

Besteht für Kinder, die nach intrazytoplasmatischer Spermieninjektion geboren werden, ein erhöhtes gesundheitliches Risiko?

Annette Queisser-Luft

Kinderklinik der Universität Mainz

Zusammenfassung

Die Anzahl der Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion nimmt in den letzten Jahren deutlich zu. Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) ist als die etablierte Methode bei männlicher Infertilität anzusehen. Die wesentlichen Parameter für die Qualität einer Sterilitätsbehandlung sind die Gesundheit und die Entwicklung der Kinder, die nach einer derartigen Therapie geboren werden. Die in der Literatur bekannten Studien zur Fehlbildungsprävalenz und zur postnatalen Entwicklung der Kinder nach ICSI-Therapie ermöglichen derzeit noch keine abschließenden Aussagen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Anzahl chromosomaler Aberrationen bei den nach ICSI konzipierten Kindern erhöht ist. Nach Durchsicht der internationalen Literatur ist eine erhöhte Fehlbildungsprävalenz zur Zeit nicht mit Sicherheit auszuschließen. Die Durchführung kontrollierter prospektiver Studien zu diesem Themenkomplex erscheint dringend erforderlich. Eine adäquate genetische Beratung und Aufklärung der zukünftigen Eltern ist anzuraten.

Key words

ICSI-Behandlung, Fehlbildungen, postnatale Entwicklung, Chromosomenaberrationen

Summary

The number of pregnancies following assisted reproductive technologies has been increasing markedly over the past few years. Intracytoplasmatic sperm injection (ICSI) has gained wide acceptance as the method of choice in the treatment of severe male infertility. Health status, pregnancy outcome and postnatal development of the infants are the most important criteria for quality control in the use of assisted reproductive technologies. Results of studies on the prevalence of malformations and postnatal development in children after ICSI therapy reported in the literature currently do not enable definite conclusions on these factors. An increase in chromosomal aberrations may, however, be assumed in children conceived following ICSI. A search of the available literature does not provide conclusive data allowing the exclusion of a possible increase in the risk for congenital malformations. Further epidemiological studies (e.g. prospective case control studies) are therefore required in this field. Couples planning ICSI treatment should routinely undergo appropriate genetic counseling and be informed of possible risks.

Key words

ICSI-therapy, malformations, postnatal development, chromosomal aberrations

Die Anzahl ungewollt kinderloser Paare liegt in der Bundesrepublik Deutschland derzeit bei etwa 10-15%. Die Ursachen der Infertilität liegen ungefähr in 35% beim weiblichen, in 30% beim männlichen, in 20% bei beiden Partnern und in 15% ist eine Ursache der Infertilität nicht festzustellen. Seit 1978 ist es möglich, mit Hilfe von In-Vitro-Fertilisation (IVF) ungewollt kinderlosen Paaren den Wunsch nach einem genetisch eigenen Kind zu erfüllen. Bei hochgradiger Reduktion der Spermienqualität und -quantität stößt die IVF-Technik jedoch an ihre Grenzen. Die Etablierung der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) hat die Behandlungsmöglichkeiten bei schwerer männlicher Infertilität revolutioniert. Bei der ICSI-Technik werden einzelne Spermien, die entweder dem Ejakulat, bei Punktionen oder operativen Eröffnungen des Nebenhodens oder Hodenbiopsaten entnommen werden, in das Zytoplasma der Eizelle injiziert. Über die ersten Geburten nach ICSI wurde von Palermo et al. (1992) berichtet. Inzwischen wurden weltweit mehr als 100.000 Kinder nach mikroassistierten reproduktionsmedizinischen Techniken geboren.

Schon seit Einführung der Fertilitätstherapie nach dem ICSI-Verfahren und Bekanntwerden der ersten Ergebnisse wurden immer wieder mögliche Risiken und genetisch-teratologische Auswirkungen auf das Kind diskutiert. Es werden Zusammenhänge mit der ICSI-Methode selbst als auch mit der Verwendung abnormaler Spermien kritisch beleuchtet. Die Studien, die sich mit den Themenbereichen potentieller

Risiken bei nach ICSI gezeugten Kindern befassen, lassen sich vor allem drei Bereichen zuordnen: Chromosomale Aberrationen, Fehlbildungen und postnatale Entwicklung.

Chromosomale Auffälligkeiten nach ICSI

Die erhöhte Prävalenz chromosomaler Auffälligkeiten bei Kindern nach ICSI ist inzwischen als weitestgehend gesichert anzusehen. Dies gilt sowohl für neu aufgetretene (häufig geschlechtschromosomale Aberrationen) als auch für vererbte chromosomale Auffälligkeiten. Die in der Literatur veröffentlichten Angaben zu den Ergebnissen pränataldiagnostischer Untersuchungen liegen für neu aufgetretene chromosomale Aberrationen zwischen 1,7% und 12,7% und für vererbte Aberrationen zwischen 0,9% und 16,7% (Ludwig und Diedrich, 1999). Das größte Kollektiv zur Inzidenz chromosomaler Aberrationen nach ICSI wurde 1998 von Bonduelle et al. publiziert. In 28 (2,58%) von 1.082 pränatalen Untersuchungen wurden 18 (1,66%) neu aufgetretene und 10 (0,92%) vererbte Aberrationen nachgewiesen. Diese Angaben liegen deutlich über der zu erwartenden Gesamtprävalenz von ca. 0,9% in unselektierten Neugeborenenkollektiven. Als mögliche Erklärungen für die erhöhte Rate chromosomaler Aberrationen werden das höhere mütterliche Alter bei den ICSI-Paaren, die ICSI-Methode selbst oder ein selektiertes Kollektiv von Männern mit beeinträchtigten Spermienproben aufgeführt. Zwischenzeitlich wurde nachgewiesen, dass bei den prospektiven Müttern ebenfalls eine erhöhte Rate chromosomaler Aberrationen vorliegt. Es besteht ein Risiko, die bei den Eltern bestehenden chromosomalen Auffälligkeiten an die Nachkommen weiterzugeben. Fertilitätsprobleme können ebenfalls – insbesondere auf männliche Nachkommen – übertragen werden. Paaren, die sich einer ICSI Behandlung unterziehen möchten, wird aus den oben genannten Gründen eine Chromosomenanalyse und eine genetische Beratung empfohlen.

Fehlbildungen

Die Prävalenz angeborener Fehlbildungen nach ICSI wird noch immer

kontrovers diskutiert. Die ersten Studien erbrachten insgesamt keinerlei Hinweise für eine erhöhte Fehlbildungsrate in den untersuchten ICSI-Kollektiven. Die angegebenen Häufigkeiten lagen zwischen 1,0% und 3,9%. Diese Studien konnten jedoch epidemiologischen Kriterien nur sehr bedingt oder nicht standhalten. Die Probleme bei der Fehlbildungsregistrierung finden vor allem in folgenden Punkten ihre Begründung: Keine exakten Definitionen und Klassifikationen der Fehlbildungen, passive Erfassung, keine standardisierten Untersuchungsverfahren, heterogener Ausbildungsstand der Untersucher, selektiertes Patientenkollektiv (z.B. nur Lebendgeborene), Fehlen eines Kontrollkollektivs, kein Populationsbezug und fehlende Einbeziehung chromosomaler Aberrationen. Die dargestellten Verzerrungen in Verbindung mit der Prävalenz angeborener Malformationen werden insbesondere auch in der von Kurinzuk und Bower (1997) publizierten Arbeit deutlich. Die Autoren führten eine Reklassifikation einer belgischen ICSI-Kohorte durch und ermittelten mit einer Fehlbildungsrate von 7,4% völlig andere Ergebnisse als in der ursprünglichen Auswertung mit 3,3%. Wennerholm et al. (2000) geben (stratifiziert nach Geburtsjahr und mütterlichem Alter) mit einem Odds Ratio von 1,75 ein signifikant erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen an. Bei zusätzlicher Stratifizierung nach Einlings- und Mehrlingsgeburten reduziert sich das Odds Ratio auf 1,19. Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko ist somit derzeit nicht mit Sicherheit auszuschließen. Dieser Sachverhalt führte zu einer neuen intensiven Diskussion zur Fehlbildungsprävalenz nach ICSI und zur Forderung nach verlässlichen Daten zu dieser Thematik. Diese Daten sind nur mit Hilfe kontrollierter prospektiver Studien zu erhalten, denen exakte Definitionen der Fehlbildungen und eine standardisierte Untersuchung aller Fälle (ICSI-Kohorte) und Kontrollen (spontan konzipierte Kindes des gleichen Zeitraumes) zugrunde liegen. Bei der 1998 begonnenen Multicenterstudie in der BRD handelt es sich um einen derartigen Studienansatz, und die Frage nach der Fehlbildungsprävalenz nach

ICSI kann voraussichtlich im Herbst 2001 verlässlich beantwortet werden.

Postnatale Entwicklung

Die postnatale somatische Entwicklung der Kinder nach ICSI scheint sich nach den vorliegenden Studien bezüglich gesundheitlicher Probleme (stationäre Aufenthalte und Erkrankungen), somatischer Parameter (Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang) und physischer Entwicklung nicht von Kindern gleichen Gestationsalters nach spontaner Konzeption und/oder IVF zu unterscheiden. Frühgeburtlichkeit und die Folgen von Mehrlingsschwangerschaften stellen jedoch generell ein Problem der Kinder dar, die nach assistierter Reproduktionstechnik geboren werden. Daten zur mentalen Entwicklung der nach ICSI geborenen Kinder stehen derzeit nur begrenzt zur Verfügung. Bowen et al. (1998) zeigten in einer prospektiven Studie, dass im Vergleich mit Kindern nach IVF und spontaner Konzeption die männlichen Kinder der ICSI-Gruppe eine mentale Entwicklungsverzögerung aufwiesen. Die Studie war aber in ihrem Ansatz nicht frei von Verzerrungen (deutlich niedrigere soziale Schicht in der ICSI-Gruppe im Vergleich zu den Kontrollgruppen) und wurde zwischenzeitlich in ihrer Aussage von Bonduelle et al. (1989b) und Sutcliffe et al. (1999) widerlegt. Beide Autorengruppen fanden keine Unterschiede bezüglich der mentalen Entwicklung zwischen den ICSI-Kindern und einer gleichaltrigen Kontrollgruppe. Die getesteten Kinder waren jedoch noch relativ jung (maximal 24 Monate) und die einzelnen Untersuchungskollektive (maximal 201 Kinder nach ICSI) nicht sehr groß. Zukünftige Studien und weiterführende Analysen zur Entwicklung dieser Kinder sind daher von wesentlicher Bedeutung, um diesen Themenkomplex beurteilen zu können.

Als Schlussfolgerung kann festgestellt werden, dass die ICSI-Therapie eine etablierte Methode der assistierten Reproduktion bei schwerer männlicher Subfertilität darstellt. Die Datenlage zur Fehlbildungsprävalenz und zur postnatalen Entwicklung der Kinder nach ICSI-Konzeption ist derzeit noch nicht ausreichend geklärt, um ab-

schließende Aussagen treffen zu können. Dies erscheint nur durch intensive wissenschaftliche Begleitung dieser Kinder und Durchführung epidemiologisch korrekter Studien möglich. Nach Durchsicht der internationalen Literatur ist eine erhöhte Fehlbildungsprävalenz nicht mit Sicherheit auszuschließen. Die Anzahl chromosomaler Aberrationen (sowohl neu aufgetretene als auch vererbte Aberrationen) ist nach den derzeit vorliegenden Studien und Publikationen bei den nach ICSI konzipierten Kindern im Vergleich zum unselektierten Neugeborenenkollektiv erhöht. Eine adäquate genetische Beratung der zukünftigen Eltern und die Durchführung von Chromosomenanalysen sind zu empfehlen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Annette Queisser-Luft
Kinderklinik der Universität Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
Tel 0049-6131-172773
Fax 0049-6131-176693
queisser@kinder.klinik.uni-mainz.de

Literatur

Bonduelle M, Aytoz A, Van Assche E, Devroey P, Liebaers I und Van Steirteghem A (1998a) Incidence of chromosomal aberrations in children born after assisted reproduction through intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 13: 781-782

Bonduelle M, Joris H, Hofmans K, Liebaers I, Van Steirteghem A (1998b) Mental development of 201 ICSI children at 2 years of age. *Lancet* 351: 1553

Bowen JR, Gibson FL, Leslie GI, Saunders DM (1998) Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 351: 1529-1534

Kurinczuk J, Bower C (1997) Birth defects in infants conceived by intracytoplasmic sperm injection: an alternative interpretation. *B M J* 315: 1260-1265

Ludwig M, Diedrich K (1999) In-vitro-Fertilisation und intrazytoplasmatische Spermieninjektion. *Deutsch Ärzteblatt* 96: B 2330 – 2336

Palermo G, Jopris H, Devroey P, Van Steirteghem AC (1992) Pregnancies after intracytoplasmic injection of a single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 340: 17-18

Sutcliffe AG, Taylor B, Li J, Thornton S, Grudzinkas JG, Lieberman BA (1999) Children born after intracytoplasmic sperm injection: population control study. *Br Med J* 318:704-705

Tarlatzis B, Grimbizis G (1999): Pregnancy and child outcome after assisted reproduction techniques. *Hum Reprod* 14 (Suppl.1) 231-242

Van Golde R, Boada M, Veiga A, Evers J, Geredts J, Barri P (1999) A retrospective follow-up study on intracytoplasmic sperm injection. *J Assisted Reproduction and Genetics* 16: 227-232

Wennerholm U-B, Berg C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M, Källén B (2000) Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod* 15: 944-948