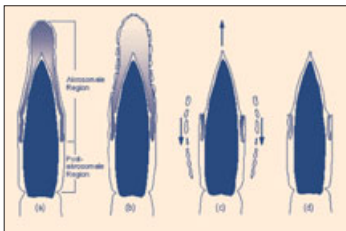


Inhalt:

Postmenopause-Syndrom: Phytoestrogene können eine Substitution mit Estrogenen (HRT) keinesfalls ersetzen! 25



Unerfüllter Kinderwunsch: Die Behandlung durch intrauterine Insemination (IUI). 28

Arzt und Recht (VIII): Der Praxismietvertrag. 31

Genitale Chlamydien-Infektionen: Genügt ein „Schuss“ mit Azithromycin? 32

Korasion

Induktion der Pubertät:

Die Substitutionstherapie mit Östrogenen ist „Off-label-use“

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom (MRKH):

Ist stets eine operative Therapie gerechtfertigt?

Assistierte reproduktionsmedizinische Techniken (ART):

Inwieweit ist das Fehlbildungsrisiko erhöht?

Georg Döhmen

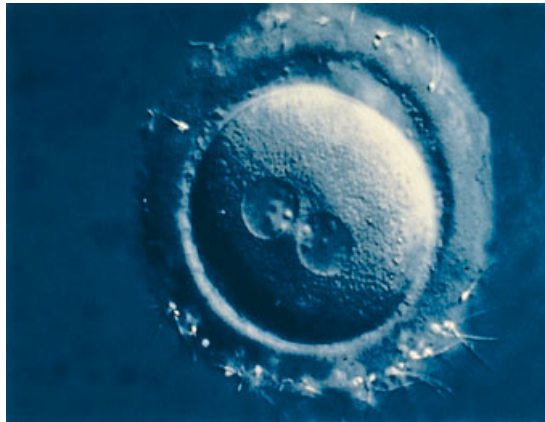


Abb. 1: Pronukleus-Stadium einer menschlichen Eizelle, einen Tag nach der Insemination (IVF).

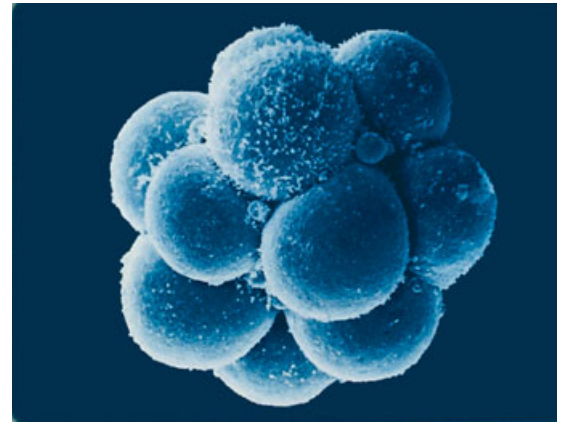


Abb. 2: Menschlicher Embryo im 16-Zell-Stadium, vier Tage nach der Befruchtung.

In verschiedenen Publikationen ist in den letzten Jahren darauf hingewiesen worden, dass nicht nur bei Kindern, die nach Intrazytoplasmatischer Spermiuminjektion (ICSI) geboren wurden, sondern auch bei Kindern nach In-vitro-Fertilisation (IVF) doppelt so häufig Fehlbildungen auftreten wie bei natürlich gezeugten Kindern. Eindeutige Antworten zu den Sicherheitsrisiken bei Anwendung der assistierten reproduktionsmedizinischen Techniken (ART) lassen sich jedoch auch nach Auswertung verschiedener Fehlbildungsstudien nicht geben, weil die mitgeteilten Daten aufgrund methodischer Mängel (fehlende Kontrollgruppen, ungenaue Klassifikation der Fehlbildungen, keine Differenzierung zwischen ICSI und IVF etc.) nicht vollauf vergleichbar sind.

Höheres genetisches Hintergrundrisiko bei infertilen Paaren

Das relative Risiko für Fehlbildungen ist in den letzten Jahren in verschiedenen Studien sowohl bezüglich der ICSI als auch bezüglich der IVF im Vergleich zur natürlichen Konzeption – je nach Studie – als um 1,3 bis 2,6 % erhöht beziffert worden (Tab. 1). Zum Beispiel wird in der Deutschen ICSI-Studie eine Rate an Fehlbildungen von 8,6 % bei 3 372 ICSI-Kindern angegeben, hingegen nur eine Rate von 6,1 % bei den mehr als 30 000 natürlich gezeugten Kindern in der Kontrollgruppe (Tab. 2) (M. Ludwig and A. Katalinic, 2002).

Berücksichtigt werden muss allerdings die Tatsache, dass bei infertilen Paaren mit länger bestehendem unerfülltem Kinderwunsch mit 1,9 % ein höheres genetisches Hintergrundrisiko

gegenüber fertilen Paaren mit 0,9 % besteht (Abb. 3) (D. Meschede et al., 2000).

Es stellt sich daher die Frage, ob es ein spezifisches Fehlbildungsmuster nach Anwendung der assistierten reproduktionsmedizinischen Techniken gibt?

Sind womöglich Imprinting-Mutationen häufiger?

Im Zusammenhang mit der ICSI sind hauptsächlich Urogenitaldefekte, gastrointestinale Atresien und Herzfehler beobachtet worden. Diese Fehlbildungen stehen dafür, dass unfruchtbare Paare per se ein Hintergrundrisiko für embryonale/fetale Anomalien tragen, das etwas höher ist als das in der Normalbevölkerung, bei deren Zustandekommen die Art der Spermengewinnung jedoch keinen Einfluss auf die Nachkommenschaft zu haben scheint, wie verschiedene Studien belegen.



Dr. med.
Georg Döhmen,
Mönchengladbach.

Über die genannten Defekte hinaus lassen sich bei IVF- und ICSI-Kindern zudem überproportional häufig gewisse Syndrome beobachten, so das **Angelman-, das Prader-Willi- und das Beckwith-Wiedemann-Syndrom** (Abb. 4-6). Diese Fehlbildungssyndrome beruhen auf sog. **Imprinting-Mutationen**: In der frühen Embryonalentwicklung findet eine spezifische Prägung des väterlichen bzw. mütterlichen Genoms statt. Dahinter verbirgt sich ein komplexer Steuerungsmechanismus, der dafür sorgt, dass gewisse Bereiche des väterlichen bzw. des mütterlichen Erbguts geordnet, aktiviert und abgelesen werden, wohingegen andere Chromosomenabschnitte durch Methylierung der DNS gezielt abgeschaltet werden und blockiert bleiben. Dies betrifft eine begrenzte Anzahl von Genen, die vor allem das Wachstum, die Entwicklung und das Verhalten steuern (Abb. 7).

Der Prägung des Genoms, durch die die Expression bzw. Blockade gewisser Gene bestimmt wird, liegen sog. epigenetische Kontrollmechanismen zugrunde, die für eine normale embryonale Entwicklung ausschlaggebend sind. Laufen diese epigenetischen Mechanismen fehlerhaft ab, können Entwicklungsstörungen infolge nachfolgender Änderungen des Methylierungsmusters entstehen, die als Imprinting-Mutationen bezeichnet werden. Solche Imprinting-Mutationen,

die immer in der Frühembryonalentwicklung entstehen, scheinen für die oben angeführten Syndrome verantwortlich zu sein (Abb. 4-6).

Diese Syndrome sind weltweit insgesamt sehr selten nachgewiesen worden. Sie treten aber bei Kindern nach assistierter Befruchtung häufiger als bei Kindern auf, die nach natürlicher Konzeption geboren werden.

Zudem wird in der Literatur auf das fünf- bis siebenfach erhöhte Risiko für das Auftreten gewisser Augentumoren bei IVF- und ICSI-Kindern hingewiesen.

Können niederfrequente magnetische Felder die Embryonalentwicklung stören?

Bei der Suche nach den Ursachen bzw. dem kritischen Zeitpunkt für Imprinting-Mutationen sind bekanntlich insbesondere Umweltfaktoren anzusprechen. Unbestritten ist in diesem Zusammenhang, dass die epigenetische Reprogrammierung zu keinem Zeitpunkt so anfällig auf Umwelteinflüsse reagiert wie während der Präimplantationsphase, also z.B. zurzeit der In-vitro-Kultivierung des frühen Embryos. Theoretisch können diesbezüglich verschiedene Faktoren eine Rolle spielen, so z.B. das Medium, die Kulturdauer, mechanischer oder Umweltstress oder die Inkubationstemperatur. Da es sich in diesen Fällen jedoch um

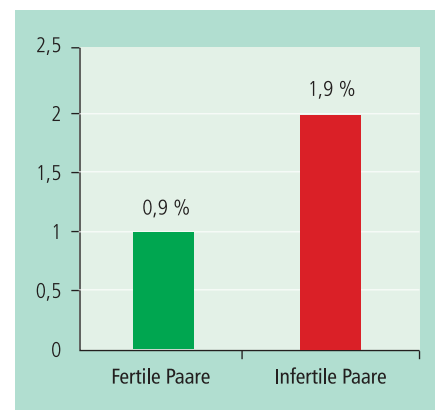


Abb. 3: Genetisches Risiko fertiler vs. infertiler Paare für Fehlbildungen bei ihren Kindern (Vergleich von 1302 fertilen und 621 infertilen Paaren) (nach D. Meschede et al., 2000).

einen Effekt handeln muss, der zwar selten ist, aber doch häufig genug wirksam wird, um statistisch erkennbar zu werden, kommen die aufgeführten Möglichkeiten kaum in Frage – die Fehlbildungsrate wäre weitaus höher.

Bei der Suche nach den Hintergründen für das Phänomen helfen womöglich die Publikationen von A.M. Wobus (2001) weiter, in denen darüber berichtet wird, dass elektromagnetische Felder bei bestimmter genetischer Prädisposition Entwicklungsstörungen hervorrufen können. Es stellt sich somit die Frage, ob niederfrequente magnetische Felder (50 Hz) im Inneren eines Inkubators, auf einer Wärmeplatte oder auf einem Heiztisch die Embryonalentwicklung beeinflussen

Tab. 1: Relatives Risiko für Major-Malformationen bei ICSI oder IVF vs. natürliche Konzeption

ICSI vs. natürliche Konzeption	RR
Deutschland (Ludwig)	1,3
Schweden (Wennerholm)	1,8
Australien (Hansen)	2,2
Großbritannien (Sutcliffe)	1,1
IVF vs. natürliche Konzeption	
Australien (Hansen)	2,6
Schweden (Ericson)	1,5
Finnland (Kaivarava)	1,5

Tab. 2: Ergebnis der Deutschen ICSI-Studie (1998-2000)

	Kinder n	Fehlbildungen %
ICSI	3 372	291 (8,6 %)
Kontrolle	30 940	2 140 (6,1 %)

Tab. 3: Häufigkeit von Fehlbildungen (FB) bei ICSI-Kindern

	ICSI-Kinder	Kontrollen	FB-Rate ICSI	FB-Rate Kontrollen
Palermo, 1996	578	–	1,6 %	–
Bowen, 1996	89	80	4,5 %	5,0 %
Kurinczuk, 1996	420	100 454	7,4 %	3,8 %
Dan. Fert. Soc., 1998	400	–	3,8 %	–
Rossin-Amar, 1998	2 322	6 655	2,4 %	1,8 %
		417 286	2,4 %	1,3 %
Wennerholm, 1998	862	1 505 724	5,6 %	3,7 %
Hamori, 1999	570	–	3,8 %	–
Queißer-Luft, 2000	65	32 605	23,0 %	6,9 %
Sutcliffe, 2001	208	221	4,3 %	3,7 %
Hansen, 2002	301	837	8,6 %	9,0 %
		4 000	8,6 %	4,2 %
Bonduelle, 2002	2 840	2 955	3,4 %	3,8 %
Ludwig, 2002	3 372	30 940	8,6 %	6,9 %
Art der Kontrollen: ■ Nat. Zeugung ■ FB-Register ■ Konventionelle IVF				

Angelman-Syndrom

- Geistige Behinderung
- Mikrozephalie
- Ataxie
- Epilepsie
- Lachanfalle

Abb. 4

Prader-Willi-Syndrom

- Geistige Rückständigkeit
- Minderwuchs
- Fettsucht
- Hypogonadismus
- Diabetes

Abb. 5

Beckwith-Wiedemann-Syndrom

- Makrosomie
- Makroglossie
- Bauchwanddefekte
- Hypoglykämie
- Erhohetes Tumorrisiko

Abb. 6

könnten. Jedenfalls wird zurzeit in verschiedenen Forschungsprojekten untersucht, inwieweit in elektromagnetischen Feldern Umweltgefahren zu sehen sind.

Den Vorabergebnissen der noch nicht in allen Teilen abgeschlossenen REFLEX-Studie der EU nach gilt als erwiesen, dass niederfrequente elektromagnetische Felder auch unterhalb der heute gültigen Sicherheitsgrenzwerte genotoxische Effekte in verschiedenen Zellsystemen hervorrufen können.

Bisher haben sich drei Untersucher-Gruppen mit dem Einfluss elektromag-

netischer Felder auf die In-vitro-Embryonalentwicklung (im Maus-System) beschäftigt. Alle Gruppen beschreiben eine deutlich negative, signifikante Einflussnahme auf die Embryonalentwicklung (verstärkte Apoptoserate, verzögerter Entwicklungsablauf) bei Feldstärken von 50 und 60 Hz, wobei In-vitro-Embryonen sehr viel sensiti-ver reagierten als In-vivo-Embryonen.

Inwieweit die Relevanz dieser Erkenntnisse auf das Humansystem übertragbar ist, kann möglicherweise in absehbarer Zeit weitgehend durch ein Forschungsvorhaben in Göttingen am Primatenmodell geklärt werden

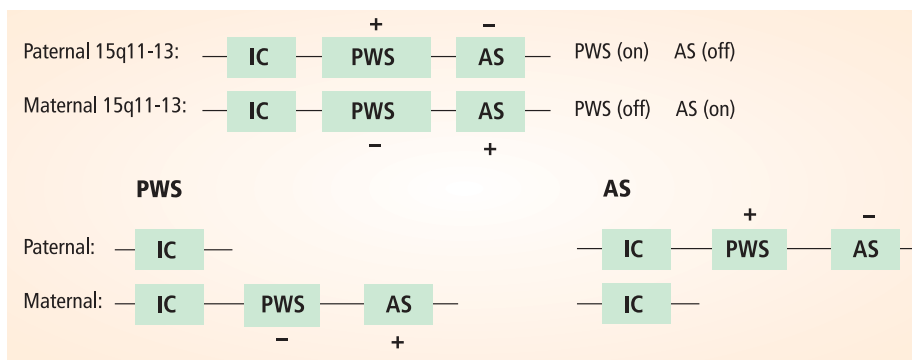


Abb. 7: Prägung (Imprinting) von Genen auf dem väterlichen und mütterlichen Genom in den Vorkernen einer befruchteten Eizelle: Diese genetische Prägung betrifft etwa 50 Gene, die Wachstum, Entwicklung und Verhalten des Individuums beeinflussen, und beruht darauf, dass die genetischen Informationen unterschiedlich intensiv gelesen werden, d.h. Erbgut-Abschnitte – wahrscheinlich durch Methylierung oder Mikrodeletion – gezielt abgeschaltet/blockiert werden.

(Prof. Hans Wilhelm Michelmann).

Für Pränatalmediziner und Neonatologen ist von Bedeutung, dass infolge fehlerhaften Imprintings hervorgerufene Erkrankungen mit einer pränatalen Wachstumsstörung einhergehen können und – so z.B. beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom – in einigen Fällen die vorgeburtliche Diagnosestellung per Ultraschall möglich ist.

Die prä- oder unmittelbar postnatale Diagnosestellung hat gerade beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom wesentliche klinische Konsequenzen: Es kann frühzeitig die neonatale Hypoglykämie behoben werden. Auch kann durch rechtzeitig eingeleitete Vorsorgeuntersuchungen eine deutliche Prognoseverbesserung bei etwaiger Tumorerkrankung des Kindes erreicht werden.

Zusammenfassung:

1. Seit Einführung der ICSI werden genetische und teratogene Risiken als möglich diskutiert.
2. Es besteht ein höheres genetisches Hintergrundrisiko bei infertilen Paaren.
3. Es gibt keine statistisch signifikanten Risikounterschiede zwischen IVF- und ICSI-Kollektiven.
4. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung der IVF bzw. der ICSI und DNS-Methylierungseffekten kann nicht ausgeschlossen werden.

Schlussfolgerung: Alle IVF/ICSI-Paare sollten vor einer Behandlung genetisch beraten und über die Risiken aufgeklärt werden.

Verfasser: Dr. med. Georg Döhmen, Gemeinschaftspraxis Dres. med. Georg Döhmen und Thomas Schalk, Frauenärzte, Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Von-Groote-Straße 175, 41066 Mönchengladbach; Tel.: 02161 49686-0; Fax: 02161 49686-19; E-Mail: info@kindwunsch.de; Internet: www.kindwunsch.de ■