



**Forschungszentrum MATHEON**  
Mathematik für Schlüsseltechnologien

Rudolf Kellermann  
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
Technische Universität Berlin, Sekr. MA 3-1  
Straße des 17. Juni 136, 10623 Berlin  
Tel.: +49 (0)30 314-29274  
Email: [kellermann@matheon.de](mailto:kellermann@matheon.de)  
[www.matheon.de](http://www.matheon.de)

Berlin, 17. August 2015

## Realistischer Kinderwunsch

### Mathematiker entwickeln ein „Virtuelles Krankenhaus“, um die künstliche Befruchtung zu optimieren

So manches Kind kommt unverhofft und leider auch nicht immer erwünscht auf die Welt. Vielen Ehepaaren dagegen, die sich sehnlichst Nachwuchs wünschen, bleibt der Wunsch nach einem Kind aus unterschiedlichen medizinischen Gründen verwehrt. Die Ursachen hierfür finden sich zu etwa gleichen Teilen bei Mann und Frau. Schon seit einigen Jahren aber ermöglicht der medizinische Fortschritt eine künstliche Befruchtung der weiblichen Eizellen. Dabei werden der Frau Eizellen entnommen und die Befruchtung findet im Reagenzglas statt. Dafür muss zuvor der normale Menstruationszyklus der Frau medikamentös zunächst über mehrere Tage allmählich „herunter gefahren“ werden um anschließend neu gestartet werden zu können. Auch dies geschieht durch Medikamente. Ziel ist es, möglichst viele Eizellen heranreifen zu lassen, die schließlich entnommen werden können. Welche Medikamente dabei eingesetzt werden und in welcher Dosis richtet sich nach vielen individuellen Kriterien.

Als Pionier dieser Entwicklung gilt der österreichische Arzt Berthold P. Wiesner, der zwischen 1940 und 1960 erste Versuche in London unternahm. Wiesner war nicht unumstritten, da er große Teile des benötigten Spendersamens selbst beisteuerte. Das erste „Retortenbaby“ kam schließlich 1978 auf die Welt. Seither hat die Zahl der Geburten durch In-vitro-Fertilisation (IVF) oder Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) stark zugenommen. In Deutschland werden inzwischen rund zwei Prozent aller Kinder nach künstlicher Befruchtung geboren. Ganz risikolos ist diese Behandlung nicht, vor allem aber ist sie aufwändig und zudem häufig erfolglos. Die Ursache hierfür sind insbesondere die Variabilität des weiblichen Hormonzyklus und die daher zahlreichen Patienten-spezifischen Unterschiede gerade bei Störungen der Fertilität. Zur Lösung dieses Problems haben sich im EU-Projekt PAEON Mediziner, Biowissenschaftler, Informatiker und Mathematiker zusammengetan. Den mathematischen Part in dieser Forschungs Kooperation haben Prof. Susanna Röblitz und Dr. Rainald Ehrig vom Zuse-Institut Berlin und Mitglieder im MATHEON übernommen. Insgesamt sind am Projekt PAEON neben dem Zuse-Institut die Hochschule Luzern, die ETH Zürich und die Medizinische Hochschule Hannover beteiligt. Koordiniert wird das Projekt von Wissenschaftlern der Università di Roma Sapienza.

Auf 12-15 Prozent wird der Anteil der Paare mit unerfülltem Kinderwunsch geschätzt. Für eine In-vitro-Fertilisation geben diese Paare durchschnittlich etwa 10 Prozent ihres Jahreseinkommens aus. Etwa 40 Prozent der Ursachen bei der Frau gehen auf hormonelle Störungen zurück. Die Erfolgsraten bei IVF und ICSI erreichen höchstens 35 Prozent. „Ziel unserer mathematischen Bemühungen ist daher eine Modellgestützte Entscheidungshilfe für die behandelnden Mediziner, die einerseits zu einem besseren Verständnis für die sehr komplexen Vorgänge beim weiblichen Zyklus beiträgt, andererseits die Möglichkeit schafft, die Behandlungsstrategien am Computer simulieren und optimieren zu können und sie damit effizienter zu gestalten. Natürlich spielt dabei auch eine Reduzierung der Kosten eine Rolle“, so Susanna Röblitz.

Der Hormonzyklus der Frau besteht aus einer festen Reihenfolge von exakt aufeinander abgestimmten Vorgängen. Er beginnt mit der Reifung der Follikel, die die Eizellen enthalten, gefolgt vom Eisprung, auch Ovulation genannt. Hierbei wird in der Regel nur eine Eizelle aus dem größten Follikel freigesetzt, so dass sie zur Befruchtung bereit ist. Nach dem Eisprung bildet sich der sogenannte Gelbkörper. Kommt es nicht zu einer Schwangerschaft, schrumpft der Gelbkörper und die Gebärmutter-schleimhaut wird abgestoßen, wodurch es mit Beginn des nächsten Zyklus zur Blutung kommt. Gesteuert werden alle diese Vorgänge durch Hormone. Bei der künstlichen Befruchtung kommt es nun darauf an, mehrere Follikel bis zur Ovulation anzuregen, damit mehrere befruchtungsfähige Eizellen der Frau entnommen werden können. Diese Anregung geschieht mittels Hormongaben von außen, also durch die Verabreichung von Medikamenten.

Hier beginnen aber auch schon die Probleme: „Die Behandlungsstandards der Kliniken sind mehr als unterschiedlich. Selbst wenn man schwarze Schafe außer Acht lässt, die es sicher gibt, sind der Einsatz der richtigen Medikamente und deren individuelle Dosierung nicht leicht“, sagt Rainald Ehrig. Dies ist einer der wichtigsten Ansatzpunkte für PAEON. Die Berliner Mathematiker haben deshalb zunächst auf der Basis medizinischer Daten einen idealisierten Zyklus einer gesunden Frau berechnet. „Es herrscht noch immer Unklarheit über das sehr variable Zyklusverhalten bei Frauen, sowohl individuell bei jeder Frau wie auch im Vergleich zwischen Frauen“, sagt Susanna Röblitz. Daher wurden im nächsten Schritt Hormonprofile und die Follikelentwicklung unter Berücksichtigung von Unterschieden zwischen den Individuen, der Ursachen von Fehlregulationen bei hormonell bedingten Störungen der Fertilität, sowie dem Einfluss äußerer Faktoren (z.B. Alter, Rauchen) berechnet. Nun will man Behandlungsoptionen in das Modell integrieren und sie am Computer simulieren. Die mathematische Aufgabe beschreibt Rainald Ehrig so: „Wir entwickeln zunächst ein Modell, das den Zyklus, die Reifung der Follikel, die Veränderung unter Medikamentengabe sowie äußere Einflussfaktoren berücksichtigt. Dieses Modells wird stetig mit realen Patientendaten validiert, um schließlich eine aussagekräftige Vorhersage zu ermöglichen, die letztendlich in die tatsächliche Behandlungsstrategie einfließt“. Vor-

aussetzung hierfür ist, dass sich dieses Modell nicht nur auf einzelne Komponenten bezieht, sondern eine Beschreibung des ganzen komplexen Systems ermöglicht.

Ausgangspunkt ist ein konzeptionelles Modell, das spezifische Vorhersagen über das Verhalten des biologischen Systems unter bestimmten externen Bedingungen formuliert. Dieses konzeptionelle Modell wird dann ergänzt durch Daten aus einem experimentellen Modell. Aus beiden Modellen wird schließlich das mathematische Modell entwickelt. „Wir halten es dabei mit Albert Einsteins Satz, dass ein mathematisches Modell so einfach wie möglich sein sollte, aber auch nicht einfacher“, so Susanna Röblitz. Eine große Schwierigkeit ist jedoch, dass viele Modellparameter nicht messbar und somit unbekannt sind. Hinzu kommt, dass die meisten biologischen Prozesse in hohem Maße nicht-linear ablaufen und damit keine einfach vorhersagbare Verhaltensmuster zeigen. „Solche komplexen Systeme können nur mit neuartigen mathematischen Methoden untersucht werden“, so die Mathematikerin weiter.

Natürlich fließen in die mathematischen Berechnungen auch die bekannten Wirkungen unterschiedlicher Medikamente ein, die während einer IVF verabreicht werden. Erreicht wird dies durch eine Modellierung der Pharmakodynamik der Inhaltsstoffe dieser Medikamente, also z.B. des zeitlichen Verlaufs der Konzentrationen im Blut.



Münden sollen die Forschungen schließlich in ein „Virtuelles Krankenhaus“, in dem virtuelle Patienten die Grundlage bilden und zunehmend durch reale Daten ergänzt werden, die die Ärzte sammeln. Output für den Arzt ist ein datenbasierter Vorschlag für eine gezielte und effiziente individuelle Behandlung. „Kommt nun eine reale Patientin mit ihrem Datenprofil in eine Klinik, kann ihr Profil mit den vorhandenen Daten abgeglichen werden. Daraus entsteht zunächst ein erster Vorschlag für den behandelnden Arzt, wie die Behandlung durchgeführt werden könnte. Das System begleitet im Weiteren die Behandlung und kann im Laufe dieser Zeit immer wieder mit aktuellen Vorschlägen eingreifen. Zusätzlich kann man am Computer neue Kombinationen von Medikamenten simulieren, deren Wirkung man an realen Patienten testen müsste. Aber das sehen die beiden Mathematiker noch als Zukunftsmusik. „Auf jeden Fall sollen mit unserem System nicht nur die Erfolgchance erhöht, sondern auch das Risiko und die Kosten gesenkt werden. Das ist eine große mathematische Herausforderung“, sagt Susanna Röblitz.

Seit 2013 läuft das Projekt PAEON nun. Gerade wurde das Projekt zum zweiten Mal begutachtet und für erfolgreich befunden. Im nächsten Jahr allerdings wird die EU-Förderung auslaufen. Bis dahin wird es nach Einschätzung der beiden Mathematiker einen Demonstrator für das „Virtuelle Krankenhaus“ geben. „Leider werden EU-Projekte in der Regel nicht verlängert. Die Projektgruppe würde aber gerne ihre Forschung fortsetzen. Bisher sind alle Partner in erster Linie wissenschaftlich orientiert. Vielleicht gibt es ja künftig einen kommerziellen Partner. Die EU ist mit ihren Projekten an einer Kommerzialisierung sehr interessiert“, so Susanna Röblitz.

Weitere Auskünfte: Prof. Susanna Röblitz, Tel.: +49-30-84185156,  
Email: [susanna.roeblitz@zib.de](mailto:susanna.roeblitz@zib.de) oder  
Dr. Rainald Ehrig, Tel.: +49-30-84185282, Email: [ehrig@zib.de](mailto:ehrig@zib.de)