

Data Mining zur Prognose der In-Vitro-Fertilisation

Sebastian Hentsch
Universität Leipzig
Universitätsfrauenklinik
04103 Leipzig
basty@kitago.de

Alexander Aulhorn
Klinikum Chemnitz
Frauenklinik
09116 Chemnitz
AlexanderAulhorn@web.de

Zusammenfassung

Die In-Vitro-Fertilisation (IVF) ist ein Verfahren der Assistierte Re-Produktion, also der medizinischen Behandlung kinderloser Paare zur Erfüllung ihres Kinderwunsches. Bei diesem Verfahren werden nach Stimulationsbehandlung und Eisprungauslösung mit Hormonpräparaten durch ultraschallgestützte Punktion durch die Scheide gereifte Eizellen entnommen. Diese werden dann mit dem aufgearbeiteten Sperma des Partners zur Befruchtung zusammen gebracht. Nach einer 48-stündigen Inkubationszeit in einer Brutkammer werden die nun entstandenen Embryonen in die Gebärmutterhöhle der Frau eingespült, so dass daraus eine Schwangerschaft entstehen kann. Die Erfolgsrate (Anzahl der Schwangerschaften bezogen auf die Zahl der Behandlungszyklen) beträgt derzeit ca. 17-20%.

Es sind eine Reihe von Prognosefaktoren bekannt, wie z.B. Alter der Frau, Estradiolspiegel im Blut, Body-Mass-Index. Pro Behandlungszyklus werden bis zu 200 solcher Größen bestimmt. Es ist zur Zeit jedoch nicht möglich, sicher vorherzusagen, ob eine Behandlung zum Erfolg führt. In Deutschland wurden im Jahr 2001 75086 Behandlungszyklen durchgeführt. Bei durchschnittlichen Kosten von ca. 3000 bis 6000 € pro Zyklus wird das wirtschaftliche Ausmaß dieser Behandlung deutlich.

Mit dem SAS Enterprise Miner wurden mit Hilfe der Daten aus 584 Behandlungszyklen noch vor Eisprungauslösung Vorhersagemodelle erstellt, mit denen man Zyklen erkennt, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Schwangerschaft führen bzw. nicht zum Eintritt einer Schwangerschaft führen. Dabei wurden pro Zyklus 74 Parameter in die Modellbildung einbezogen. Auf diese Weise soll bei der Entscheidung geholfen werden, einen Behandlungszyklus frühzeitig abubrechen, um der Patientin eine physisch und psychisch belastende sowie kostspielige Behandlung zu ersparen.

Keywords: In-Vitro-Fertilisation, Data Mining, Sterilität, IVF, Kinderwunsch

1 Einleitung

Die In-Vitro-Fertilisation ist eine spezialisierte Behandlung von Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch. Unter der Diagnose Infertilität fasst man eine Reihe von Störungen zusammen, die dazu führen, dass es bei einem Paar bei regelmäßigem Geschlechtsverkehr während eines Jahres nicht zu einer gewünschten Schwangerschaft kommt. Ursächlich können dabei angeborene sowie erworbene Erkrankungen sowohl der Frau als auch des Mannes sein, wie z.B. genitale und allgemeine Infektionskrankheiten, Verletzungen und Operationen der Genitalorgane, Fehlbildungen der Genitalorgane, psychische Faktoren, genetische Fehlbildungen, Missbrauch von Nikotin, Alkohol und anderen Drogen, fortgeschrittenes Alter [1].

In Deutschland sind davon schätzungsweise 10-15% aller Paare im geschlechtsreifen Alter betroffen.

Die Behandlung umfasst die genaue Anamnese (u.a. Erfragen der bisherigen Krankengeschichte, sozialer Verhältnisse, Erkrankungen in der Familie), die spezifische Diagnostik (z.B. Bauchspiegelungen [Laparoskopie] zur Klärung einer Durchgängigkeit der Eileiter, Ausschabung [Abrasio] zur mikroskopischen Untersuchung der Gebärmutter Schleimhaut, Bestimmung der Samenqualität und -quantität beim Mann).

Entsprechend der Vielzahl der Störungen muss auch die Behandlung differenziert erfolgen. Eine Form ist die In-Vitro-Fertilisation (Eizellbefruchtung im Reagenzglas). Sie findet insbesondere Anwendung, wenn die Durchgängigkeit der Eileiter nicht gewährleistet ist und in Folge dessen ein Kontakt von Eizelle, während des Eisprunges aus den Eierstöcken (Ovarien) freigesetzt, und Samenzellen nicht stattfinden kann bzw. der Transport der befruchteten Eizelle in die Gebärmutterhöhle, wo sie zu einer Schwangerschaft heranwächst, gestört ist.

Bei der In-Vitro-Fertilisation wird die körpereigene Produktion der Sexualhormone der Frau durch Medikamente, welche z.T. gespritzt, zum Teil durch Nasenspray verabreicht werden, unterdrückt und das Eizellwachstum stimulierende Hormon in höherer Dosis in die Haut der zu behandelnden Patientin injiziert. Diese Injektionen müssen täglich gegeben werden. Die Behandlung dauert ca. 4 Wochen. Meist um den 11.-12. Tag des normalen Regelzyklus der Frau erfolgt eine Hormongabe zur finalen Eizellreifung. Zu

diesem Zeitpunkt haben sich in den Eierstöcken mehrere (idealerweise 8-10) bis 2 cm große Bläschen (Follikel) gebildet, die die Eizellen enthalten. Nach 48h werden in Narkose über eine Ultraschallsonde durch die Scheide die Follikel punktiert und die Eizellen abgesaugt. Die Eizellen werden in einem Kulturmedium zusammen mit den Spermazellen des Mannes für weitere 48h inkubiert und, falls Embryonen entstanden sind (2 bis 8 Zellstadium), maximal 3 davon in die Gebärmutterhöhle eingepflanzt. Dort kann im günstigsten Fall nach 3 bis 4 Wochen durch Ultraschalluntersuchungen und Bestimmung des körpereigenen Schwangerschaftshormones der Frau (hCG) eine beginnende Schwangerschaft klinisch nachgewiesen werden.

Die Rate der dadurch entstehenden Schwangerschaften liegt durchschnittlich bei 17-20%. D.h., dass normalerweise mehrere solcher Behandlungszyklen erfolgen müssen, um zu einer Schwangerschaft zu führen. Auch bei natürlicher Empfängnis liegt diese Rate beim Menschen in diesem Bereich. Zum Vergleich beträgt diese Rate beim Pavian 80% oder beim Kaninchen 90% [2].

Die Nebenwirkungen dieser Behandlung können beträchtlich sein. Zunächst ist da die psychische und physische Belastung der Frau zu nennen. Darüber hinaus können bei der Eizellpunktion Verletzungen von Nachbarorganen auftreten, Infektionen und Blutungen. Ein gefürchtete Nebenwirkung der Hormonbehandlung ist das Überstimulationssyndrom, bei dem es zu einer überschießenden Reaktion der Eierstöcke mit gravierender Volumenzunahme kommt, mit Flüssigkeitseinlagerungen in der Bauchhöhle und im Brustkorb. Dies führt zu z.T. starken Bauchschmerzen und Atembeschwerden. Das Risiko für Thrombose und Embolie ist erhöht. Patientinnen mit diesem Krankheitsbild müssen nicht selten stationär behandelt werden.

Um überhaupt eine Schwangerschaft entstehen zu lassen, nimmt man das Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft und die daraus resultierenden Komplikationen in Kauf.

Die Kosten für eine solche Behandlung betragen in Deutschland ca. 3000-6000 € pro Behandlungszyklus. Zieht man in Betracht, dass in Deutschland im Jahre 2001 75086 [3] solcher Behandlungszyklen durchgeführt worden sind, erkennt man die wirtschaftliche Dimension des Problems. Z.Zt. werden bei uns die Kosten für maximal 3 Behandlungszyklen pro Paar zu 50% von den Krankenkassen getragen.

Ziel unserer Untersuchungen ist es, mit Hilfe von Data Mining Technologien aus den Daten eines Behandlungszyklus noch vor Gabe der die finale Eizellreifung auslösenden Spritze diejenigen Zyklen zu prognostizieren, die mit

großer Wahrscheinlichkeit zu einer Schwangerschaft führen bzw. im Umkehrschluss diejenigen, die nicht zu einer Schwangerschaft führen und den betreffenden Frauen eine weitere belastende und kostspielige Behandlung zu ersparen.

2 Patienten und Methoden

Die Behandlungsdaten von 584 Behandlungszyklen wurden in den SAS Enterprise Miner eingelesen. Dabei wurden die Patienten ausgewählt, deren Behandlung nach einem standardisiertem Schema erfolgte (long protocol: mit einer bestimmten Art der die körpereigene Hormonproduktion unterdrückenden Medikamente [GnRH-Analoga]). Die Datensätze beinhalteten sowohl anamnestische Angaben wie z.B. Alter, Körpergröße, Gewicht, bisherige Schwangerschaften und deren Ausgang, die Spermienqualität und –quantität des männlichen Partners als auch aktuelle, aus der laufenden Behandlung anfallende Daten, wie z.B. Hormonwerte an verschiedenen Zyklustagen, Anzahl und Größe der heranreifenden Follikel an verschiedenen Zyklustagen oder Art und Menge der verabreichten Medikamente. Pro Zyklus wurden 74 solcher Merkmale bestimmt. Als Zielkriterium (Target) galt das Eintreten einer klinischen Schwangerschaft. Die Rate betrug in unserem Patientengut 18%. Und entspricht der Rate in vergleichbaren Zentren. Die Daten entstammen den Behandlungen der Abteilung für Reproduktionsmedizin der Universitätsfrauenklinik Leipzig verschiedener Jahre und wurden aus dem Aktenbestand in eine Excel-Tabelle eingegeben

Es folgte die Aufteilung in Trainings- und Validierungsdaten im Verhältnis 70 zu 30. Auf das Ziehen einer Samplingstichprobe konnte beim Umfang des gesamten Datenbestandes verzichtet werden.

Daran schloss sich die Aufteilung in zwei Varianten der Modellbildung, die Erstellung eines Entscheidungsbaumes sowie eines neuronalen Netzes.

2.1 Entscheidungsbaum

Zunächst wurde eine Variablenselektion durchgeführt. Diese geschah durch wiederholtes Trainieren des Entscheidungsbaummodells und Entfernen der die Modellgüte nicht betreffenden Variablen.

Im Tree-Knoten wurden folgende Einstellungen gewählt:

- Splitting Criterion: Chi-Square Test, Significance Level 0,2
- Minimum Number of Observations in a leaf: 1
- Observations required for a split search: 4
- Maximum numbers of branches from a node: 2
- Maximum depth of tree: 6
- Splitting rules saved in each node: 5
- Surrogate rules saved in each node: 0

Die Ergebnisse wurden im Assessment-Knoten ausgewertet und dargestellt.

2.2 Neuronales Netz

Im Replacement-Knoten wurden fehlende Werte ersetzt. Dabei wurden für anamnestische Daten sowie für die Merkmale mit weniger Ausprägungen einfache Mittelwerte eingesetzt. Die fehlenden, unter anderem auch behandlungszeitabhängigen Hormonwerte wurden durch eine Baumimplementierung mit Surrogaten ersetzt.

Daraufhin folgte eine Transformation der Daten zum Erreichen einer statistischen nahezu Normalverteilung. Dabei wurde auf die automatische Funktion der Suche nach der besten Verteilung durch den Enterprise Miner zurückgegriffen.

Schließlich wurde ein neuronales Netz generiert nach folgenden Einstellungen:

Model Selection Criteria: Profit / Loss
Network Architecture: Multilayer Perceptron
Preliminary Runs: none
Training Technique: default
Runtime Limit: 2 hours

Die Ergebnisse wurden im Assessmentknoten ausgewertet und dargestellt. Außerdem erfolgte die Erzeugung eines Ensemblemodells, in das Entscheidungsbaummodell sowie Neuronales Netz einfließen.

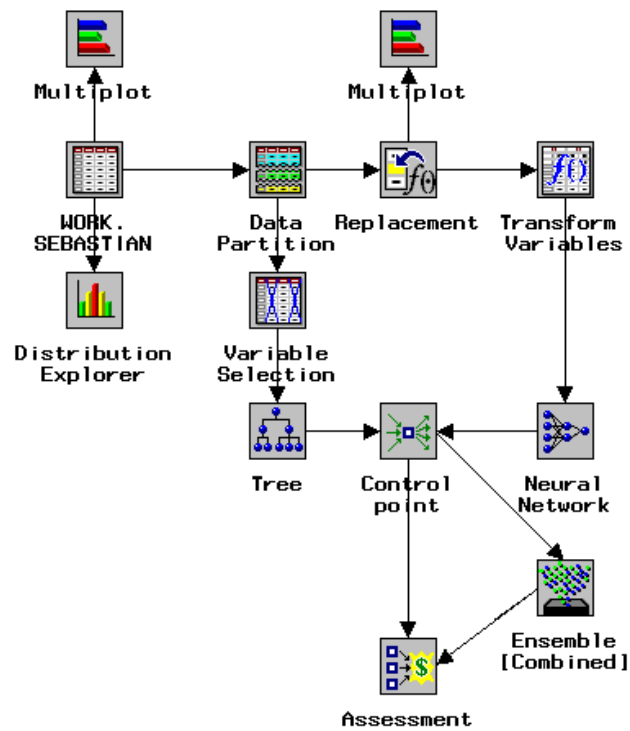


Abb. 1: Flussdiagramm

3 Ergebnisse

Es wurde ein Entscheidungsbaum generiert mit 3 Splitebenen. Als erstes Splitting-Kriterium wurde die Länge der Gebärmutterhöhle ermittelt. Dabei wurden zwei Zustände unterschieden, nämlich die Fälle, in denen diese Länge bekannt war und die Fälle, in denen diese fehlte. In den folgenden Ebenen wurde nach der Anzahl der entstandenen Follikel am Tag 3 und 11 des Zyklus unterschieden.

Das neuronale Netz wurde nach ca. 30 Iterationen als optimal eingeschätzt. Als Merkmal mit dem höchsten Gewicht wurde gewählt, ob in der Geschichte der Patientin bereits eine Fehlgeburt stattgefunden hatte.

Entsprechend der Darstellung in der Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve (Abb. 2) kann das Nichteintreten einer Schwangerschaft mit einer Sensitivität von 80% bei einer Spezifität von 50% vorhergesagt werden. Diese Vorhersagequalität wird durch das Verwenden des Entscheidungsbaummodells erzielt. Das Neuronale Netz scheint in diesem Bereich nicht so vorhersagekräftig zu sein. Eine Kombination beider Modelle bringt keine Verbesserung.

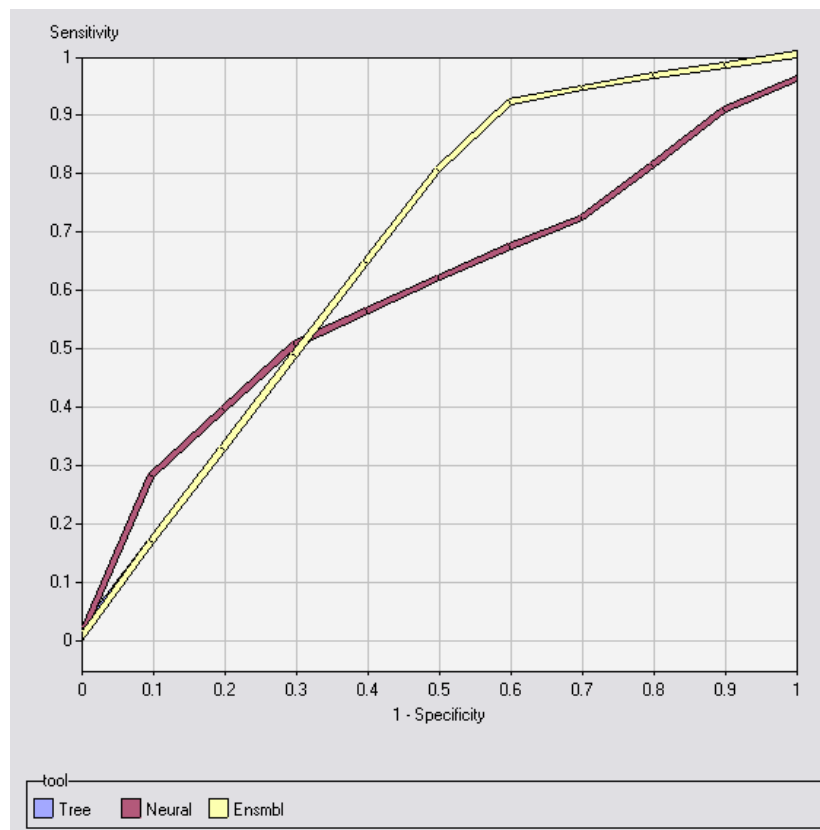


Abb. 2: ROC-Diagramm

4 Diskussion

Die Anwendung des SAS Enterprise Miners lässt eine Vorhersage einer Schwangerschaft noch während der Behandlung mit der oben genannten Spezifität und Sensitivität zu. Inwieweit diese Vorhersage in der Praxis eine Verbesserung der Behandlung bewirkt bleibt derzeit Gegenstand unserer Untersuchungen. Dem Arzt ist damit ein Mittel gegeben, seine Entscheidung über den Behandlungsforgang im Einvernehmen mit dem behandelten Paar zu objektivieren. Man muss sich dabei jedoch immer die spezifische Behandlungssituation der Patienten vor Augen führen. So sitzt der Arzt z.T. Paaren gegenüber, die schon mehrfach frustrane Behandlungsversuche hinter sich haben und der Wunsch nach einem eigenen Kind unter Umständen übermächtig groß erscheint, so dass die Entscheidung über den Abbruch einer begonnenen Behandlung unter Umständen auf strikte Ablehnung stoßen kann. Andererseits eröffnet die Methode auch die Möglichkeit sowohl körperliche als auch finanzielle Ressourcen für einen aussichtsreicheren Behandlungszyklus aufzusparen.

Problematisch bleibt die vergleichsweise geringe Anzahl der in die Modellbildung eingegangenen Behandlungszyklen. Ein Reproduzieren der Ergebnisse, ggfs. sogar Verbesserung, an größeren Datenmengen wäre wünschenswert. Dies ist jedoch nur in der Zusammenarbeit mit anderen korrekt Behandlungszentren zu erreichen. Dem steht die große Anzahl von Parametern entgegen, die für diese Arbeit erhoben wurde. In den meisten (nichtuniversitären) Praxen werden aus Kosten- und Zeitgründen während der Routinebehandlung solch umfangreiche Datensätze nicht erhoben. Für eine solche Zusammenarbeit müssen die aussagekräftigsten Parameter bestimmt und sich auf diese beschränkt werden. Dies bleibt Gegenstand zukünftiger Untersuchungen.

Literatur

- [1] Schmidt-Matthiesen, H: Gynäkologie und Geburtshilfe, Schattauer Verlag, Stuttgart - New York, 1992, s. 11 und 126
- [2] Evers, JLH: Female Subfertility, The Lancet, Vol. 360, Juli 2002
- [3] Deutsches IVF-Register, 2001