003; 63: 124–9.

6. Gnoth C, Frank-Herrmann P, Freundl G. Opinion: natural family planning and the management of infertility. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 267: 67–71.
7. Collins JA, Burrows EA, Wilan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril* 1995; 64: 22–8.
8. Collins JA, Van Steirteghem A. Overall prognosis with current treatment of infertility. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 309–16.
9. Karande VC, Korn A, Morris R, Rao R, Balin M, Rinehart J et al. Prospective randomized trial comparing the outcome and cost of in vitro fertilization with that of a traditional treatment algorithm as first-line therapy for couples with infertility. *Fertil Steril* 1999; 71: 468–75.
10. Brosens I, Gordts S, Valkenburg M, Puttemans P, Campo R, Gordts S. Investigation of the infertile couple: when is the appropriate time to explore female infertility? *Hum Reprod* 2004; 19: 1689–92.
11. Barrett J, Marshall J. The risk of conception on different days of the menstrual cycle. *Population Studies* 1969; 23: 455–61.
12. Colombo B, Masarotto G. Daily fecundability: first results from a new data base. *Demographic Research* 2000; 3/5.
13. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 51–6.
14. Dunson DB, Weinberg CR, Wilcox AJ. Modeling human fertility in the presence of measurement error. *Biometrics* 2000; 56: 288–92.
15. Ecochard R, Clayton DG. Multivariate parametric random effect regression models for fecundability studies. *Biometrics* 2000; 56: 1023–9.
16. Weinberg CR, Gladen BC, Wilcox AJ. Models relating the timing of intercourse to the probability of conception and the sex of the baby. *Biometrics* 1994; 50: 358–67.
17. Jensen TK, Slama R, Ducot B, Suominen J, Cawood EH, Andersen AG, Eustache F, Irvine S, Auger S, Jouannet P, Vierula M, Jorgensen N, Toppari J, Skakkebaek NE, Keiding N, Spira A. Regional differences in waiting time to pregnancy among fertile couples from four European cities. *Hum Reprod* 2001; 16: 2697–704.
18. Joffe M. Time trends in biological fertility in Britain. *Lancet* 2000; 355: 1961–5.
19. Juul S, Karmaus W, Olsen J. Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. The European Infertility and Subfecundity Study Group. *Hum Reprod* 1999; 14: 1250–4.
20. Juul S, Keiding N, Tvede M. Retrospectively sampled time-to-pregnancy data may make age-decreasing fecundity look increasing. European Infertility and Subfecundity Study Group. *Epidemiology* 2000; 11: 717–9.
21. Slama R, Eustache F, Ducot B, Jensen TK, Jorgensen N, Horte A, Irvine S, Suominen J, Andersen AG, Keiding N, Skakkebaek NE, Spira A, Jouannet P. Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities. *Hum Reprod* 2002; 17: 503–15.
22. Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR. Use of time to pregnancy to study environmental exposures. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 470–80.
23. Joffe M. Feasibility of studying subfertility using retrospective self reports. *J Epidemiol Community Health* 1989; 43: 268–74.
24. Joffe M. Methods for obtaining valid data on time to pregnancy among men and women. *Scand J Work Environ Health* 1999; 25(Suppl 1): 8–9.
25. Joffe M, Villard L, Li Z, Plowman R, Vessey M. Long-term recall of time-to-pregnancy. *Fertil Steril* 1993; 60: 99–104.
26. Baird DD, Weinberg CR, Schwingl P, Wilcox AJ. Selection bias associated with contraceptive practice in time-to-pregnancy studies. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 709: 156–64.
27. Jensen TK, Scheike T, Keiding N, Schaumburg I, Grandjean P. Selection bias in determining the age dependence of waiting time to pregnancy. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 565–72.
28. te Velde ER, Eijkemans R, Habbema HD. Variation in couple fecundity and time to pregnancy, an essential concept in human reproduction. *Lancet* 2000; 355: 1928–9.
29. Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, Hjollund NH, Kolstad H, Henriksen TB et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 1998; 352: 1172–77.
30. Hilgers TW, Daly KD, Prebil AM, Hilgers SK. Cumulative pregnancy rates in patients with apparently normal fertility and fertility-focused intercourse. *J Reprod Med* 1992; 37: 864–6.
31. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril* 1996; 65: 503–9.
32. Gnoth C, Frank-Herrmann P, Freundl G, Godehardt D, Godehardt E. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 1959–66.
33. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril* 2003; 79: 577–84.
34. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass* 1958; 53: 457–81.
35. Bigelow J, Dunson DB, Stanford JB, Ecochard R, Gnoth C, Colombo B. Mucus observations in the fertile window: a better predictor of conception than timing of intercourse. *Hum Reprod* 2004; 17: 589–92.
36. Stanford JB, White GL, Hatasaka H. Timing intercourse to achieve pregnancy: current evidence. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1333–41.
37. Gleicher N, VanderLaan B, Pratt D, Karande V. Background pregnancy rates in an infertile population. *Hum Reprod* 1996; 11: 1011–2.
38. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 1693–7.
39. Snick HK, Snick TS, Evers JL, Collins JA. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum Reprod* 1997; 12: 1582–8.
40. Gordts S, Campo R, Puttemans P, Verhoeven H, Gianaroli L, Brosens J, Brosens I. Investigation of the infertile couple: A one-stop outpatient endoscopy-based approach. *Hum Reprod* 2002; 17: 1684–87.
41. Kelly SM, Sladkevicius P, Campbell S, Nargund G. Investigation of the infertile couple: a one-stop ultrasound-based approach. *Hum Reprod* 2001; 16: 2481–4.
42. Eimers JM, te Velde ER, Gerritse R, Vogelzang ET, Looman CW, Habbema JD. The prediction of the chance to conceive in subfertile couples. *Fertil Steril* 1994; 61: 44–52.
43. Hunault CC, Habbema JDF, Eijkemans MJC, Collins JA, Evers JLH, te Velde ER. Two new prediction rules for spontaneous pregnancy leading to live birth among subfertile couples, based on the synthesis of three previous models. *Hum Reprod* 2004; 19: 2019–26.
44. Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2002; 17: 1399–403.
45. te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 141–54.
46. Schmidt L. Infertile couples' assessment of infertility treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 649–53.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN UND ENDOKRINOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 60,- (Stand 1.1.2004)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm

