

Kinderwunschsprechstunde

von
Michael Ludwig

Neuausgabe

Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007

Verlag C.H. Beck im Internet:
www.beck.de
ISBN 978 3 540 70978 7

Zu [Inhaltsverzeichnis](#)

schnell und portofrei erhältlich bei beck-shop.de DIE FACHBUCHHANDLUNG

Aufklärung zu Schwangerschaft und Geburt nach assistierter Reproduktion

- 7.1 Einleitung – 138**
- 7.2 Risiko von entzündlichen Komplikationen, ektopen
und heterotopen Schwangerschaften – 138**
- 7.3 Abortrate nach Sterilitätsbehandlung – 140**
- 7.4 Mehrlingsrisiko – 140**
- 7.5 Schwangerschaftserkrankungen – 142**
- 7.6 Geburtsrisiken für die Kinder – 143**
- 7.7 Fehlbildungsrate – 144**
- 7.8 Bedeutung des unerfüllten Kinderwunsches
als Risikofaktor für Schwangerschaft und Geburt – 145**
- Literatur – 148**

▼ Kurzüberblick

Bei der Aufklärung zur Schwangerschaft und Geburt nach Sterilitätstherapie muss Folgendes berücksichtigt werden:

- Es besteht ein sterilitätabhängiges erhöhtes Abortrisiko, welches offenbar durch die Behandlung nicht beeinflusst wird.
- Es besteht ein erhöhtes Risiko für ektope Schwangerschaften (1:15–1:35 gegenüber 1:50–1:100).
- Es besteht ein massiv erhöhtes Risiko für heterotope Schwangerschaften (1:100 gegenüber 1:30.000).
- Es besteht ein erhöhtes Risiko für Mehrlingsgraviditäten mit entsprechend assoziierten Problemen.
- Es besteht ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen (z.B. Präeklampsie).
- Es besteht, unabhängig von der gewählten Behandlungsform, ein erhöhtes Risiko für ein zu niedriges Geburtsgewicht, welches ebenfalls mit der Sterilität assoziiert auch unabhängig von einer Behandlung aufzutreten scheint.
- Es besteht ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko in allen Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion gegenüber spontan konzipierten Schwangerschaften.

Die Paare sind so aufzuklären, dass ein mit der Behandlungstechnik assoziiertes Risiko nicht auszuschließen ist, aber ein Sterilität assoziiertes Risiko nicht unwahrscheinlich vorliegt.

Eingangs sei zur Verdeutlichung der Problematik im Rahmen einer IVF-Behandlung, verschiedene Dinge zu diagnostizieren, ein relativ komplexer Fall geschildert (Ludwig et al. 1999).

7.2 Risiko von entzündlichen Komplikationen, ektopen und heterotopen Schwangerschaften

Eine 25-jährige Patientin mit Tubenverschluss und PCO-Syndrom wurde im Rahmen der IVF-Behandlung therapiert. Es war eine Behandlung nach dem GnRH-Agonisten-Protokoll (langes Protokoll) geplant. Es kam zur Ausbildung einer Zyste vor Stimulationsbeginn, die auch unter Zuwarten nicht regredierend war. Die Zyste wurde daher transvaginal in üblicher Weise punktiert. Etwa 7 Tage später kam es bei Auftreten von Unterbauchschmerzen zu einem CRP-Anstieg auf etwa 135 mg/l. Die Patientin erhielt eine orale Antibiose und war danach klinisch relativ beschwerdefrei. Die Transvaginalsonographie war wiederholt unauffällig. Etwa 3 Wochen später kam es zu einer zunehmenden Unterbauchsymptomatik, die schließlich im Rahmen eines akuten Abdomens eine laparoskopische Intervention nach sich zog. Dabei zeigte sich ein **Tuboovarialabszess**, der eröffnet und gespült wurde. Die Patientin erhielt eine i.v.-Antibiose.

7.1 Einleitung

Verschiedene Dinge müssen im Rahmen der assistierten Reproduktion und im Rahmen der Aufklärung berücksichtigt werden. Dazu gehören:

- Operative Risiken der Follikelpunktion
- Risiko von Frühaborten
- Mehrlingsproblematik
- Risiko von extrauterinen und heterotopen Schwangerschaften
- Schwangerschaftskomplikation
- Fehlbildungsrisiko
- Postpartale Entwicklung

Wie ■ Tabelle 7.1 zeigt, ist die Zeit vom Eingriff bis zur Diagnose und Intervention in diesem geschilderten Fall nicht ungewöhnlich lang. Tatsächlich muss sowohl im Rahmen einer Follikelpunktion als auch im Rahmen einer einfachen Zystenpunktion, insbesondere bei Vorhandensein eines Endometrioms, mit der Möglichkeit eines Tuboovarialabszesses gerechnet werden. Auch im Rahmen eines Embryotransfers kann durch die transzervikale Manipulation eine solche Komplikation entstehen. Verschiedene Interventionsmöglichkeiten wurden in der Literatur beschrieben (■ Tabelle 7.1).

7.2 · Risiko von entzündlichen Komplikationen

■ **Tabelle 7.1.** Risiko der Entwicklung eines Tuboovarialabszesses im Rahmen einer transvaginalen Punktion (Zystenpunktion, Follikelpunktion; FOPU). Das Risiko liegt bei etwa 1:1.000. (Nach Ludwig et al. 2000)

	Auslösendes Ereignis		Zeit bis zur Diagnose und Intervention	Behandlung		
	Zystenpunktion	FOPU		i.v. -Antibiose	LSK	Laparotomie
Dicker et al. (1998)		x	8	x		x
Wei u. Chen (1998)	Endometriom		7	x		x
Younis et al. (1997)		x	40	x		x
		x	52	x		x
		x	22	x		
Friedler et al. (1996)	Nur Embryotransfer		5	x		x
Zweemer et. al. (1996)		x	ca. 300	x		x
Marlowe u. Lupetin (1995)		x	39	x		x
Perez et al. (1995)		x	7	x	x	
Padilla (1993)		Endometriom	14	x	x	
Sauer u. Paulson (1992)	Nur Embryotransfer		8	x		x
Shulman et al. (1995)		x	5	x	x	

Die Patientin unterzog sich nach dem operativen Eingriff weiter einer IVF-Behandlung. Eine intrauterine Geminianlage wurde erzielt, und es kam zur Entwicklung eines OHSS Grad III. Die Ovarien waren auf etwa 10 cm vergrößert, es bildete sich Aszites. Die Patientin wurde ambulant regelmäßig bei Unterbauchschmerzen kontrolliert, schließlich, 48 Tage nach Follikelpunktion, stationär aufgenommen. Bis zu diesem Zeitpunkt waren keine anderen Komplikationen erkennbar gewesen. Fünf Tage später erfolgte die laparoskopische Abklärung bei gutem Abdomen. Es zeigte sich eine **heterotope Triplet-Gravidität** mit intrauterinen Gemini und Extrauteringraviddität rechts. Die Patientin wurde salpingektomiert.

Bei diesem Fall ist zu berücksichtigen, dass die **Wahrscheinlichkeit von Extrauteringravidditäten** prinzipiell bei einer tubaren Gravidität auf eine Frequenz von 1:15 bis 1:35 erhöht ist gegenüber einem Risiko von 1:50 bis 1:100 bei natürlicher Konzeption. **Die Inzidenz von heterotopen Schwangerschaften**

ist massiv erhöht auf etwa 1:100 im Vergleich zu 1:30.000 unter natürlichen Bedingungen. Dies liegt nicht zuletzt an dem Transfer von mehreren Embryonen und insbesondere auch an dem Vorhandensein eines tubaren Faktors.

Definition

Heterotope Gravidität: Implantation von zwei oder mehr Embryonen innerhalb derselben Schwangerschaft an verschiedenen Orten (z. B. intrauterin-intratubar, intratubar links und intratubar rechts etc.).

Das Erkennen von extrauterinen bzw. heterotopen Schwangerschaften, wie in diesem Fall, ist prinzipiell erschwert durch:

- Abdominelle Beschwerden durch OHSS
- Vergrößerte Ovarien
- Fast regelmäßig Auftreten von Aszites

Nicht selten kann die Differenzialdiagnose einzig und allein durch eine laparoskopische Intervention geklärt werden.

7.3 Abortrate nach Sterilitätsbehandlung

Bei der Beurteilung der **Abortrate** nach Sterilitätsbehandlung muss berücksichtigt werden, dass vermehrt die Diagnose auch von **biochemischen Schwangerschaften** in die Statistik eingeht. Biochemische Schwangerschaften werden zudem durch **hormonelle Unterstützung** so lange prolongiert, bis aufgrund eines deutlich erhöhten Endometriums in deutlich fortgeschrittener Schwangerschaftswoche bei dann nicht mehr haltbarer Schwangerschaft eine Kürettage indiziert ist. Zu dem Zeitpunkt gelten diese Aborte dann als klinisch, auch wenn – teilweise – keine intrauterine Schwangerschaft gesehen worden war. Ferner werden natürlich mehr Aborte im Rahmen der Kinderwunschbehandlung registriert, da diese Erfassung in aller Regel prospektiv und nicht retrospektiv erfolgt.

Man muss bei der Beurteilung der Abortrate auch beachten, dass es um ein besonderes Risikokollektiv geht. Es werden u. a. PCO-Syndrom-Patientinnen sowie ältere Frauen in dem Kollektiv vorhanden sein, bei denen grundsätzlich eine erhöhte Abortrate zu erwarten ist. So muss bei PCO-Syndrom-Patientinnen mit einer Abortrate von etwa 30–40% gerechnet werden. Bei älteren Patientinnen wird die Abortrate bei der über 40-jährigen Frau auf >25% ansteigen (s. ■ Abb. 4.36). Insofern liegt das Hauptproblem beim Vergleich der Abortraten nach Sterilitätsbehandlung zu solchen nach spontaner Konzeption darin, dass nur unzulängliche Kontrollkollektive vorliegen. Eine Aufstellung zu Abortraten nach verschiedenen Studienkollektiven findet sich bei Ludwig (2002).

Eine erste kontrollierte Erhebung von Frühabortraten aus einem Kinderwunschkollektiv unter Berücksichtigung einer spontanen bzw. nicht-spontanen Konzeption wurde von Pezeshki et al. (2000) publiziert. Die Ergebnisse sind in ■ Tabelle 7.2 wiedergegeben. Es zeigt sich darin, dass unabhängig davon, ob die Schwangerschaft auf normalem Weg eintrat oder aber durch eine aktive Behandlung, die Abortrate nicht unterschiedlich war. Auch wenn bei diesem Kollektiv die Zahl der Fälle noch klein und die Gruppen sicherlich nicht 100%ig miteinander vergleichbar waren, demonstrieren diese Daten doch sehr deutlich, dass bei einem Kinderwunschkollektiv prinzipiell von einem Hochrisikokollektiv ausgegangen werden muss. Damit kann die hohe Abortrate von 20–25%, wie sie stets in Statistiken als erhöht beschrieben wird, eben nicht nur auf die Kinderwunschbehandlung bezogen werden. Es muss auch das Risikokollektiv beachtet werden.

Möchte man ein Paar, welches nach einer IVF-Behandlung schwanger geworden ist, beraten, wie hoch die Abortrate zu einem bestimmten Zeitpunkt der Schwangerschaft zu kalkulieren ist, können dazu die Daten aus ■ Abb. 7.1 hilfreich sein. Diese Daten wurden aus einem umfangreichen Kollektiv von Einlingsschwangerschaften nach IVF-Behandlung erhoben.

7.4 Mehrlingsrisiko

Mehrlinge, insbesondere **höhergradige Mehrlinge**, stellen ein gesundheitliches Problem nicht nur für die Kinder selbst, sondern auch für die betroffenen Eltern dar. Man kann allgemein davon

■ **Tabelle 7.2.** Risiko von Frühaborten – Ergebnisse einer retrospektiven, kontrollierten Untersuchung. Gezeigt ist ein Kollektiv von Kinderwunschpatientinnen, welches teilweise durch eine aktive Behandlung, teilweise auf einer Warteliste spontan konzipierte. Unabhängig vom Konzeptionsmodus war die Abortrate vergleichbar. (Nach Pezeshki et al. 2000)

		Ovulationsinduktion	IVF	Andere	Spontane Konzeption
n		240	96	57	107
Spontanabort	n	51	19	18	28
	%	21,3	19,8	31,6	26,2

7.4 · Mehrlingsrisiko

ausgehen, dass höhergradige Mehrlinge (Drillinge oder mehr) eine soziale Katastrophe darstellen.

■ Tabelle 7.3 zeigt die erwarteten Prävalenzen für

■ **Tabelle 7.3.** Darstellung der erhöhten Mehrlingsrate nach assistierter Reproduktion

Spontane Konzeption [%]	Assistierte Reproduktion [%]
Einlinge >98,0	Einlinge 76
Zwillinge 1,1	Zwillinge 22
Drillinge und höher <0,01	Drillinge und höher 2

Einlinge, Zwillinge und höhergradige Mehrlinge im Vergleich der spontanen Konzeption und der assistierten Reproduktion.

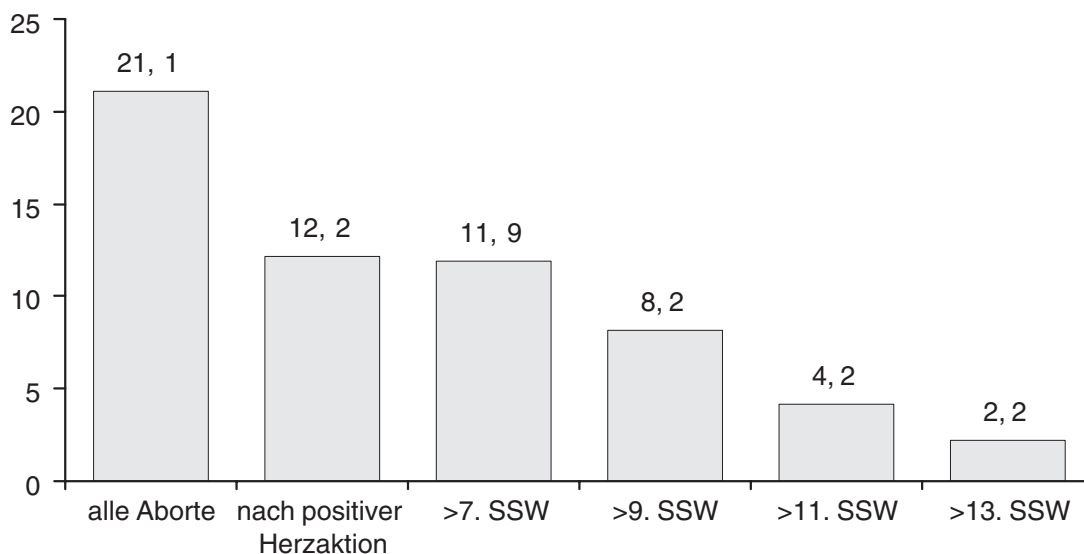
Was die Risiken für Mutter und Kinder angeht, sei an dieser Stelle auf andere, ausführlichere Darstellungen verwiesen. Hinsichtlich der Gesundheit der Kinder zeigt ■ Tabelle 7.4 eine Übersicht über die massiv erhöhte Sterblichkeit der Kinder. Es sei weiterhin darauf verwiesen, dass nach neueren Statistiken in jeder 5. höhergradigen Mehrlingschwangerschaft mit einem schwerbehinderten oder verstorbenen Kind gerechnet werden muss (Ludwig et al. 2004).

Die Rate von Schwangerschaftskomplikationen ist bei Mehrlingen deutlich erhöht.

■ **Tabelle 7.4.** Ausgang von Mehrlingsschwangerschaften. (Nach Doyle et al. 1996)

Mortalität (pro 1.000 Lebendgeborene)	Einlinge	Zwillinge	Drillinge und höher
Totgeburten	4,4	14,2	19,3
Frühe neonatale Sterblichkeit (bis 6. Lebenstag)	2,9	22,8	75,6
Späte neonatale Sterblichkeit (7.–27. Lebenstag)	0,8	3,9	10,6
Säuglingssterblichkeit (28. Lebenstag bis Ende 1. Lebensjahr)	2,4	6,3	15,1
Sterblichkeit innerhalb des 1. Lebensjahres	6,1	33,0	101,4

Abortrisiko (%)



■ **Abb. 7.1** Abortrisiko nach IVF-Daten aus 1.200 Einlingsschwangerschaften. (Nach Tummers et al. 2003)

7.5 Schwangerschaftserkrankungen

Neben dem erhöhten Risiko von **Schwangerschaftserkrankungen** im Rahmen von Mehrlingsgraviditäten scheinen diese Erkrankungen auch in Einlingsschwangerschaften aufgrund vorbestehender Risiken wie Alter, Adipositas und endokrinologischen Veränderungen erhöht zu sein. Dies gilt neben der **Präeklampsie** auch zum Beispiel für das Risiko eines **Gestationsdiabetes**. In verschiedenen Statistiken wurde gezeigt, dass offenbar prinzipiell

eine erhöhte Präeklampsierate auch in Einlingsschwangerschaften nach assistierter Reproduktion zu erwarten ist.

In zwei Meta-Analysen konnte mittlerweile überzeugend nachgewiesen werden, dass bei Kindern nach IVF im Vergleich zu solchen nach spontaner Konzeption das Risiko für die **perinatale Mortalität**, die Frühgeburtlichkeit, das »**very low birth weight**« (VLBW) und die **Wachstumsretardierung** (»small for gestational age«) signifikant erhöht war (■ Tabelle 7.5).

■ **Tabelle 7.5.** Ergebnisse eines systematischen Reviews und einer Meta-Analyse zum neonatalen Outcome von Einlingen nach ART (Helmerhorst et al. 2003; Jackson et al. 2004)

	Jackson et al. (2004)	Helmerhorst et al. (2003)
Publikationszeitraum	1978–2002	1985–2002
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> – Vergleich von IVF mit Spontankonzeption – Mehr als 50 % Standard-IVF (nicht Standard-IVF: ICSI, GIFT, Kryozyklen, Transfer von Donorembryonen) – Mehr als 50 % der Kontrollgruppe waren fertil – Mindestens kontrolliert für Parität und maternales Alter – Getrennte Auswertung von Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften – Exakt definierte Outcome-Parameter – Angabe von relativen Risiken mit 95% Konfidenzintervall oder ausreichend Daten, um dies zu berechnen 	<ul style="list-style-type: none"> – Kategorische Daten zeigen mindestens eines der folgenden Outcomes: Schwangerschaft und Geburtsgewicht, Sectio, perinatale Mortalität, Aufnahme auf der neonatologischen Intensivstation – Studien ohne Kontrollgruppe mit spontan konzipierten Schwangerschaften oder Studien, die Einlinge und Mehrlinge nicht getrennt auswerten, wurden ausgeschlossen
Studiengruppe	12.283 Einlinge	5.361 Einlinge
Kontrollgruppe	1,9 Millionen Einlinge	7.038 Einlinge
Risiko der perinatalen Mortalität	OR 2,2 [95 % KI 1,6–3,0]	RR 1,68 [95 % KI 1,1–2,55]
Risiko einer Frühgeburt (<37 Wochen)	OR 2,0 [95 % KI 1,7–2,2]	RR 2,04 [95 % KI 1,80–2,32]
Risiko einer sehr frühen Frühgeburt (<32 Wochen)	n.v.	RR 3,27 [95 % KI 2,03–5,28]
Risiko eines niedrigen Geburtsgewichts (<2.500 g)	OR 1,8 [95 % KI 1,4–2,2]	RR 1,40 [95 % KI 1,15–1,71]
Risiko eines sehr niedrigen Geburtsgewichts (<2.500 g)	OR 2,7 [95 % KI 2,3–3,1]	RR 3,00 [95 % KI 2,07–4,36]
Risiko für SGA	OR 1,6 [95 % KI 1,3–2,0]	RR 1,40 [95 % KI 1,15–1,71]
Risiko einer Sectio caesarea	n.v.	RR 1,54 [95 % KI 1,44–1,66]
Risiko der Aufnahme in der neonatalen Intensivstation	n.v.	RR 1,27 [95 % KI 1,16–1,40]

GIFT: Gamete intrafallopian-Transfer, ICSI: Intracytoplasmische Spermieninjektion, OR: Odd ratio, RR: Relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall, n.v.: nicht vorhanden, SGA: small for gestational age

■ **Tabelle 7.6.** Schwangerschaftskomplikationen bei Einlingen nach ICSI. Daten einer prospektiv kontrollierten Studie. (Nach Katalinic et al. 2004)

Schwangerschaften	ICSI n=2055 [%]		Kontrolle n=7861 [%]		RR	[95% KI]
Plazenta praevia	47	2,3	28	0,4	6,42	[4,03; 10,22]
Plazentainsuffizienz	79	3,8	82	1,0	3,69	[2,72; 5,00]
Abruptio placentae	42	2,0	89	1,1	1,81	[1,26; 2,60]
SIH oder Präeklampsie	193	9,4	569	7,2	1,30	[1,11; 1,52]
Frühgeburt	248	12,1	524	6,7	1,80	[1,56; 2,08]

SIH: Schwangerschafts-induzierter Hypertonus, RR: relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall

Als erste Vermutung lag nahe, dass diese Risiken möglicherweise durch das Kollektiv von IVF-Schwangeren verursacht werden. Dieses Kollektiv hat vermehrt mit Erkrankungen im inneren Genitaltrakt zu rechnen. Andererseits finden sich diese Risiken aber auch in prospektiven Erhebungen zu Schwangerschaften nach ICSI, bei denen der männliche Faktor im Vordergrund steht (Katalinic et al. 2004, ■ Tabelle 7.6).

Insbesondere hinsichtlich des Präeklampsierisikos konnte gezeigt werden, dass dies nicht von der **Spermienherkunft** abhängig war. Unabhängig davon, ob ejakulierte, testikulierte oder epididymale Spermien verwendet worden waren, lag das Risiko bei 4,8 bzw. 5,3% (Ludwig u. Katalinic 2003).

- ❗ Schwangere müssen somit nach jeglicher Art der assistierten Reproduktion darüber aufgeklärt werden, dass ein erhöhtes Risiko nicht nur für Mehrlingsschwangerschaften, sondern auch für Einlingsschwangerschaften besteht. Bei diesen Risiken ist insbesondere über das erhöhte Präeklampsierisiko aufzuklären.

7.6 Geburtrisiken für die Kinder

Bereits in der Vergangenheit wurden vielfach Daten zur erhöhten **Frühgeburlichkeit**, auch von Einlingen, im Rahmen von IVF-Schwangerschaften publiziert. Bezüglich der Schwangerschaften nach ICSI weisen die Daten der Deutschen ICSI-follow-up-Studie ein vergleichbares Risiko auf (■ Tabelle 7.7).

Die Daten zeigen einen deutlich erhöhten Anteil von Kindern mit einem Geburtsgewicht <2.500g und 1.500g. Die **Sektiorate ist signifikant erhöht**, wobei sicherlich auch psychologische Faktoren auf Seiten des behandelnden Arztes, wie auch auf Seiten des behandelten Paares mitspielen (vermehrtes Sicherheitsbedürfnis).

Wie sind diese Risiken zu erklären? Ein gemeinsamer Aspekt, der in beiden Kollektiven – sowohl IVF als auch ICSI – mitspielt, ist die In-vitro-Kultur. Ein kausal-pathogenetischer Mechanismus diesbezüglich ist aber nur schwer vorstellbar.

Studienbox

Daten aus einer US-amerikanischen Erhebung konnten kürzlich sehr gut demonstrieren, dass das erhöhte Risiko für die Geburt eines Kindes mit zu niedrigem Geburtsgewicht offenbar deutlich abhängig ist von der die Schwangerschaft austragenden Mutter. Wurden in dieser Studie alle Frauen nach einer IVF-Behandlung berücksichtigt, so war das Risiko, wie in den Vorstudien, um etwa den Faktor 2 erhöht. Wurden jedoch in einer Subanalyse Frauen berücksichtigt, die im Rahmen einer Leihmutterchaft schwanger geworden waren, so existierte dieses Risiko nicht. Frauen im Rahmen einer Leihmutterchaft sind solche, die auf normalem Weg schwanger werden könnten, freiwillig aber ein Kind nach IVF für ein anderes Paar austragen (■ Tabelle 7.8).

■ **Tabelle 7.7.** Geburtsdaten von Kindern nach ICSI im Vergleich zu spontan konzipierten Kindern (nur Einlinge). Daten einer prospektiv kontrollierten Studie. (Nach Katalinic et al. 2004)

	ICSI	Kontrolle	p
Kinder/Feten	2055	7861	
Männlich : weiblich	50,1%:49,1%	51,5%:48,5%	n. s.
Schwangerschaftsalter (Wochen)	38,4±3,4	39,2±2,3	<0,01
Geburtsgewicht (g)	3214±714	3368±580	<0,01
Geburtsgewicht <2.500g	10,9%	5,3%	<0,01
Geburtsgewicht <1.500g	3,2%	1,1%	<0,01
Entbindungsmodus			<0,01
Sectio caesarea	33,5%	13,9%	
Vaginal operativ	7,5%	8,7%	
Spontan	58,6%	74,7%	
Andere/unbekannt	0,4%	2,7%	

■ **Tabelle 7.8.** Risiko eines zu geringen Geburtsgewichts nach assistierter Reproduktion. Es zeigt sich ein erhöhtes Risiko (1,8) für alle nach IVF geborenen Kindern in dieser Statistik. In der Subanalyse derjenigen Frauen, die nach Leihmutter-schaft schwanger geworden sind (fertile Mütter) besteht dieses Risiko jedoch nicht. In ihrer Aussagekraft begrenzt werden diese Daten durch das natürlicherweise kleine Kollektiv in dieser Subanalyse. (Nach Schieve et al. 2002)

	Gesamt	Beobachtete Fälle	Erwartete Fälle	Relatives Risiko [95% Konfidenzintervall]
Alle Kinder	18,398	2423	1339,4	1,8 (1,7–1,9)
Nur Einlinge	16,730	2104	1197,1	1,8 (1,7–1,8)
Eizellspende	1,397	190	119,3	1,6 (1,4–1,8)
Männliche Subfertilität	2,759	329	195,9	1,7 (1,5–1,9)
Leihmutterschaft	180	16	13,3	1,2 (0,6–1,8)

! Insgesamt gesehen muss also ein Paar vor jeglicher Maßnahme der assistierten Reproduktion über das Risiko eines zu niedrigen Geburtsgewichts aufgeklärt werden. Wesentlich scheint hierbei die zugrunde liegende Sterilität bzw. damit assoziiert, teils nicht näher bestimmbare Faktoren zu sein.

7.7 Fehlbildungsrate

Verschiedene Statistiken konnten zeigen, dass zwischen IVF und ICSI das Fehlbildungsrisiko nicht unterschiedlich hoch ist (Bonduell et al. 2002; Hansen et al. 2002). Ferner konnte aber auch gezeigt werden, dass im Vergleich von ICSI bzw. IVF zu

■ **Tabelle 7.9.** Analyse von Subkohorten einer Meta-Analyse zum Risiko großer Fehlbildungen nach IVF und ICSI. Daten aus Hansen et al. 2005)

	Anzahl der Studien	OR (gesamt)	95 % KI
Große Fehlbildungen	15	1,32	1,20–1,45
Alle Kinder (Einlinge und Mehrlinge)	17	1,36	1,28–1,45
Nur Einlinge	15	1,31	1,17–1,46
Nur IVF	12	1,94	1,50–2,50
Nur ICSI	5	1,28	1,14–1,43

OR: Odd ratio, KI: Konfidenzintervall

spontaner Konzeption das Risiko erhöht ist (Ludwig u. Katalinic 2002; Katalinic et al. 2004; Hansen et al. 2002).

Zwischenzeitlich wurden alle diese Studien in einer Meta-Analyse ausgewertet (Hansen et al., 2005) (■ Tabelle 7.9)

! Die Daten erlauben, ein Paar in der Weise aufzuklären, dass in jeder 15. spontan konzipierten Schwangerschaft und in jeder 12. Schwangerschaft nach ICSI bzw. IVF mit einer Fehlbildung zu rechnen ist.

Dieses erhöhte Risiko kann teilweise durch **Hintergrundfaktoren** (z. B. Alter) erklärt werden. Ein Restrisiko ist jedoch durch diese Zahlen nicht darstellbar. Es muss darüber hinaus gehende Faktoren geben, die entweder wiederum in der Sterilität selbst oder aber auch in äußeren Faktoren (z. B. der In-vitro-Kultur) liegen könnten. Die Paare müssen diesbezüglich so aufgeklärt werden, dass ein **behandlungsassoziiertes Risiko** letztlich nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Beratung muss dabei auch berücksichtigen, dass, abhängig von der Ursache der Sterilität, ein erhöhtes **Risiko an Chromosomenanomalien** vorliegt. Insofern sind zumindest beim Vorliegen einer männlichen Subfertilität **Chromosomenanalysen** bei beiden Partnern nach der jetzigen Datenlage definitiv gerechtfertigt. Im Fall einer obstruktiven Azoospermie ist das Risiko für das Vorliegen und für **Mutationen im CFTR-Gen** («cystic fibrosis transmembrane regulator gene») wahrscheinlicher. Diese Mutationen können bei homozygoter

Veranlagung zum Auftreten einer Mukoviszidose führen.

Ferner ist bei Männern mit einer Spermienzahl <5 Mill/ml das Risiko von **Mikrodeletionen des Y-Chromosoms** erhöht. Solche Mikrodeletionen werden bei jedem nach dieser Behandlung geborenen Sohn wiederum zu einem erhöhten Risiko einer männlichen Subfertilität führen.

Da darüber hinaus mit Sicherheit nicht alle genetischen Faktoren für die männliche Subfertilität bekannt sind, muss so aufgeklärt werden, dass in jedem Fall der männlichen Subfertilität – also beim Vorliegen eines eingeschränkten Spermioграмms – das Risiko von Nachkommen mit wiederum vorhandener männlicher Subfertilität erhöht sein wird. Die Indikation für eine **invasive Pränataldiagnostik** sollte sich aber nicht nach der durchgeführten Maßnahme richten, sondern nach individuellen Faktoren. Eine invasive Pränataldiagnostik in jeder nach IVF oder ICSI eingetretenen Schwangerschaft ist zum Beispiel nach unauffälligem Ultraschall im ersten Trimester (unauffällige NT-Messung) nicht gerechtfertigt.

7.8 Bedeutung des unerfüllten Kinderwunsches als Risikofaktor für Schwangerschaft und Geburt

Wie bereits in den vorangehenden Unterkapiteln wiederholt bemerkt, kann nach verschiedenen Datenerhebungen auch der unerfüllte Kinderwunsch selbst als Risikofaktor angenommen werden.

Studienbox

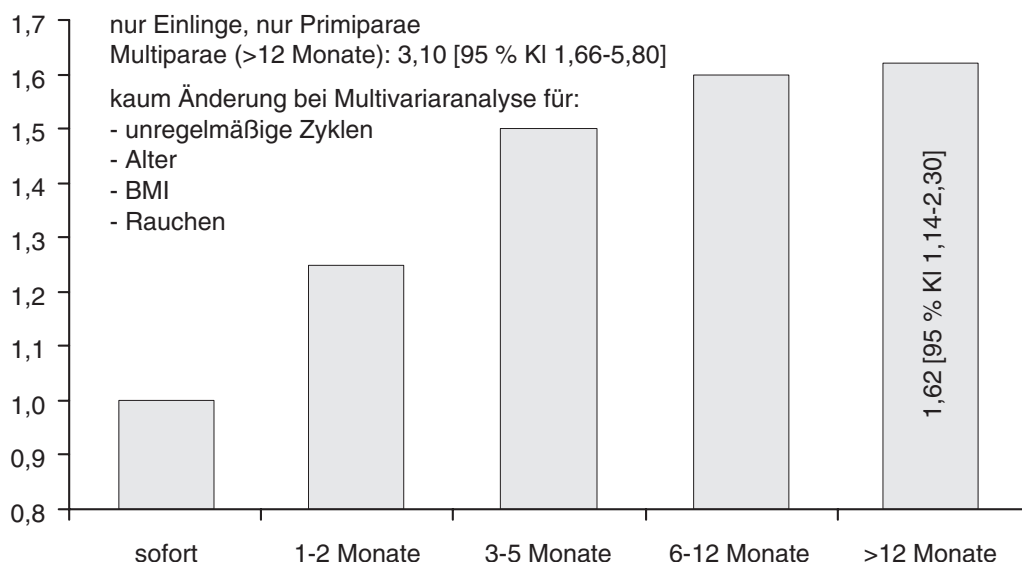
So konnten zum Beispiel Pandian et al. (2001) zeigen, dass bei 877 Paaren mit idiopathischer Sterilität (mehr als 12 Monate unerfüllter Kinderwunsch) in etwa 57% eine Schwangerschaft eintrat. In diese Studie gingen 372 Einlingsschwangerschaften ein, denen 32.969 Einlingsschwangerschaften, die bei fertilen Paaren eingetreten waren, gegenübergestellt wurden. Beide Kollektive wurden über einen Zeitraum von 10 Jahren in derselben Klinik erhoben. Unabhängig davon, ob die Schwangerschaften bei idiopathischer Sterilität mit oder ohne Therapie eingetreten waren, war das Risiko für verschiedene Schwangerschaftskomplikationen deutlich erhöht:

- Abruptio placentae, relatives Risiko 3,05 [95% KI 1,4–6,2]
- Präeklampsie, relatives Risiko 5,61 [95% KI 3,3–9,3]
- Sectio caesarea, relatives Risiko 1,46 [95% KI 1,1–1,8]
- Weheninduktion, relatives Risiko 1,24 [95% KI 1,0–1,5]

Auch andere konnten dieses rein sterilitätsassoziierte Risiko nachvollziehen. So war in einer dänischen Erhebung zu zeigen, dass bei einer Zeit bis zum Eintreten der Schwangerschaft von mehr als 6 bzw. 12 Monaten das Risiko für eine Präeklampsie signifikant anstieg (Basso et al. 2003). Diese Zusammenhänge sind in ■ Abb. 7.2 dargestellt.

Im Rahmen einer Multivarianzanalyse änderten sich diese Risiken kaum, wenn auch unregelmäßige Zyklen, Alter, BMI und Rauchen berücksichtigt worden waren.

Schließlich wurde in populationsbezogenen Studien ebenfalls in Dänemark das **Risiko einer Frühgeburtlichkeit** in Abhängigkeit von der Zeitdauer bis zum Eintreten einer Schwangerschaft untersucht. Berücksichtigt wurden Daten aus der sog. Århus-Studie (1989–1991), in die 3.985 Frauen mit Einlingsschwangerschaften, davon 3.757 ohne Sterilitätsbehandlung eingingen. Als zweite Untersuchung ging die Aalborg-Odense-Studie ein (1984–1987), in der 8.855 Frauen mit Einlingsschwangerschaften, davon 8.179 ohne Sterilitätsbehandlung Berücksichtigung fanden (Henriksen et al. 1997). Die Ergebnisse dieser Studie sind in ■ Tabelle 7.10 dargestellt. Auch hier fand sich das erhöhte Frühgeburtlichkeitsrisiko unabhängig von einer Sterilitätsbehand-



■ **Abb. 7.2** Der unerfüllte Kinderwunsch als Risikofaktor – Präeklampsie. Das Risiko einer Präeklampsie in Abhängigkeit von der Zeit bis zum Eintreten einer Schwangerschaft. Berücksichtigt wurden nur Einlinge sowie Primiparae. Allerdings war auch bei Multiparität und Zeit bis zur Schwangerschaft von mehr als 12 Monaten das Risiko signifikant höher [relatives Risiko 3,10 (95% KI 1,66–5,80)]. (Nach Basso et al. 2003)

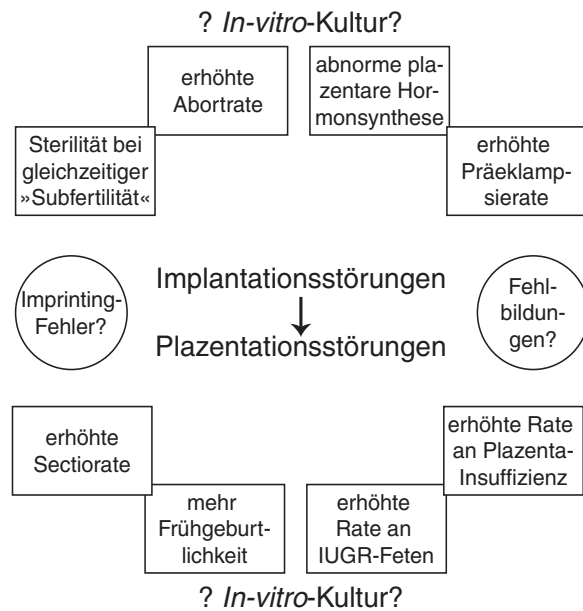
lung – allein abhängig von der Zeitdauer bis zum Eintritt einer Schwangerschaft.

Studienbox

Es soll an dieser Stelle auch erwähnt sein, dass es durchaus Belege aus molekulargenetischen Studien im Tiermodell gibt, die genetische Faktoren für eine plazentare Dysfunktion verantwortlich machen können (Georgiadis et al. 2001; Wu et al. 2003).

Es könnte sich bei Sterilitätsparen so verhalten, dass zugrunde liegende **Implantationsstörungen** Plazentationsstörungen nach sich ziehen. Diese wären in der Lage, alle hier dargestellten erhöhten Risiken zu erklären. Es soll jedoch auch deutlich gemacht werden, dass schließlich die in letzter Zeit diskutierten »**Imprinting**«-Fehler sowie die erhöhte Fehlbildungsrate sich durchaus in dieses Erklärungsmodell einfügen, aber auch andere Ursachen haben können. Ferner muss in jedem Beratungsgespräch festgehalten werden, dass die In-vitro-Kultur ebenfalls einen Einfluss haben kann. Diese Zusammenhänge sind nochmals in ■ Abb. 7.3 dargestellt.

Die dafür verantwortlichen genetischen Veränderungen wären nach verschiedenen Studien im



■ **Abb. 7.3** Mögliches Erklärungsmodell für erhöhte Risiken bei Schwangerschaft und Geburt nach langdauerndem unerfülltem Kinderwunsch bzw. Sterilitätsbehandlung. Implantationsstörungen könnten ein ursächlicher Faktor dafür sein, dass bei gleichzeitiger Subfertilität des Partners eine Sterilität auftritt. Implantationsstörungen, die Plazentationsstörungen nach sich ziehen, wären ein hinreichendes Erklärungsmodell für die erhöhte Abortrate, aber auch für die bekannte abnorme placentare Hormonsynthese, die z.B. den Triple-Test in seiner Auswertbarkeit nach Kinderwunschbehandlung vielfach falsch-positiv werden lässt (erhöhte HCG-Werte!)

■ **Tabelle 7.10.** Daten aus populationsbezogenen Studien in Dänemark. Unabhängig davon, ob die Schwangerschaft nach Sterilitätsbehandlung oder ohne Sterilitätsbehandlung eintrat, war das Risiko für eine Frühgeburtslichkeit in Abhängigkeit von der Zeitdauer des unerfüllten Kinderwunsches deutlich erhöht. (Nach Henriksen et al. 1997)

Zeit bis Schwangerschaft	Aarhus-Studie OR95% KI		Aalborg-Odense-Studie OR95% KI	
Alle Frauen				
≤6 Monate	1	–	1	–
7–12 Monate	1,3	0,8–2,1	1,3	0,8–2,0
>12 Monate	1,7	1,1–2,6	1,6	1,1–2,2
Keine Sterilitätsbehandlung				
≤6 Monate	1	–	1	–
7–12 Monate	1,3	0,8–2,1	1,2	0,7–1,8
>12 Monate	1,6	1,0–2,7	1,8	1,2–2,2

Tiermodell durchaus in der Lage, auch die fraglich erhöhte Rate von »Imprinting«-Fehlern bzw. die bekannte erhöhte Rate an Fehlbildungen zu erklären. Als weiterer Einflussfaktor muss aber die In-vitro-Kultur weiterhin in jedem Aufklärungsge-spräch Berücksichtigung finden.

Literatur

- Basso O, Weinberg CR, Baird DD et al. (2003) Subfecundity as a correlate of preeclampsia: a study within the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol* 157:195-202
- Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V et al. (2002) Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991–1999) and of 2995 infants born after IVF (1983–1999). *Hum Reprod* 17:671-694
- Dicker D, Dekel A, Orvieto R et al. (1998) Ovarian abscess after ovum retrieval for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 13:1813-1814
- Doyle P (1996) The outcome of multiple pregnancies. *Hum Reprod (Suppl 4)* 11:110-117
- Friedler S, Ben Shachar I, Abramov Y et al. (1996) Ruptured tubo-ovarian abscess complicating transcervical cryopreserved embryo transfer. *Fertil Steril* 65:1065-1066
- Georgiades P, Watkins M, Burton GJ et al. (2001) Roles for genomic imprinting and the zygotic genome in placental development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:4522-4527
- Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C et al. (2002) The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 346:725-730
- Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk J (2005) Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects – a systematic review. *Hum Reprod* 20: 328-338
- Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ (2003) Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 328: 261
- Henriksen TB, Baird DD, Olsen J et al. (1997) Time to pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 89:594-599
- Jackson RA, Gibson K, Wu YW et al. (2001) Adverse perinatal outcomes in singleton gestations achieved with in-vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril (Suppl 1)* 76:68
- Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS (2004) Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 103: 551-563
- Katalinic A, Rösch C, Ludwig M (2004) Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) – a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril* in press
- Ludwig M, Felberbaum RE, Bauer O et al. (1999) Ovarian abscess and heterotopic triplet pregnancy: two complications after IVF in one patient. *Arch Gynecol Obstet* 263:25-28
- Ludwig M (2002) Pregnancy and birth after assisted reproductive technologies. 1 ed. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
- Ludwig M, Katalinic A (2002) Malformation rate in fetuses and children conceived after intracytoplasmic sperm injection (ICSI): results of a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online* 5:171-178
- Ludwig M, Katalinic A (2003) Pregnancy course and health of children born after ICSI depending on parameters of male factor infertility. *Hum Reprod* 18:351-357
- Ludwig M, Kohl M, Krüger A et al. (2004) Komplikationen bei höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften für Mutter und Kind. *Geburtsh Frauenheilk* 64:168 – 177
- Maman E, Lunenfeld E, Levy A et al. (1998) Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Fertil Steril* 70:240-245
- Marlowe SD, Lupetin AR (1995) Tuboovarian abscess following transvaginal oocyte retrieval for in vitro fertilization: imaging appearance. *Clin Imaging* 19:180-181
- Padilla SL (1993) Ovarian abscess following puncture of an endometrioma during ultrasound-guided oocyte retrieval. *Hum Reprod* 8:1282-1283
- Pandian Z, Bhattacharya S, Templeton A (2001) Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10 year review. *Hum Reprod* 16:2593-2597
- Perez Om, Serviere ZC, Barron VJ et al. (1995) Pyo-ovary as a complication of transvaginal follicular aspiration. *Ginecol Obstet Mex* 63:102-103
- Pezeshki K, Feldman J, Stein DE et al. (2000) Bleeding and spontaneous abortion after therapy for infertility. *Fertil Steril* 74:504-508
- Sauer MV, Paulson RJ (1992) Pelvic abscess complicating transcervical embryo transfer. *Am J Obstet Gynecol* 166:148-149
- Schieve LA, Meikle SF, Ferre C et al. (2002) Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 346:731-737
- Shulman A, Fejgin M, Ben Nun I (1995) Transvaginal ultrasound-guided drainage of an ovarian abscess following in vitro fertilization. *Int J Gynaecol Obstet* 49:69-70
- Tallo CP, Vohr B, Oh W et al. (1995) Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization. *J Pediatr* 127:794-800
- Tan SL, Balen A, el Hussein E et al. (1992) The administration of glucocorticoids for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome in in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 58:378-383
- Tummers P, De Sutter P, Dhont M (2003) Risk of spontaneous abortion in singleton and twin pregnancies after IVF/ICSI. *Hum Reprod* 18:1720-1723
- Wei CF, Chen SC (1998) Pelvic abscess after ultrasound-guided aspiration of endometrioma: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 61:603-607
- Wu L, de Bruin A, Saavedra HI et al. (2003) Extra-embryonic function of Rb is essential for embryonic development and viability. *Nature* 421:942-947
- Younis JS, Ezra Y, Laufer N et al. (1997) Late manifestation of pelvic abscess following oocyte retrieval, for in vitro fertilization, in patients with severe endometriosis and ovarian endometriomata. *J Assist Reprod Genet* 14:343-346
- Zweemer RP, Scheele F, Verheijen RH et al. (1996) Ovarian abscess during pregnancy mimicking a leiomyoma of the uterus: a complication of transvaginal ultrasound-guided oocyte aspiration. *J Assist Reprod Genet* 13:81-85