

Reproduktionsmedizin



Risiken der neuen Technologien

JOSEF WISSER

Seit der Geburt von Louise Brown am 25. Juli 1978 hat die Reproduktionsmedizin eine enorme Entwicklung durchlaufen. Neben der klassischen In-vitro-Fertilisation werden heute vor allem Verfahren der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) in der klinischen Praxis angewendet. Über potenzielle Risiken dieser Verfahren wird bereits seit längerem intensiv diskutiert. Nun liegen die ersten Langzeitergebnisse vor.

Die Risiken der neuen Technologien, die man in der In-vitro-Manipulation der Gameten, der Überwindung der Zona-pellucida-Barriere durch mechanische oder chemische Aufbereitung mit Injektion immobilisierter, nicht dekapitierter und teils unreifer Spermien sowie der Kultur unter Laborbedingungen sah, wurden zwar heftig diskutiert, doch liegen Langzeitergebnisse erst seit kurzem vor.

Fehlbildungsrisiko der Kinder

Die Befürchtung, bei in vitro gezeugten Kinder treten häufiger Fehlbildungen auf, konnte in den nationalen Registern der USA [2], Frankreichs [1] und Israels [5] nicht bestätigt werden. Eine Analyse der Daten des schwedischen Geburtenregisters zwischen 1982 und 1995 [3] ergab jedoch eine signifikante Erhöhung der Aneenzephalierate [OR 12,9 (3,5–33,0)] sowie der Rate der Ösophagusatresien [OR 3,9 (1,4–8,5)]. Beide Fehlbildungen lassen sich nicht auf die in allen Registern dokumentierte höhere Mehrlings- und Frühgeburtenrate zurückführen.

Chromosomenanomalien

Neben der Fehlbildungsrate wurde auch die Prävalenz fetaler Chromosomenanomalien untersucht. Anhand der Daten des schwedischen Geburtenregisters lässt sich keine höhere Trisomie-21-Prävalenz in der Gruppe der IVF-Kinder feststellen. Jedoch finden sich in der nach

ICSI behandelten Gruppe signifikant mehr De-Novo-Chromosomenanomalien (1,5% vs. 0,5%) bei einem mittleren Alter der Mutter von 33,5 Jahren [4]. Die Ursache liegt vermutlich in der erhöhten Rate konstitutioneller Chromosomenanomalien bei den Vätern, was möglicherweise auch die Ursache der Sterilität ist.

Geburtshilfliche Risiken

Die geburtshilflichen Risiken wurden in einer kürzlich publizierten Übersichtsarbeit [7] und einer amerikanischen Sammelstatistik [10] beschrieben.

Die systematische Analyse von Studien mit gematchten Kontrollgruppen

ergab, dass eine Einlingsschwangerschaft nach assistierter Reproduktion ein relatives Risiko von 3,27 (2,03–5,28) für eine Frühgeburt vor der 32. Schwangerschaftswoche hat. Demgegenüber ist das relative Risiko für eine Frühgeburt vor der 37. SSW mit 2,04 (1,80–2,32) zwar noch signifikant erhöht, aber schon geringer. Ferner besteht bei Einlingsschwangerschaften nach assistierter Reproduktion ein höheres Risiko einer intrauterinen Wachstumsretardierung, der Notwendigkeit eines Kaiserschnitts, der Aufnahme auf eine neonatologische Intensivstation sowie eine erhöhte perinatale Mortalität.

Für Zwillinge jedoch ließ sich die Risikoerhöhung für eine Frühgeburt vor der 32. SSW und die erhöhte perinatale Mortalität nicht mehr nachweisen. Im Gegenteil, bei Zwillingen sank die perinatale Mortalität nach assistierter Befruchtung sogar um 40%.

Die neurologische Entwicklung von Zwillingen im Alter von 2–7 Jahren, die nach assistierter Reproduktion geboren werden, ist mit der natürlich konzipierter Zwillinge und von Einlingen ver-

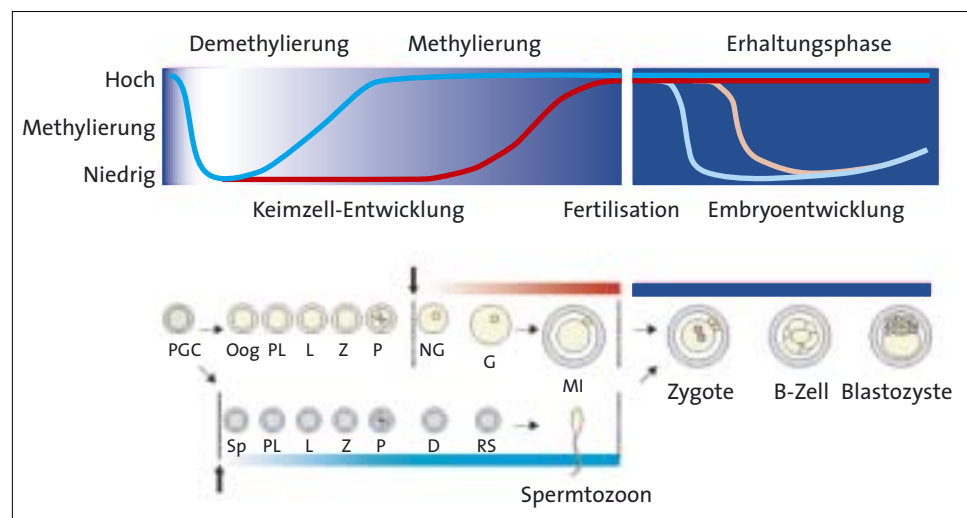


Abb.: Demethylierung und Methylierung des Genoms während der Entwicklung von Oozyte, Spermatozoon und Embryo (modifiziert nach Reik W. und Walter J. [9])

gleichbar. Insgesamt ist die neurologische Entwicklung von Kindern, die nach einer ICSI-Behandlung und nach IVF geboren wurden, mit der von natürlich gezeugten Kindern vergleichbar [8].

Imprintingfehler

Molekulargenetische und zellbiologische Untersuchungen des Befruchtungsvorganges der Maus haben uns in den vergangenen Jahren Einblicke in den Vorgang der „Prägung“ des Genoms während der Entwicklung der Gameten und unmittelbar nach der Befruchtung gegeben.

So weiß man mittlerweile, dass bei beiden Geschlechtern die primordialen Keimzellen (PGC) keine Methylierung des Genoms haben. Beim Mann beginnt die Methylierung mit der Spermienreifung von der Spermatogonie (SP) zum Spermatozoon. Bei der Frau beginnt die Methylierung ebenfalls nach der Pubertät mit der Reifung der ruhenden Eizelle zur Metaphase-II-Eizelle. Nach der Befruchtung wird das männliche Genom aktiv, das weibliche Genom passiv demethyliert. Erst mit dem 8-Zellstadium beginnt die Methylierung des embryonalen Genoms und es vollzieht sich die genetische Prägung des Embryos, wobei die DNA-Konstitution bereits mit der Befruchtung festgelegt ist [9].

Im Licht dieser Fakten sind für die Methode des ICSI neue Risikofelder, nämlich die Gefahr der Imprintingfehler gegeben. Tatsächlich berichten mehrere neuere Publikationen über eine Häufung des Beckwith-Wiedemann-Syndroms sowie Angelman-Syndroms bei Kindern nach ICSI-Behandlung [6].

Fazit

Alle genannten Risiken sind zu bedenken und mit dem Paar zu besprechen, wenn das Paar über eine assistierte Befruchtung den Kinderwunsch zu erfüllen sucht. Geburtshilfliche wie auch biologische Komplikationen müssen im Rahmen der Sterilitätsbehandlung in Kauf genommen werden.

Diese Risiken darf man nicht verdrängen, insbesondere dann nicht, wenn man die modernen Reproduktionstechniken dafür nutzen will, Untersuchungen vor der Einnistung des Embryos in die Gebärmutter-schleimhaut (Präimp-

lantationsdiagnostik; PID) durchzuführen.

Die PID ist derzeit in der Bundesrepublik Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz noch unter Strafe gestellt. Die Befürworter der PID aus den Fachgesellschaften, die eine Änderung des Embryonenschutzgesetzes zur Ermöglichung dieser Form der „Diagnostik“ anstreben, muss man an diese Fakten erinnern. Man wird den Gedanken nicht los, dass die Machbarkeit der medizinischen Technologie, das ärztliche Handeln zu verdrängen scheint.

Literatur

1. Anonymous: Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to 1990. FIVNAT (French In Vitro National). *Fertil Steril* 64 (1995) 4: 746–56.
2. Anonymous: Assisted reproductive technology in the United States: 1996 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 71 (1999) 5: 798–807.
3. Bergh T, Ericson A et al: Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982–95: a retrospective cohort study. *Lancet* 354 (1999) 9190: 1579–85.
4. Bonduelle M, Van Assche E et al: Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod* 17 (2002) 10: 2600–14.
5. Friedler S, Mashiach S et al: Births in Israel resulting from in-vitro fertilization/embryo transfer, 1982–1989: National Registry of the Israeli Association for Fertility Research. *Hum Reprod* 7 (1992) 8: 1159–63.
6. Gosden R, Trasler J et al: Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. *Lancet* 361 (2003) 9373: 1975–7.
7. Helmerhorst FM, Perquin DA et al: Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 328 (2004) 7434: 261.
8. Pinborg A, Loft A et al: Neurological sequelae in twins born after assisted conception: controlled national cohort study. *BMJ* 329 (2004) 7461: 311.
9. Reik W, Walter J: Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet* 2 (2001) 1: 21–32.
10. Schieve LA, Ferre C et al: Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol* 103 (2004) 6: 1144–53.

Prof. Dr. Josef Wisser

Oberarzt an der Klinik für Geburtshilfe
Universitäts-Spital Zürich
Frauenklinikstr. 10, CH-8091 Zürich