

# Genetische Risiken der assistierten Reproduktion

Geschätzte 3% der Kinder in Deutschland werden nach Maßnahmen einer assistierten Reproduktion geboren. Berücksichtigt man auch Kinder, die nach Clomifenstimulation oder konventioneller Stimulationsbehandlung gezeugt wurden, so wird man wahrscheinlich eine doppelt so hohe Rate annehmen dürfen.

Schwangerschaftsverlauf und Geburt werden hauptsächlich durch das Mehrlingsrisiko beeinflusst, denn bei höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften ist mit mehr Schwangerschaftskomplikationen und mehr peripartalen Risiken für die Kinder sowie für die Mutter zu rechnen.

Die vorliegende Arbeit fasst den aktuellen Kenntnisstand zu den genetischen Risiken bei einer assistierten Reproduktion und unerfülltem Kinderwunsch zusammen.

## Chromosomenanomalien

Chromosomenanomalien sind für etwa 5% der männlichen Subfertilität verantwortlich. Im Fall einer Azoospermie liegt die Rate bei 15% [7]. Ein Klinefelter-Syndrom wird bei bis zu 5% der Männer mit schwerer Oligozoospermie und bei bis zu 10% der Männer mit einer Azoospermie beschrieben [8]. Während früher davon ausgegangen wurde, dass Männer mit einem Klinefelter-Syndrom infertil sind, kann man heute annehmen, dass teilweise Spermien in Hodenbiopsien zu finden sind [9, 48]. Liegt ein Klinefelter-Mosaik vor, so haben 25% der Männer Spermien im Ejakulat [7].

Bei der Behandlung von Männern mit einem Klinefelter-Syndrom muss

von einem höheren Risiko für Chromosomenanomalien bei den Nachkommen ausgegangen werden [39, 41]. Durch die geringe Zahl an Spermien bzw. Spermatischen in den Hodenbiopsien wird auch eine FISH an Einzelzellen im individuellen Fall keine Abschätzung des genetischen Risikos bringen können.

Robertson-Translokationen haben bei Männern eine Prävalenz von 1:1000 [7]. Im Fall einer Oligozoospermie steigt die Rate auf 1,6% [20, 31].

Interessanterweise sind Chromosomenanomalien bei Paarkonstellationen mit männlicher Subfertilität nicht nur bei den männlichen Partnern wahrscheinlicher, sondern auch bei deren Partnerinnen. Dies konnte an mehreren großen Fallserien belegt werden [31, 36, 42]. Ursächlich ist wahrscheinlich, dass grundsätzlich die männliche Subfertilität die Wahrscheinlichkeit einer Konzeption zwar verringert, sie aber auch nicht verhindern kann. Das heißt, es kommen bevorzugt solche Paare zu einer ICSI-Therapie, bei denen nicht nur aufseiten des Mannes, sondern auch aufseiten der Frau eine Subfertilität besteht – auch wenn diese nur marginal und mit üblichen Methoden (Zyklusanamnese, hormonelle Analytik usw.) nicht messbar ist. Bestimmte Chromosomenanomalien mögen ein solcher Faktor sein – die Fertilität der Eizelle ist gemindert, die Klinik der Frau bleibt unauffällig.

## CFTR und andere autosomale Gene

60–90% aller Männer mit einer beidseitigen Vas-deferens-Aplasie („congenital

bilateral absence of vas deferens“, CBAVD) haben eine Mutation im *CFTR*-Gen [7, 11].

Bei 1–2% aller infertilen Männer liegt eine isolierte CBAVD vor. Bei CBAVD-Patienten findet man in ca. 73,5% der Fälle zwei mutierte *CFTR*-Allele und in ca. 10,4% der Fälle ein mutiertes Allel [45]. Dabei unterscheidet sich das Mutationspektrum teilweise von demjenigen von CF-Patienten. Die häufigste Mutation bei einer CBAVD ist  $\Delta F508$  in 60–70% [11]. Die Zahl der TG-Repeats in der Nachbarschaft eines 5T-Allels haben Einfluss auf die Ausprägung des Phänotyps [14]. Auch bei Patienten mit kongenitaler unilateraler Aplasie des Vas deferens (CUAVD) sind *CFTR*-Mutationen beschrieben worden [45]. Bei 30% dieser Patienten besteht eine ausgeprägte Oligozoospermie. Bei ca. 20% der Patienten mit CBAVD ohne *CFTR*-Mutationen sind Fehlbildungen der Nieren beschrieben.

Aktuell wird empfohlen, bei einer Azoospermie und Spermienzahlen  $<1$  Mio./ml eine *CFTR*-Analyse durchzuführen. Ferner sollten die klinische Untersuchung zur Klärung einer CBAVD bzw. CUAVD und die Sonographie der Nieren helfen, individuelle Risikokonstellationen zu klären.

Neben dem *CFTR*-Gen gibt es weitere Gene, die bei einer männlichen Subfertilität betroffen sein können. Dazu gehören der FSH-Rezeptor [30, 44, 46, 47], der Östrogenrezeptor [33] und das SHBG [25, 26].

## Y-Chromosom

Mikrodeletionen treten am häufigsten am langen Arm des Y-Chromosoms auf

**Tab. 1** Y-chromosomale Gene mit vermutetem Einfluss auf die männliche Fertilität. Daten nach: [34]

Gen	Lokalisation	Bedeutung
<i>USP9Y</i>	AZFa	Mitverantwortlich für die Effektivität der Spermatogenese. Komplette oder teilweise Deletion führt zu Azoospermie, Oligozoospermie oder Oligoasthenozoospermie
<i>DBY</i>	AZFa	Prämeiotische Keimzellentwicklung
<i>RBMV</i>	AZFb	Kodiert für ein RNA-bindendes Protein
<i>PRY</i>	AZFb	Regulation der Apoptose
<i>DAZ</i>	AZFc	Regulation der Translation, Meiose und Keimzellentwicklung. Kodiert für RNA-bindende Proteine. Eine komplette Deletion führt zur Azoospermie, teilweise Deletionen zur Oligozoospermie
<i>CDY</i>	Yq	Involviert in das Ersetzen von Histonen
<i>TSPY</i>	Yp	Reguliert den zeitlichen Ablauf der Spermatogenese

**Tab. 2** Risiko im Schwangerschaftsverlauf und peripartal nach assistierter Reproduktion. Daten aus Metaanalysen. Angabe von relativen Risiken bzw. Odds-Ratios mit 95%-Konfidenzintervallen

Studie	Helmerhorst	Jackson	McGovern	Rimm/Hansen
Präeklampsie	k.D.	1,55 (1,23–1,95)	k.D.	k.D.
Placenta praevia	k.D.	2,87 (1,54–5,37)	k.D.	k.D.
Totgeburt	k.D.	2,55 (1,78–3,64)	k.D.	k.D.
Frühgeburt (<37. SSW)	2,04 (1,80–2,32)	1,95 (1,73–2,20)	1,98 (1,77–2,22)	k.D.
Frühe Frühgeburt (<32. SSW)	3,27 (2,03–5,28)	k.D.	2,49 (0,86–7,21)	k.D.
Niedriges Geburtsgewicht (<2500 g)	1,70 (1,50–1,92)	1,77 (1,40–2,22)	k.D.	k.D.
Sehr niedriges Geburtsgewicht (<1500 g)	3,00 (2,07–4,36)	2,70 (2,31–3,14)	k.D.	k.D.
Wachstumsretardierung („small for gestational age“, SGA)	1,40 (1,15–1,71)	1,60 (1,25–2,04)	k.D.	k.D.
Sectio caesarea	1,54 (1,44–1,66)	2,13 (1,72–2,63)	k.D.	k.D.
Neonatale Intensivstation	1,27 (1,16–1,40)	1,60 (1,30–1,96)	k.D.	k.D.
Perinatale Mortalität	1,68 (1,11–2,55)	2,19 (1,61–2,98)	k.D.	k.D.
Neonataler Tod	k.D.	2,04 (1,23–3,38)	k.D.	k.D.
Große Fehlbildungen	k.D.	k.D.	k.D.	1,31 (1,17–1,46) 1,29 (1,01–1,67)

k.D. keine Daten, SSW Schwangerschaftswoche.

(Yq) und betreffen Gene, die direkt in die Spermatogenese involviert sind [23]. Neben zahlreichen anderen Genen wurde v. a. der Azoospermiefaktor (AZF) untersucht und in 3 Regionen unterteilt, die unterschiedliche Gene beinhalten. Einen Überblick zu den Genen des Y-Chromosoms im Rahmen der männlichen Fertilität bzw. Subfertilität zeigt **Tab. 1**.

### AZFa

Eine Deletion in der Region AZFa, die sowohl *USP9Y* als auch *DBY* betrifft, führt zu einem Sertoli-Cell-only-Syndrom. Diese Situation ist auch mit einer Hodenbiopsie nicht zu behandeln.

### AZFb

Durch Deletionen in der Region AZFb mit dem Gen *RBMV* entstehen Arreste in der Spermatogenese auf der Stufe der primären Spermatozyte.

### AZFc

Die Region AZFc enthält *DAZ*. Deletionen in dieser Region sind für bis zu 12% der Fälle einer nichtobstruktiven Azoospermie und 6% der Fälle einer schweren Oligozoospermie verantwortlich [24].

Nach aktueller Auffassung sollte eine Abklärung des AZF bei einer Spermienzahl <1 Mio. Spermien/ml erfolgen. Bei Spermienkonzentrationen zwischen 1 und

5 Mio. Spermien/ml ist die Wahrscheinlichkeit von AZF-Veränderungen eher gering [28, 43].

## Beratung zum Schwangerschaftsverlauf

### Abortrisiko

In den meisten Lehrbüchern und vielen Texten wird angegeben, dass die Abortrate nach einer Kinderwunschbehandlung erhöht sei. Dabei wird häufig vergessen, dass es sich aufgrund des Alters von Frau und Mann sowie von zugrunde liegenden Pathologien (Tubenfaktor, uterine Faktoren, vorangehende Operationen am inneren Genitale etc.) bzw. endokrinologischen Auffälligkeiten (PCO-Syndrom, Schilddrüsenerkrankungen etc.) um ein besonderes Kollektiv handelt, das sicherlich nicht 1:1 mit einem Kollektiv spontan konzipierender Frauen verglichen werden kann. Bei zusätzlicher oder isolierter männlicher Subfertilität finden sich häufiger auch genetische Faktoren wie Chromosomenanomalien, die das Abortrisiko steigern können.

Eine Adjustierung von Variablen ist schwierig, da manche Faktoren bei spontan konzipierenden Frauen nicht vorkommen bzw. zu selten sind, als dass eine adäquate statistische Auswertung möglich wäre.

Die verwertbaren Studiendaten sind wenige. In den USA wurden Paare auf einer Warteliste zur aktiven Kinderwunschbehandlung beobachtet. Das Risiko für Spontanaborte war mit 26,2% bei spontaner Konzeption während der Wartezeit vergleichbar hoch wie die Abortrate nach Ovulationsinduktion (21,3%), IVF (19,8%) oder anderen Verfahren (31,6%; [37]). Eine andere Arbeit schloss 1945 Schwangerschaften nach IVF, ICSI oder GIFT („gamete intra-fallopian transfer“) ein und verglich diese mit zwei historischen Kollektiven. Das Risiko für spontane Aborte war in der Altersklasse von 25–29 Jahren erhöht (relatives Risiko, RR: 1,51; 95%-Konfidenzintervall, 95%-KI: 1,01–2,28). Insgesamt gesehen kamen die Autoren zu dem Schluss, dass das Abortrisiko relativ etwa um 20–34% erhöht sei, wenn für unterschiedliche anamnestiche Variablen adjustiert worden war. Das Risiko war in

der Gruppe nach GIFT höher als nach den anderen Verfahren [49].

## Schwangerschaftserkrankungen

Unterschiedliche Studien haben sich weltweit der Frage nach Schwangerschaftskomplikationen nach der assistierten Reproduktion angenommen. Die Daten sind in **Tab. 2** zusammengefasst. Relevant sind v. a. die Präeklampsie, Placenta praevia, Totgeburten, Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht und Wachstumsretardierungen.

Entgegen früheren Annahmen kann man davon ausgehen, dass eine gute ovarielle Antwort bzw. eine hohe Zahl an Eizellen nicht mit einem negativen Schwangerschaftsoutcome korreliert ist [13].

Die Kryokonservierung von Embryonen nach IVF oder ICSI scheint keinen relevanten Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf im Vergleich zu Zyklen mit „frischem“ Transfer zu haben [3, 38, 50].

## Geburtsverlauf und neonatales Outcome

Einlingsschwangerschaften nach ART haben ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburtlichkeit, ein niedriges Geburtsgewicht und eine erhöhte perinatale Mortalität [16, 19]. Die perinatale Mortalität und das Risiko einer Frühgeburt sind bei Einlingen nach ART gegenüber spontan konzipierten Einlingen um den Faktor 2 erhöht und das Risiko der Geburt eines Kindes mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht (<1500 g) um den Faktor 3.

Es gibt viele Hinweise darauf, dass der unerfüllte Kinderwunsch selbst einen Risikofaktor für Komplikationen in der Schwangerschaft und das neonatale Outcome der Kinder darstellt. Eine große Kohorte an Patienten mit idiopathischer Sterilität zeigte ein ähnlich erhöhtes Risiko für vorzeitige Plazentalösungen, Präeklampsien und Sectiones im Vergleich zu fertilen Paaren – unabhängig davon, ob die subfertilen Paare spontan oder mithilfe der assistierten Reproduktion konzipierten [35]. Schon 1991 fand eine Studie ein erhöhtes Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht und eine Wachstumsretardierung (relatives Risiko: 2,3; 95%-KI: 1,2–4,4) bei Paaren, bei denen die Zeit bis

## Zusammenfassung · Abstract

medgen 2011 · 23:275–280 DOI 10.1007/s11825-011-0273-0  
© Springer-Verlag 2011

M. Ludwig · A.K. Ludwig

### Genetische Risiken der assistierten Reproduktion

#### Zusammenfassung

Kinderwunschpatienten müssen vor einer Behandlung über die genetischen Risiken individuell beraten werden. Chromosomenanomalien sind für etwa 5% der männlichen Subfertilität verantwortlich. Im Fall einer Azoospermie liegt die Rate bei 15%. Daher sollte bei einer männlichen Subfertilität bei einer Spermienzahl <20 Mio./ml eine Chromosomenanalyse bei beiden Partnern durchgeführt werden, da ein erhöhtes Risiko für genetische Veränderungen besteht. Ein Klinefelter-Syndrom oder eine Robertson-Translokation können für eine männliche Subfertilität verantwortlich sein. Mutationen des *CFTR*-Gens sowie Veränderungen des Y-Chromosoms findet man gehäuft bei männlicher Subfertilität. Mikrodeletionen treten am häufigsten am langen Arm des Y-Chromosoms auf (Yq) und betreffen Gene, die direkt in die Spermatogenese involviert sind, insbesondere das *AZF*-Gen.

Bezüglich Schwangerschaftsverlauf und neonatalem Outcome der Kinder müssen Kinderwunschpatienten darüber aufgeklärt werden, dass während der Schwangerschaft und der Geburt häufiger Komplikationen auftreten als nach Spontankonzeption. Das Fehlgeburtsrisiko ist um das 1,3-Fache erhöht, dies ist jedoch vermutlich Folge der Subfertilität sowie weiterer Risikofaktoren, die die Paare mitbringen, und nicht Folge der Therapie. Das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, Wachstumsretardierung und Totgeburt ist ebenfalls erhöht. Zudem ist das Fehlbildungsrisiko sowohl bei der IVF-Therapie als auch bei der ICSI-Therapie um das 1,3-Fache erhöht.

#### Schlüsselwörter

Infertilität · Spermieninjektion, intrazytoplasmatische · Konzeption · Azoospermie · Chromosomenanomalien

## Genetic risks of assisted reproduction

#### Abstract

Infertility patients have to be counseled about the genetic risks before treatment. Chromosomal anomalies can be found in 5% of subfertile men and in cases of azoospermia the frequency even rises to 15%. Therefore a chromosome analysis should be performed in men with a sperm count <20 million/ml and also in their partners. Klinefelter's syndrome as well as a Robertsonian translocation can cause male subfertility. Mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) gene and deletions in the Y chromosome have been described as being more frequent in these cases.

Regarding pregnancy and neonatal outcome of children, patients have to be counseled about the increased risk of compli-

cations. The abortion rate is increased by 1.3-fold, although this is most likely caused by the subfertility of the couple and other risk factors and not caused by the therapy. Complications during pregnancy, such as pre-eclampsia, growth retardation, stillbirth and a low birth weight are more common after assisted reproduction. The incidence of congenital anomalies is increased by 1.3-fold after in vitro fertilization (IVF) as well as after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) therapy.

#### Keywords

Infertility · Sperm injection, intracytoplasmic · Conception · Azoospermia · Chromosome aberrations

zur Konzeption mindestens ein Jahr betrug [51]. Ähnliche Daten wurden aus Dänemark zu 2 Kohorten mit über 8000 und fast 4000 Einlingsschwangerschaften publiziert. Das relative Risiko für eine Frühgeburt war bei einer Zeit bis zur Konzeption von mehr als 12 Monaten um das 1,6- bis 1,8-Fache erhöht. Auch das Risiko für Präeklampsien zeigte eine Korrelation zur Zeit bis zur Konzeption mit einem relativen Risiko von 1,62 (95%-KI: 1,14–2,30; [2]).

## Fehlbildungen und Imprintingfehler

Die Fehlbildungsrate ist nach ART erhöht. Die Fehlbildungsrate ist allerdings unabhängig von der zugrunde liegenden Technik – IVF oder ICSI [15, 16, 19]. Dieser Auffassung hat nach vielen Jahren auch der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen zugestimmt [4]. Für Inseminationen oder noch weniger invasive Therapien im konventionellen Bereich gibt es keine validen Daten für eine Risikoabschätzung.

Problematisch bei der Beurteilung dieser Risiken in retrospektiver Betrachtung ist, dass verblindete Studien kaum möglich sind: Beim Umgang mit Paaren wird der Untersucher durch das Auftreten der Eltern und das Verhalten der Familien sowie möglicherweise auch durch Rückfragen überzufällig häufig bemerken, ob es sich um das Studien- oder das Kontrollkollektiv handelt. Dies konnten wir in einer umfangreichen Arbeit zeigen und damit die Ergebnisse verschiedener Registeranalysen und retrospektiver Studien relativieren [27].

Ein besonderer Fokus lag in den letzten Jahren auf sog. Imprintingfehlern: Dabei kommt es zu Veränderungen der Genfunktion bzw. -aktivität ohne Veränderungen der DNA-Struktur. Diese Fehler führen dann zu Konsequenzen, wenn es für einzelne Gene relevant ist, ob sie von Vater oder Mutter stammen. Viel besprochene Beispiele sind das Beckwith-Wiedemann-Syndrom oder das Angelman-Syndrom. Wenn es überhaupt mehr dieser Veränderungen gibt, dann spielen sie absolut gesehen wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle [18]. Sollten aber tatsächlich Imprintingveränderungen ge-

häuft auftreten, dann wäre dies ein potenzieller Erklärungsansatz für die beschriebenen Veränderungen im Schwangerschafts- und Geburtsverlauf: Zahlreiche Gene, die dem Imprinting unterliegen, greifen in wichtige Regulationen von Plazentation und Wachstum ein.

Aktuell besteht eine kontroverse Debatte zum Methylierungsmuster der Spermien von subfertilen Männern. Aufgrund der teilweise noch widersprüchlichen Ergebnisse wäre es hilfreich, weitere Studien zu diesem Thema zu haben.

## Subfertilität oder Kinderwunschtherapie – wo liegt die Ursache?

In den vergangenen Jahrzehnten sind zahlreiche Studien publiziert worden, die deutlich machen, dass offenbar die Subfertilität per se einen relevanten Risikofaktor darstellt.

Präeklampsien treten häufiger auf bei Paaren, die mehr als 12 Monate gebraucht haben, um zu konzipieren. Dies wurde in einer Studie in Großbritannien (Odds-Ratio, OR: 5,61; 95%-KI: 3,3–9,3; [35]) ebenso gefunden wie in einer Studie in Dänemark (OR: 1,62, 95%-KI: 1,14–1,62; [1]).

In Hinblick auf die Frühgeburtlichkeit lassen sich ähnlich Daten finden. In zwei dänischen Untersuchungen, der Aarhus-Studie und der Aalborg-Odense-Studie, war das Risiko für Frühgeburten signifikant erhöht, wenn die Zeit bis zur Konzeption mehr als 12 Monate betrug (OR: 1,6, 95%-KI: 1,0–2,7 bzw. OR: 1,8; 95%-KI: 1,2–2,2; [17]). In einer schwedischen Untersuchung stieg das Risiko von 5,4% bei einer Konzeptionszeit unter 12 Monaten auf 7,1% bei einer Konzeptionszeit von mindestens 4 Jahren signifikant an [12]. Dieselbe Arbeitsgruppe beschreibt eine gute Korrelation zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht (<2500 g) und der Zeitdauer bis zur Konzeption. Andere Autoren aus den USA beschreiben das Risiko als 1,9-fach erhöht (95%-KI: 1,3–2,8), wenn die Zeit bis zur Konzeption 12 Monate überschreitet [51].

Vergleicht man die wenigen Daten zu intrauterinen Inseminationen mit den Daten der Spontankonzeption bzw. der assistierten Reproduktion, wird das oben gezeichnete Bild noch schärfer. 1999 wurde in einer Untersuchung an 111 Patien-

tinnen, die durch intrauterine Insemination schwanger geworden waren, keine Auffälligkeit im Vergleich zur spontanen Konzeption beschrieben [32]. Andere hingegen beschreiben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines niedrigeren Geburtsgewichts bei 97 Schwangerschaften nach Insemination (OR: 4,85; 95%-KI: 2,25–10,48; [10]). In der gematchten Gegenüberstellung von 126 Schwangerschaften nach IVF und ebenso vielen nach Insemination zeigten sich keine Unterschiede [5].

Eine größere Kohorte von Kindern aus Finnland (n=4467), die aus Zyklen mit ovarieller Stimulation hervorgegangen sind, beschreibt trotz intensiver Stratifizierung für zahlreiche Variablen ein schlechteres Outcome der Kinder perinatal sowie postnatal. Auch diese Daten deuten nach den Autoren darauf hin, dass die Subfertilität einen nicht unwesentlichen Anteil an dem Verlauf von Schwangerschaft und Geburt hat [22].

Große Fehlbildungen konnten in einer Studie auch in Zusammenhang mit der Zeit bis zur Konzeption gebracht werden [12]. In einer eigenen Arbeit haben wir die Vermutung belegen können, dass auch Imprintingfehler mit zunehmender Zeit bis zur Konzeption häufiger auftreten [6, 18, 29].

Einen interessanten Beitrag zu dieser Diskussion leistete vor kurzem eine Auswertung aus Schweden zum neonatalen Outcome über einen Zeitraum von 25 Jahren: Die Daten zeigten insgesamt eine Verbesserung des neonatalen Outcomes, sehr wahrscheinlich Folge der geringeren Mehrlingsrate, aber auch eine Verbesserung explizit für Einlinge [21]. Die Autoren diskutieren, dass dies durch eine großzügigere Indikationsstellung und damit durch die Durchführung von IVF auch bei weniger vorhandenen Pathologien erklärt werden kann.

Die bedeutendste Studie zu diesem Thema wurde vor 2 Jahren im Lancet publiziert: In Norwegen wurden die Geburtsdaten und das neonatale Outcome von 8229 Einlingen nach assistierter Reproduktion mit über den Daten von über 1 Mio. spontan konzipierten Einlingen verglichen. Im Vergleich spontan konzipierten Kinder ergab sich für die Kinder nach assistierter Reproduktion eine



kürzere Schwangerschaftsdauer, ein höheres Risiko für Wachstumsretardierung und die perinatale Sterblichkeit. Innerhalb der Gruppe an Einlingen nach assistierter Reproduktion fanden sich 2546 Kinder, die ein spontan konzipiertes Geschwisterkind haben. Wurden die Geschwisterkinder verglichen – spontane Konzeption und Konzeption mit assistierter Reproduktion – ergaben sich bis auf die perinatale Mortalität keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gestationsalters, des Geburtsgewichts und des neonatalen Outcomes. Die perinatale Mortalität war mit einer OR von 0,36 (95%-KI:0,20–0,67) bei den Kindern nach assistierter Reproduktion niedriger als bei denen nach spontaner Konzeption [40].

Zusammengefasst deuten die Daten zur Subfertilität (definiert als Konzeptionszeit >12 Monate) und zur Insemination darauf, dass nicht die invasiven Techniken wie IVF und ICSI für die beschriebenen Probleme verantwortlich sind, sondern eher die Subfertilität. Zumindest wird sie einen erheblichen Beitrag dazu leisten.

## Fazit für die Praxis

Folgende Punkte sollten in der Praxis Eingang in die Beratung finden:

- Bei einer männlichen Subfertilität sollte bei einer Spermienzahl <20 Mio./ml eine Chromosomenanalyse bei beiden Partnern durchgeführt werden. Bei einer Spermienzahl <5 Mio./ml wäre eine Analyse des CFTR-Gens bzw. bei einer Spermienzahl <1 Mio./ml auch eine Klärung von Veränderungen auf dem Y-Chromosom (AZF) indiziert.
- Die meisten Kinder, die aus einer Kinderwunschbehandlung hervorgehen, werden genauso gesund geboren wie diejenigen, die spontan konzipiert wurden.
- Das größte Risiko in der Schwangerschaft sind Mehrlinge.
- Das Risiko von Fehlgeburten ist etwa auf das 1,3-Fache erhöht, dies ist aber vermutlich Folge der Subfertilität und deren spezifischen Gründen (Alter, PCO-Syndrom, Schilddrüsenerkrankungen, genetische Faktoren) und nicht Folge der Therapie.

- Im Verlauf der Schwangerschaft ist mit einer höheren Wahrscheinlichkeit von Präeklampsien (1,5-fach), Placenta praevia (3-fach), Totgeburten (2,5-fach), niedrigem Geburtsgewicht (1,7-fach) und Wachstumsretardierungen (1,5-fach) zu rechnen.
- Das Risiko großer Fehlbildungen ist etwa 1,3-fach erhöht. Dieses Risiko wird nicht beeinflusst durch die Durchführung von ICSI anstelle von IVF. Auch bezüglich des Fehlbildungsrisikos weisen Daten auf einen Einfluss der Subfertilität hin.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. M. Ludwig**

amedes, Zentrum für Endokrinologie, Kinderwunsch und Pränatale Medizin  
Mönckebergstr. 10 (Barkhof), 20095 Hamburg  
michael.ludwig@amedes-group.com

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Basso O, Baird DD (2003) Infertility and preterm delivery, birthweight, and Caesarean section: a study within the Danish National Birth Cohort. *Hum Reprod* 18(11):2478–2484
2. Basso O, Weinberg CR, Baird DD et al (2003) Subfertility as a correlate of preeclampsia: a study within the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol* 157(3):195–202
3. Belva F, Henriët S, Van den AE et al (2008) Neonatal outcome of 937 children born after transfer of cryopreserved embryos obtained by ICSI and IVF and comparison with outcome data of fresh ICSI and IVF cycles. *Hum Reprod* 23(10):2227–2238
4. Bertschmann H, Carvalho H de, Mund M et al (2008) Fehlbildungsrisiko bei extrakorporaler Befruchtung. *Dtsch Arztebl* 105:11–17
5. De Sutter P, Veldeman L, Kok P et al (2005) Comparison of outcome of pregnancy after intrauterine insemination (IUI) and IVF. *Hum Reprod* 20(6):1642–1646
6. Edwards RG, Ludwig M (2003) Are major defects in children conceived in vitro due to innate problems in patients or to induced genetic damage? *Reprod Biomed Online* 7(2):131–138
7. Ferlin A, Raicu F, Gatta V et al (2007) Male infertility: role of genetic background. *Reprod Biomed Online* 14(6):734–745
8. Foresta C, Garolla A, Bartoloni L et al (2005) Genetic abnormalities among severely oligospermic men who are candidates for intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Endocrinol Metab* 90(1):152–156
9. Fullerton G, Hamilton M, Maheshwari A (2010) Should non-mosaic Klinefelter syndrome men be labelled as infertile in 2009? *Hum Reprod* 25(3):588–597

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

10. Gaudoin M, Dobbie R, Finlayson A et al (2003) Ovulation induction/intrauterine insemination in infertile couples is associated with low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 188(3):611–616
11. Georgiou I, Syrrou M, Pardalidis N et al (2006) Genetic and epigenetic risks of intracytoplasmic sperm injection method. *Asian J Androl* 8(6):643–673
12. Ghazi HA, Spielberger C, Kallen B (1991) Delivery outcome after infertility—a registry study. *Fertil Steril* 55(4):726–732
13. Griesinger G, Kolibianakis EM, Diedrich K, Ludwig M (2008) Ovarian stimulation for IVF has no quantitative association with birthweight: a registry study. *Hum Reprod* 23(11):2549–2554
14. Groman JD, Hefferon TW, Casals T et al (2004) Variation in a repeat sequence determines whether a common variant of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene is pathogenic or benign. *Am J Hum Genet* 74(1):176–179
15. Hansen M, Bower C, Milne E et al (2004) Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review. *Hum Reprod* 20:328–388
16. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ (2004) Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 328(7434):261
17. Henriksen TB, Baird DD, Olsen J et al (1997) Time to pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 89(4):594–599
18. Horsthemke B, Ludwig M (2005) Assisted reproduction – the epigenetic perspective. *Hum Reprod Update* 11(5):473–482
19. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS (2004) Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 103(3):551–563
20. Johnson MD (1998) Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril* 70(3):397–411
21. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A et al (2010) Trends in delivery and neonatal outcome after in vitro fertilization in Sweden: data for 25 years. *Hum Reprod* 25(4):1026–1034
22. Klemetti R, Sevón T, Gissler M, Hemminki E (2010) Health of children born after ovulation induction. *Fertil Steril* 93(4):1157–1168
23. Krausz C, Forti G, McElreavey K (2003) The Y chromosome and male fertility and infertility. *Int J Androl* 26(2):70–75
24. Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H, Brown LG et al (2001) The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. *Nat Genet* 29(3):279–286
25. Lazaros L, Xita N, Kaponis A et al (2008) Evidence for association of sex hormone-binding globulin and androgen receptor genes with semen quality. *Andrologia* 40(3):186–191
26. Lazaros LA, Xita NV, Kaponis AI et al (2010) Estrogen receptor alpha and beta polymorphisms are associated with semen quality. *J Androl* 31(3):291–298
27. Ludwig AK, Katalinic A, Entenmann A et al (2009) Can we sense ART? The blinded examiner is not blind—a problem with follow-up studies on children born after assisted reproduction. *Fertil Steril* 92(3):950–952
28. Ludwig M, Gromoll J, Hehr U, Wieacker P (2004) Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsgenetik der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin: Empfehlung zur genetischen Diagnostik bei Kinderwunschpaaren. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 1(3):190–193
29. Ludwig M, Katalinic A, Groß S et al (2005) Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples. *J Med Genet* 42:289–291
30. Maglott D, Ostell J, Pruitt KD, Tatusova T (2007) Entrez Gene: gene-centered information at NCBI. *Nucleic Acids Res* 35(Database issue):D26–D31
31. Meschede D, Lemcke B, Exeler JR et al (1998) Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection—prevalence, types, sex distribution and reproductive relevance. *Hum Reprod* 13(3):576–582
32. Nuojua-Huttunen S, Gissler M, Martikainen H, Tuomivaara L (1999) Obstetric and perinatal outcome of pregnancies after intrauterine insemination. *Hum Reprod* 14(8):2110–2115
33. Nuti F, Krausz C (2008) Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis. *Reprod Biomed Online* 16(4):504–513
34. O'Flynn O'Brien KL, Varghese AC, Agarwal A (2010) The genetic causes of male factor infertility: a review. *Fertil Steril* 93(1):1–12
35. Pandian Z, Bhattacharya S, Templeton A (2001) Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10 year review. *Hum Reprod* 16(12):2593–2597
36. Peschka B, Leygraaf J, Montag M V van d et al (1999) Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 14(9):2257–2263
37. Pezeshki K, Feldman J, Stein DE et al (2000) Bleeding and spontaneous abortion after therapy for infertility. *Fertil Steril* 74(3):504–508
38. Pinborg A, Loft A, Aris Henningsen AK et al (2009) Infant outcome of 957 singletons born after frozen embryo replacement: The Danish National Cohort Study 1995–2006. *Fertil Steril* 30
39. Reubinoff BE, Abeliovich D, Werner M et al (1998) A birth in non-mosaic Klinefelter's syndrome after testicular fine needle aspiration, intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 13(7):1887–1892
40. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A et al (2008) Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet* 372:337–343
41. Ron-El R, Strassburger D, Gelman-Kohan S et al (2000) A 47, XXY fetus conceived after ICSI of spermatozoa from a patient with non-mosaic Klinefelter's syndrome: case report. *Hum Reprod* 15(8):1804–1806
42. Scholtes MC, Behrend C, Dietzel-Dahmen J et al (1998) Chromosomal aberrations in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection: influence on implantation and ongoing pregnancy rates. *Fertil Steril* 70(5):933–937
43. Simoni M, Bakker E, Krausz C (2004) EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *Int J Androl* 27(4):240–249
44. Simoni M, Gromoll J, Hoppner W et al (1999) Mutational analysis of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor in normal and infertile men: identification and characterization of two discrete FSH receptor isoforms. *J Clin Endocrinol Metab* 84(2):751–755
45. Stuhmann M, Dork T (2000) CFTR gene mutations and male infertility. *Andrologia* 32(2):71–83
46. Tapanainen JS, Aittomaki K, Min J et al (1997) Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nat Genet* 15(2):205–206
47. Tuttlmann F, Rajpert-De ME, Nieschlag E, Simoni M (2007) Gene polymorphisms and male infertility—a meta-analysis and literature review. *Reprod Biomed Online* 15(6):643–658
48. Tuttlmann F, Werny F, Cooper TG et al (2010) Clinical experience with azoospermia: aetiology and chances for spermatozoa detection upon biopsy. *Int J Androl* 28
49. Wang JX, Norman RJ, Wilcox AJ (2004) Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 19(2):272–277
50. Wennerholm UB, Soderstrom-Anttila V, Bergh C et al (2009) Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod* 24(9):2158–2172
51. Williams MA, Goldman MB, Mittendorf R, Monson RR (1991) Subfertility and the risk of low birth weight. *Fertil Steril* 56(4):668–671