

Komplikationen und Risiken von Behandlung bei ungewollter Kinderlosigkeit

1. Einleitung

Nationale und internationale Statistiken belegen, dass die Anzahl durchgeführter Behandlungen im Rahmen der assistierten Reproduktion seit einigen Jahren stark zunimmt. Diese Zunahme ist Folge eines gesellschaftlichen Bedürfnisses einerseits zur späteren Schwangerschaft, gleichzeitig auch zu weniger grossen Familien ([Graphik 1](#)). Da sich die ganze Aufmerksamkeit der Paare immer mehr auf nur ein oder zwei Kinder konzentriert, nimmt die Intensität der medizinischen Betreuung vor, während und nach diesen Schwangerschaften zu. Dieser Trend erklärt nicht nur die Bedeutung der Schwangerschaftsmedizin, der vorgeburtlichen Diagnostik und des Kaiserschnittes auf Wunsch, sondern auch die derzeitige Zunahme der Behandlungszahlen in der modernen Reproduktionsmedizin, nicht nur in der Schweiz, sondern auch weltweit ([Graphik 2](#)).

Nicht nur nimmt die weibliche Fruchtbarkeit mit zunehmendem Alter ab ([Graphik 3](#)), sondern der Trend zur späteren Schwangerschaft bringt auch Risiken mit sich. Mit dem zunehmenden Alter der Frau steigt nicht nur die Wahrscheinlichkeit der ungewollten Kinderlosigkeit, sondern auch das Risiko für Fehlgeburten und kindliche Fehlbildungen ([Graphik 4](#)). Gleichzeitig steigt mit dem fortgeschrittenen Alter der Frau das Risiko für verschiedene Erkrankungen, die den Verlauf von Schwangerschaften beeinträchtigen können, wie am Beispiel der Endometriose, von Polypen der Gebärmutterinnenwand oder von Myomen der Gebärmutter illustriert werden kann. Auch auf Seiten des Mannes können mit zunehmendem Alter Störfaktoren immer mehr eine Rolle spielen, welche in jungen Jahren noch ohne Bedeutung waren, wie zum Beispiel die Varikozele. All diese Faktoren begründen die gesellschaftliche Bedeutung der Diagnostik und der Therapie in der modernen Reproduktionsmedizin.

Mit diesem Beitrag möchten wir ein umfassendes Bild von den möglichen Risiken und Komplikationen zeichnen, nicht nur der assistierten Reproduktionsmedizin (die sogenannte „künstliche Befruchtung“), sondern auch der Schwangerschaft. Da es oft nicht möglich ist, all diese Risiken in einem persönlichen Gespräch, welches natürlich zeitlich begrenzt ist, ausgewogen zu präsentieren, haben wir uns entschieden, diesen Text zu verfassen und ihn mit Graphiken und Bildern einzurahmen.

2. Der Effekt der zuvor bestehenden ungewollten Kinderlosigkeit auf mögliche Komplikationen in einer späteren Schwangerschaft

Die ungewollte Kinderlosigkeit wird im medizinischen Sprachgebrauch als „Sterilität“ bezeichnet. Sie ist definiert durch das Unvermögen, eine Schwangerschaft zu erzielen trotz regelmässigem Geschlechtsverkehr ohne Verhütung über einen Zeitraum von mindestens zwölf Monaten ([Graphik 5](#)). Etwa 60 % der Paare erzielen eine gewünschte Schwangerschaft innerhalb von drei Monaten. 85% der Paare erzielen eine gewünschte Schwangerschaft innerhalb von zwölf Monaten. Bei 15 % der Paare, die nach zwölf Monaten noch keine Schwangerschaft erzielt haben, tritt zumeist die erwünschte Schwangerschaft im nachfolgenden Jahr ein.

Frauenklinik

Wenn es länger dauert, bis schliesslich eine ersehnte Schwangerschaft eintritt, muss auch mit einer erhöhten Komplikationsrate gerechnet werden ([Graphik 6](#)). Diese Zunahme an Komplikationen im Verlauf von Schwangerschaften, welche nach einer Phase der ungewollten Kinderlosigkeit entstanden sind, ist unabhängig vom Alter der Frau. Alle schwangerschaftsbedingten, auch die seltenen, Komplikationen sind etwas häufiger. Die Ursache hierfür ist nicht bekannt.

Bestimmte Sterilitätsursachen gehen allerdings mit typischen Komplikationen in der Schwangerschaft einher. So geht das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCO-Syndrom) mit einem sehr hohen Risiko für die Entwicklung einer Zuckerkrankheit in der Schwangerschaft (Gestationsdiabetes) einher. Ein anderes Beispiel ist die Fettleibigkeit, besonders wenn diese mit einem erhöhten Blutdruck kombiniert ist, da sie häufig mit einer Präeklampsie (sogenannte „Schwangerschaftsvergiftung“) im Verlauf der Schwangerschaft verbunden ist. Eine unbehandelte oder ungenügend substituierte Schilddrüsenunterfunktion verursacht oft eine Fehlgeburt oder eine Mangelentwicklung des Kindes. Myome der Gebärmutter können in der Schwangerschaft rasch wachsen und in der Gebärmutter vorzeitig Kontraktionen auslösen, welches wiederum Frühgeburtslichkeit auslösen kann.

Es gilt, vor Beginn jeder Behandlung zur Überwindung der ungewollten Kinderlosigkeit solche potentielle Störfaktoren zu identifizieren und soweit möglich zu behandeln oder zu eliminieren.

3. Das Risiko der hormonellen Stimulation der Ovarien: die Mehrlingsschwangerschaft

Heute benötigt jede Art der assistierten Reproduktion, sei es eine in-vitro Fertilisation (IVF), eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) oder eine intrauterine Insemination (IUI), eine hormonelle Stimulationsbehandlung der Eierstöcke. Nur im Rahmen einer solchen hormonellen Behandlung können die Erfolgchancen ausreichend gesteigert werden. Die Stimulation der Eierstöcke mit Hormonpräparaten erhöht nicht nur die Anzahl der für die Behandlung verfügbaren Eizellen, sondern sie steigert auch deren Entwicklungsfähigkeit. Allerdings müssen hierfür die Dosis der verabreichten Präparate und die Dauer der Stimulationsphase an die Bedürfnisse der jeweiligen Patientin angepasst werden. Somit sollte eine solche Therapie niemals ohne eine sorgfältige Diagnostik noch ohne adäquate Überwachung durchgeführt werden.

Die Effizienzsteigerung einer assistierten Reproduktionsmedizin mithilfe einer hormonellen Stimulationsbehandlung der Eierstöcke kann leider nicht ohne gewisse Risiken erzielt werden. Sowohl nach der intrauterinen Insemination, die häufig nach dem Eisprung mehrerer Eibläschen durchgeführt wird (allerdings maximal drei), als auch nach IVF oder ICSI, bei dem höchstens drei befruchtete Eizellen in die Gebärmutter übertragen werden, kommt es gehäuft zu Mehrlingsschwangerschaften. In manchen Staaten Europas und in den USA gehen heute nach assistierter Reproduktion mehr Kinder aus Mehrlingsschwangerschaften hervor als aus Einlingsschwangerschaften. Unter den Mehrlingsschwangerschaften sind Zwillingsschwangerschaften am häufigsten, jedoch kommen auch Drillingschwangerschaften und höhergradige Mehrlingsschwangerschaften vor, wenn auch seltener.

Auch in unserem Behandlungszentrum am Frauenspital Basel sind Mehrlingsschwangerschaften häufig ([Graphik 7](#)). Nach dem 10-Jahresjubiläum (1997 bis 2006) unserer Einrichtung am Universitätsspital Basel wurden unsere Daten umfassend ausgewertet: unabhängig von der Art der assistierten Reproduktion fanden wir eine Zwillingsschwangerschaftsrate von circa 13 bis 20 %, eine Drillingschwangerschaftsrate von circa 2 %.

Frauenklinik

Zu beachten ist auch, dass es bei diesen Mehrlingsschwangerschaften überwiegend um „mehreiige“ Mehrlinge handelt, d.h. die einzelnen Fruchtanlagen entstehen aus einzelnen Eizellen bzw. Embryonen. Allerdings kommen darüber hinaus auch eineiige Mehrlingsschwangerschaften häufiger vor, wenn auch viel seltener als zweieiige Mehrlinge. Hierbei handelt es sich um identische Mehrlinge. So sind alle in den Jahren 2002 bis 2006 aufgetretenen Drillingsschwangerschaften im Frauenspital der Universität Basel „zwei-eiige Drillingsschwangerschaften“ gewesen. Die Entstehungsweise dieser Art von Mehrlingsschwangerschaft hat etwas mit der Übertragung der Embryonen im Vier- bis Achtzellenstadium zu tun, da gezeigt wurde, dass bei einer Übertragung der Embryonen in einem späteren Entwicklungsstadium (Blastozystenstadium) eineiige Mehrlinge nicht oder sehr selten vorkommen (Papanikolaou et al., 2006).

In vielen Ländern hat der Gesetzgeber das Risiko der Mehrlingsschwangerschaften nach assistierter Reproduktion erkannt und zu deren Vorbeugung gesetzliche Regelungen verfasst, die die Anzahl der übertragenen Embryonen begrenzt. So dürfen in der Schweiz pro Zyklus maximal drei Embryonen übertragen werden. Da die hiesige Gesetzgebung die Kryokonservierung (Einfrierung) von Embryonen (ausser im Notfall) verbietet, muss der Entscheid über die Anzahl der zum Wachstum freigegebenen Eizellen im sogenannten „Vorkernstadium“ getroffen werden ([Graphik 8](#)). Trotzdem haben die Aktivitäten der assistierten Reproduktion auch im Kanton Basel-Stadt seit 1985 zu einem deutlichen Anstieg der Anzahl geborener Mehrlinge geführt ([Graphik 9](#)).

4. Das ovarielle Überstimulationssyndrom als Komplikation

Das ovarielle Überstimulationssyndrom ist eine häufige Komplikation der hormonellen Stimulationsbehandlung der Eierstöcke, wie sie für die assistierte Reproduktion benötigt wird. Diese Komplikation tritt meistens am Ende der Behandlung auf, wenn der erste Anstieg der Schwangerschaftshormonkonzentration verzeichnet wird. Seltener kann das ovarielle Überstimulationssyndrom auch bereits kurz nach der Gewinnung der Eizellen als Folge der Auslösungsspritze, welche meistens Schwangerschaftshormon enthält, auftreten.

Diese Komplikation macht sich durch eine rasche Zunahme des Bauchumfanges bemerkbar. Diese „Schwellung“ wird zum einen durch eine starke Vergrößerung der Eierstöcke, zum anderen durch eine massive Ansammlung von Flüssigkeit in der Bauchhöhle bewirkt. So wird der Bauchraum von mehreren Liter einer gelblichen Flüssigkeit aufgefüllt, welches nicht nur Dehnungsschmerzen in der Bauchwand und ein Völlegefühl verursachen, sondern auch aufgrund des Hochstandes des Zwerchfelles Atemnot hervorrufen kann. Die sich im Bauchraum ansammelnde Flüssigkeit entstammt dem Blutkreislauf, so dass es dort zu einer Eindickung des Blutes kommen kann. Letztere kann die Blutgerinnung anregen, welche wiederum bei einer bestimmten Veranlagung (sogenannte „Thrombophilie“) zu Thrombosen und Lungenembolien führen kann. Die Eindickung des Blutes kann zusammen mit der Druckzunahme im Bauchraum zu Durchblutungsstörungen der Nieren führen. Das Unvermögen zur Urinproduktion (eine sogenannte „Anurie“) ist eine weitere existentielle Gefahr des ovariellen Überstimulationssyndroms.

Das ovarielle Überstimulationssyndrom ist die gefährlichste Komplikation der assistierten Reproduktionsmedizin. Schwere, invalidisierende Komplikationen als Folge des ovariellen Überstimulationssyndroms sind allerdings extrem selten und treten meistens im Rahmen eines akuten Nierenversagens oder im Anschluss an eine Thrombose oder Lungenembolie auf. Vor Beginn einer Behandlung einer ungewollten Kinderlosigkeit sollte daher immer die individuelle Veranlagung zu Nierenerkrankungen jedoch auch zu Thrombosen und Lungenembolien erfragt

Frauenklinik

werden. Zur Abschätzung des Risikos sind auch Angaben zu thrombo-embolischen Komplikationen bei erstgradigen Verwandten (zum Beispiel Mutter oder Schwester) wichtig.

Zudem können die Symptome und Beschwerden, welche als Folge des ovariellen Überstimulationssyndroms auftreten, mit medizinischen Massnahmen schnell gelindert werden. Eine zentrale und sofort wirksame Massnahme ist hier die Entlastung der Bauchhöhle, die durch eine ultraschall-kontrollierte Punktion der Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle durch die Bauchwand oder durch die Scheidenwand erzielt wird. Begleitende Massnahmen sind Transfusionen, Blutverdünnung und, falls notwendig, auch eine medikamentöse Unterstützung der Nierenausscheidung.

Das ovarielle Überstimulationssyndrom ist nicht immer durch eine Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle gekennzeichnet ([Graphik 10](#)). Eine viel seltenere Form ist die Flüssigkeitsansammlung im Brustkorb (Pleura) aus. Diese Form des ovariellen Überstimulationssyndroms ist durch Atemnot und Husten charakterisiert.

Das ovarielle Überstimulationssyndrom kann in seltenen Fällen auch ohne hormonelle Stimulationsbehandlung entstehen: auch eine spontane Schwangerschaft kann bei einer besonderen Veranlagung ein Überstimulationssyndrom verursachen.

5. Folge der hormonellen Stimulation der Ovarien: Stieldrehung des Ovars

Besonders wenn es im Anschluss an die Therapie zur Schwangerschaft kommt, bewirkt die hormonelle Stimulation der Ovarien über eine längere Phase in der Frühschwangerschaft nicht nur höhere Hormonspiegel im Blut der Mutter ([Graphik 11](#)), sondern auch eine Vergrösserung der Eierstöcke. Diese Vergrösserung der Eierstöcke ist für den Erhalt der Schwangerschaft wichtig, da bis zur 9. Schwangerschaftswoche eine operative Entfernung der Eierstöcke oder des Gelbkörpers sofort zur Fehlgeburt führen würde. Sobald sich der Mutterkuchen entwickelt (Placenta), bilden sich die Ovarien zurück und normalisieren sich bis zum Ende der Schwangerschaft.

Die Eierstöcke der Frau sind locker mit der Gebärmutter verbunden und werden über einen Stiel mit Nerven und Blutgefässen versorgt. Besonders bei schlanken Frauen kann sich eines dieser vergrösserten Ovarien um den eigenen Stiel drehen und so eine Torsion des Stiels bewirken. Dadurch wird die Blutversorgung des Eierstockes gestört. Es kommt zunächst zu einer weiteren Anschwellung des Organs, später auch zu einem Absterben. Dies verursacht akute Schmerzen im Unterleib, besonders wenn die arterielle Blutversorgung des Organs unterbrochen ist.

Eine Stieldrehung des Eierstockes nach assistierter Reproduktion ist insgesamt selten und tritt nur im Verlauf einer nachfolgenden Schwangerschaft auf. Sie wird bei 0.1 bis 0.28 % aller Behandlungen beobachtet. Möglicherweise ist diese Komplikation etwas häufiger bei Mehrlingsschwangerschaften ([Graphik 12](#)).

6. Mütterliches Krebsrisiko nach Behandlung der ungewollten Kinderlosigkeit

Die hormonelle Stimulation der Eierstocksfunktion im Rahmen einer Behandlung der ungewollten Kinderlosigkeit bewirkt über einen gewissen Zeitraum Veränderungen im Hormonmilieu der Frau. Immer wieder wurde darüber diskutiert, ob diese Veränderungen mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergehen. Verschiedene Krebsarten wurden so mit früheren

Frauenklinik

Kinderwunschbehandlungen in Verbindung gebracht, insbesondere Eierstockskrebs (Ovarialkarzinom) und Brustkrebs (Mammakarzinom).

In die Abwägung, ob eine hormonelle Behandlung zur Überwindung der ungewollten Kinderlosigkeit tatsächlich mit einer Veränderung im Krebsrisiko einhergeht, müssen drei Argumente miteinbezogen werden.

- 1. Einfluss einer oder mehrerer vorangegangener Schwangerschaften auf das spätere Krebsrisiko.*

Das Risiko für das spätere Auftreten der meisten Krebsarten der Frau ist stark abhängig vom vorgängigen Auftreten von Schwangerschaften sowie vom Zeitpunkt dieser Schwangerschaften. So steigt das Risiko eines Eierstockskrebses bei Frauen an, die zuvor nie schwanger gewesen sind. Das Brustkrebsrisiko nimmt bei Frauen zu, die vor dem 35. Lebensjahr kein Kind geboren haben. Das Risiko für einen Krebs der Gebärmutter schleimhaut nimmt bei Frauen zu, die nie schwanger waren.

2. *Einfluss der verschiedenen Ursachen der ungewollten Kinderlosigkeit auf das Krebsrisiko.*

Verschiedene häufige Ursachen für das Ausbleiben der gewollten Schwangerschaft beeinflussen auch langfristig die Gesundheit der Frau und haben auch einen Einfluss auf das Krebsrisiko. So steigt bei Frauen mit einer schweren Endometriose auch das Risiko eines Eierstockkrebses. Das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCO-Syndrom) geht mit einem höheren Risiko für Krebs der Gebärmutter schleimhaut einher.

3. *Alter der Frau zum Zeitpunkt des jeweils gehäuften Auftretens bestimmter Krebsarten.*

Es gibt für jede Krebsart ein typisches Alter, in dem die jeweilige Erkrankung häufiger auftritt. So wird der Eierstockkrebs eher bei der alten Frau diagnostiziert (zwischen 70 und 80 Jahren), während Brustkrebs zwischen dem 50. und 55. Lebensjahr zunehmend häufiger diagnostiziert wird. Krebs der Gebärmutter schleimhaut findet sich am häufigsten zwischen dem 50. und dem 60. Lebensjahr. So könnte das gehäufte Auftreten von Krebs nach einer früheren Hormonbehandlung in einem anderen, nicht-typischen Lebensabschnitt auch auf eine Wechselwirkung hindeuten.

Wie wird heute die Sicherheit hinsichtlich des Auftretens bestimmter Krebserkrankungen nach assistierter Reproduktionsmedizin beurteilt?

Immer wieder wurde über einen Zusammenhang zwischen der hormonellen Stimulationsbehandlung der Eierstöcke und das Auftreten von bösartigen Tumoren (besonders in der Brustdrüse und in den Eierstöcken) spekuliert. Um dieses Risiko genauer zu untersuchen, wurden die Daten von einigen Ländern, wo es vollständige Krebsregister gibt und wo gleichzeitig die Sterilitätsbehandlungen erfasst wurden, analysiert. Nur so konnten ausreichend Fallzahlen für eine sinnvolle Analyse zusammengebracht werden.

Insgesamt wurde kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Brustkrebs (Mammakarzinom), Eierstockkrebs (Ovarialkarzinom), Gebärmutter schleimhautkrebs (Endometriumkarzinom) oder Gebärmutterhalskanalkrebs (Zervixkarzinom) und einer früher stattgefundenen Behandlung mit der assistierten Reproduktionsmedizin aufgedeckt ([Graphik 13](#)).

7. Die assistierte Reproduktionsmedizin als eine potentielle Todesursache für die Frau?

Jede Behandlung mit der assistierten Reproduktionsmedizin umfasst eine Vielzahl von aufeinander folgenden Therapieschritten, welche jede für sich eine zwar vorübergehende, jedoch tiefgreifende Beeinflussung des weiblichen Organismus bewirkt. Dieses gilt für die hormonelle Stimulationsbehandlung der Eierstöcke, sowie für die Gewinnung der Eizellen, der einen invasiven Eingriff darstellt.

Auch die angestrebte Schwangerschaft birgt eine gewisse Gefahr, zumal jede Schwangerschaft nach einer Phase der ungewollten Kinderlosigkeit mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergeht. Manche dieser schwangerschaftsbedingten Komplikationen sind potentiell lebensbedrohlich.

Schliesslich findet jede reproduktionsmedizinische Massnahme in einem emotional belasteten Umfeld statt. Der psychische Druck auf die betroffenen Frauen und Männer ist oft gewaltig und

Frauenklinik

dieser setzt sich nicht selten auch in der Schwangerschaft fort. Gerade bei einem Misserfolg ist es denkbar, dass eine Behandlung mit der assistierten Reproduktion mit einer Beeinträchtigung der psychischen Verfassung der Betroffenen einhergehen kann.

Die Mortalität von Patientinnen, welche mit der assistierten Reproduktion behandelt werden, erscheint sehr niedrig ([Graphik 14](#)), obwohl die Dunkelziffer etwas höher sein könnte.

So wurde auch ein möglicher Zusammenhang zwischen einer stattgefundenen Behandlung mit der assistierten Reproduktion und einer möglicherweise erhöhten Mortalitätsrate der Frauen untersucht. Weder bei zuvor erfolglos behandelten Frauen noch im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft oder Geburt nach erfolgreich durchgeführter Sterilitätsbehandlung wurde eine erhöhte Mortalitätsrate festgestellt. Die Ergebnisse sind insgesamt positiv, da die Mortalitätsrate bei Frauen, die zuvor mit der assistierten Reproduktionsmedizin behandelt wurde, sogar niedriger ist, als bei Frauen, die zuvor nicht mit einer Sterilitätsbehandlung in Verbindung standen. Diese überraschende Feststellung beruht auf der Tatsache, dass in einem Programm zur assistierten Reproduktionsmedizin tendenziell nur gesunde Frauen in intakter Partnerschaft aufgenommen werden. Falls bei einer ungewollt kinderlosen Frau eine Erkrankung vorliegt, wird sie entweder nicht mit der assistierten Reproduktion behandelt oder sie wird vorgängig einem Spezialisten vorgestellt, der die Ausgangssituation optimiert, so dass mit weniger Komplikationen zu rechnen ist. Darüber hinaus ist die Lebenserwartung von Männern und Frauen, die in fester Partnerschaft leben, höher als bei Alleinstehenden.

8. Mögliche Auswirkung der assistierten Reproduktion auf die genetische Integrität des Kindes

Die ungewollte Kinderlosigkeit, besonders wenn sie durch eine reduzierte Spermienqualität bedingt ist, birgt in sich die Gefahr, dass durch die reproduktionsmedizinische Massnahme auch genetische Störungen und somit Behinderungen auf das Kind übertragen werden. So stand die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) von Beginn an unter strenger Beobachtung, da sie auch bei stark verminderter Zeugungsfähigkeit Schwangerschaften ermöglichte. Bei der ausgeprägten männlichen Infertilität ist gegenüber einem Kollektiv von Kindern, die ohne vorherige Sterilität auf natürlicher Weise entstanden sind, ein leicht erhöhtes Risiko für chromosomale Störungen vorhanden, besonders bei neu aufgetretenen Chromosomenstörungen (sogenannte *de novo* Anomalien), bei den Geschlechtschromosomen (X und Y) und bei den vererbten Chromosomenstörungen ([Graphik 15](#)).

Vor Beginn einer Behandlung mit ICSI sind oft besondere diagnostische Vorabklärungen erforderlich. Dieses ist der Fall, wenn beim Mann im Samenerguss keinerlei Spermienzellen aufgefunden werden können und stattdessen Spermienzellen im Hodenbiopsat gesucht werden müssen. In einer solchen Situation sind genetische Störungen viel häufiger und müssen abgeklärt werden. Nicht selten sind hier strukturelle Chromosomenstörungen zu erwähnen, welche mit einem erhöhten Fehlgeburtsrisiko und sogar mit kindlichen Fehlbildungen einhergehen können ([Graphik 16](#)).

9. Mögliche Auswirkungen der assistierten Reproduktion auf epigenetische Phänomene im frühen Embryo

Die Entnahme von Eizellen und Spermienzellen, die Befruchtung und die frühe Entwicklung des Embryos finden in einer intensiven Umbauphase der genetischen Information statt. Sowohl während der Reifung der Eizelle als auch der Spermienzelle wird eine maximale Bereitstellung der

Frauenklinik

genetischen Information bewirkt. Dieses geschieht durch die Entfernung von Schreibblockaden, welche direkt an der DNS durch eine sogenannte Demethylierung, als auch durch die Entfernung von Proteinen erfolgt (Histonen). Diese Veränderung wird mit dem Überbegriff der Epigenetik bezeichnet ([Graphik 17](#)).

So bald die Eizelle oder die Samenzelle reif und für die Befruchtung verfügbar geworden ist, ist dieser Prozess abgeschlossen. Nach der Vereinigung der Samen- und Eizelle während der Befruchtung, findet im Verlauf der frühen Embryonalentwicklung ein umgekehrter Prozess statt, in dem entweder bestimmte DNS-Abschnitte blockiert oder umgekehrt verfügbar gemacht werden. Der eine oder andere Prozess verläuft unterschiedlich, je nach Lokalisierung der jeweiligen Zelle im Gefüge des Organismus. So werden in den Zellen des heranwachsenden Embryos, welche für die Entwicklung der Eihäute und des Mutterkuchens verantwortlich sind, eher die Gene aktiviert, welche vom Vater geerbt wurden. Umgekehrt werden jene Gene, die von der Mutter vererbt wurden, überwiegend in der Fruchtanlage selbst aktiviert. Die unterschiedliche Aktivierung oder Inaktivierung der jeweils mütterlichen oder väterlichen Erbanlagen bezieht sich hauptsächlich auf jene Teile des Organismus, die mit dem Stoffwechsel der Zellen zu tun haben.

Insgesamt gilt die Regel, dass die Aktivierung der väterlichen Erbanlagen in den äusseren Anteilen des Embryos zur Verbesserung der Stoffwechselsituation im Embryo beitragen, während die mütterlichen Erbanlagen eher eine Einschränkung der Embryonalentwicklung (und damit einen Schutz des mütterlichen Organismus) bewirken.

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass massive Störungen in der epigenetischen Entwicklung des im Labor entstandenen Embryos zu Entwicklungsstörungen im weiteren Verlauf der Schwangerschaft führen. Besonders deutlich wurde dies beim reproduktiven Klonen, wie beim Klonschaf „Dolly“. Beim Rind ist als Folge des reproduktiven Klonens sogar ein neues Krankheitsbild entstanden: „large calf syndrome“, bei dem als Folge von epigenetischen Störungen übergrösse Kälber entstehen. Bei diesem Krankheitsbild überwiegt die Aktivität der väterlichen Erbanlagen in der Plazenta, welches zum übertriebenen Wachstum des ungeborenen Kalbes beiträgt. Unkontrollierte Störungen in den epigenetischen Abläufen während der frühen Embryonalentwicklung sind einer von mehreren Gründen, weswegen ein reproduktives Klonen beim Menschen gesetzlich verboten ist.

Seit einigen Jahren wird diskutiert, in wie weit auch im Rahmen der assistierten Reproduktion beim Menschen Störungen in der Epigenetik vorkommen können. Vereinzelt wurden nach der assistierten Reproduktionsmedizin kindliche Fehlbildungen beschrieben, welche auf Störungen in den epigenetischen Regulationsmechanismen zurückzuführen sind. Folgende Krankheiten wurden in diesem Zusammenhang genannt: Beckwith-Wiedemann-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom und Angelman-Syndrom. Glücklicherweise treten diese Krankheitsbilder nur sehr selten nach assistierter Reproduktion auf. Schätzungsweise ist nur ein Kind auf 10.000 Neugeborenen nach IVF oder ICSI von einer dieser Krankheiten befallen.

Seit langem ist bekannt, dass nach assistierter Reproduktion die neugeborenen Kinder mit einem geringeren Geburtsgewicht zur Welt kommen (circa 80 g) und dass die Dauer der Schwangerschaft verkürzt ist (um circa drei Tage) ([Graphik 18](#)). Es handelt sich hierbei um sehr geringe Unterschiede, die für die Gesundheit der Neugeborenen ohne Bedeutung sind.

10. Beobachtungen zur langfristigen Entwicklung der Kinder nach assistierter Reproduktion

Die motorische und kognitive Entwicklung von Kindern, die nach der assistierten Reproduktion geboren wurden, sind in mehreren Institutionen weltweit über mehrere Jahre hinweg beobachtet und untersucht worden. Ihre Entwicklung wurde mit Kindern, die auf natürlicher Weise entstanden sind, verglichen. Für diese Studien wurden verschiedene Tests eingesetzt, die häufig zur Überprüfung der Entwicklung von Kindern in verschiedenen Lebensabschnitten verwendet werden: psychomotorische Tests, Geschicklichkeitstests, Intelligenzquotient, und so weiter. Heute liegen zuverlässige Beobachtungsdaten über die Entwicklung bis zum 10. Lebensjahr vor.

Nahezu alle Studien kamen zum Schluss, dass die Art der assistierten Reproduktionsmedizin keinerlei Einfluss auf die motorische oder kognitive Entwicklung der Kinder hat. Vielmehr schien das Bildungsniveau der Mütter eine weitaus grössere Bedeutung für die Entwicklung der Kinder einzunehmen.

10. Schlussfolgerungen und Fazit

- Jede Schwangerschaft nach einer Periode der ungewollten Kinderlosigkeit birgt bereits in sich das höhere Risiko für Komplikationen. Somit sollte jede Schwangerschaft nach einer längeren Periode der Infertilität als Risikoschwangerschaft betrachtet werden und deshalb auch intensiver überwacht werden.
- Die assistierte Reproduktionsmedizin geht mit einem höheren Risiko für eine Mehrlingsschwangerschaft einher. Jede Mehrlingsschwangerschaft trägt zusätzlich zur höheren Komplikationsrate im Verlauf der Schwangerschaft bei.
- Das ovarielle Überstimulationssyndrom ist eine Komplikation einer hormonellen Stimulationsbehandlung der Eierstöcke. Obwohl sie nicht immer vermieden werden kann, kann das die Intensität dieser Komplikation und dauerhafte gesundheitliche Risiken durch eine gute medizinische Begleitung und durch zusätzliche Massnahmen nahezu vollständig vermieden werden.
- Die assistierte Reproduktionsmedizin erhöht das Krebsrisiko nicht.
- Obwohl jede Schwangerschaft nach einer längeren Periode der ungewollten Kinderlosigkeit mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko einhergeht, erhöht eine Behandlung mit der assistierten Reproduktion dieses Risiko nicht zusätzlich. Ausnahmen entstehen allerdings aus der Verbindung der Infertilität mit bestimmten genetischen Merkmalen.
- Die psychomotorische und kognitive Entwicklung der Kinder nach assistierter Reproduktionsmedizin ist mit denen vergleichbar, die auf natürliche Weise entstanden sind.

Medizinisches Literaturverzeichnis

Belva, F., Henriet, S., Liebaers, I., Van Steirteghem A., Celestin-Westreich, S., Bonduelle, M. (2007) Medical outcome of 8-year old singleton ICSI children (born weeks' gestation) and a spontaneously conceived comparison group. *Human Reproduction* 22: 506-515.

De Geyter, Ch. (1994) Sterilitätstherapie in der Prämenopause. *Therapeutische Umschau: Prä- und Postmenopause*. 51: 773-777

Frauenklinik

De Geyter, Ch., De Geyter, M., Steimann, S., Zhang, H., Holzgreve (2006) Comparative birth weights of singletons born after assisted reproduction and natural conception in previously infertile women. *Human Reproduction* 21: 705-712.

Källén, B., Finnström, O., Nygren, K.G., Otterblad Olausson, P., Wennerholm U.-B. (2005) In vitro fertilisation in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 112: 1529-1535.

Kristiansson, P., Björ, O., Wramsby, H. (2007) Tumour incidence in Swedish women who gave birth following IVF treatment. *Human Reproduction* 22: 421-426.

Leunens, L., Celestin-Westreich, S., Bonduelle, M., Liebaers, I., Ponjaert-Kristoffersen, I. (2006) Cognitive and motor development of 8-year old children born after ICSI compared to spontaneously conceived children. *Human Reproduction* 21: 2922-2929.

Meschede, D., Lemcke, B., Exeler, J.R., De Geyter, Ch., Behre, H.M., Nieschlag, E., Horst, J. (1998) Chromosome abnormalities in 868 infertile patients undergoing ICSI treatment - prevalence, types, sex distribution, and reproductive relevance. *Human Reproduction* 13: 576-582.

Papanikolaou, E.G., Camus, M., Kolibianakis, E., Van Landuyt, L., Van Steirteghem, A., Devroey, P. (2006) In vitro fertilization with single blastocyst-stage versus single cleavage-stage embryos. *New England Journal of Medicine* 354:1139-1146.

Ponjaert-Kristoffersen, I., Bonduelle, M., Barnes, J., Nekkebroeck, J., Loft, A., Wennerholm, U.-B., Tarlatzis, B.C., Peters, C., Hagberg, B.S., Berner, A., Sutcliffe, A.G. (2005) International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in vitro fertilization-conceived, and naturally conceived 5-year old child outcomes: cognitive and motor assessments. *Pediatrics* 115: e283-e289.

Venn, A., Hemminki, E., Watson, L., Bruinsma, F., Healy, D. (2001) Mortality in a cohort of IVF patients. *Human Reproduction* 16: 2691-2696.