

Krank aus der Retorte

Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen treten nach einer Befruchtung »im Reagenzglas« öfter auf als bei natürlich gezeugten Kindern. Mediziner fordern für neuere Verfahren eine kritischere Überwachung.

Von Martina Lenzen-Schulte

Die ersten Meldungen, dass Kinder außerhalb des Mutterleibs gezeugt worden seien, riefen Ende der 1970er Jahre bei vielen Menschen Entsetzen und bei Medizинern Vorbehalte hervor. Heute sorgen Geburten von »Retortenbabys« längst nicht mehr für Schlagzeilen. Die Zeugung im Reagenzglas – genau genommen ist es ein flaches Glasgefäß – gilt als bewährte medizinische Maßnahme, um jenen Paaren ihren Kinderwunsch zu erfüllen, die keine oder nur verminderte Chancen haben, dies auf normalem Wege zu verwirklichen.

Seit vor 25 Jahren, im Sommer 1978, Louise Brown als erstes Retortenbaby zur Welt kam, wurden weltweit über eine Million »in vitro« (in Laborkultur) gezeugter Kinder geboren, in Deutschland erstmals 1982 an der Universitätsfrauenklinik in Erlangen. Jährlich erfolgen inzwischen mehr als 400 000 Behandlungen, bei denen Mediziner der Mutter Eizellen entnehmen, sie mit dem Samen des Vaters befruchten und danach der Frau einsetzen. Allein in Deutschland verdanken zwei bis drei Prozent, rund je-

des vierzigste aller Neugeborenen ihre Existenz einer künstlichen Befruchtung. 2001 wurden in Deutschland rund 10 000 Retortenkinder geboren.

Jahrelang gab es keine wirklich verlässlichen Erkenntnisse darüber, wie gesund oder krank die Kinder tatsächlich sind. Erste Untersuchungen hierzu fielen günstig aus. Sie bestätigten die Euphorie und das Glück vieler Eltern. In jüngster Zeit erheben sich indessen zunehmend warnende Stimmen von Kinderärzten und Epidemiologen, aber auch von Reproduktionsmedizinern selbst. Offenbar hatten sie die gesundheitlichen Risiken für diese Kinder bislang unterschätzt.

Vier neuere Studien haben die Fehlbildungsrate untersucht. Einige dieser Arbeiten unterscheiden zudem zwischen Kindern von einer herkömmlichen In-vitro-Fertilisation (IVF) – bei der die aufbereiteten Spermien nur zur Eizelle gegeben werden – und Kindern von einer Zeugung, bei der ein einzelnes Spermium direkt in die Eizelle eingespritzt wurde, eine so genannte intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI).

Wissenschaftler des finnischen Nationalen Forschungs- und Entwicklungszentrums (Stakes) in Helsinki ermit-

telten ein 1,4fach höheres Risiko für angeborene Fehlbildungen beim gesamten Kollektiv der erfassten Retortenkinder. Mitarbeiter der Universität von Westaustralien in Perth fanden ein doppelt so hohes Fehlbildungsrisiko sowohl bei durch ICSI als auch mit herkömmlichen IVF-Verfahren gezeugten Kindern. Eine neuere Untersuchung aus Deutschland hat aus insgesamt 95 Fertilitätszentren ein 1,25-mal höheres Fehlbildungsrisiko für die durch ICSI gezeugten Kinder ermittelt. Die Auswertungen des Mainzer Geburtenregisters, in dem alle Fehlbildungen im Raum Mainz erfasst werden, ergaben für ICSI-Kinder sogar ein dreifach höheres Risiko. Die Mainzer fanden in ihrem Kollektiv bei natürlich gezeugten Kindern gut fünf Prozent Fehlbildungen, bei jenen nach ICSI jedoch 16 Prozent.

Zu den Fehlbildungen zählten etwa Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, ein offener Wirbelkanal, ein Wasserkopf, Defekte des Herzens, der Nieren, der Bauchspeicheldrüse und der Geschlechtsorgane. Fisteln zwischen Scheide und Darm kamen ebenso vor wie ein komplett verschlossener After. Auch Chromosomenfehlverteilungen wie beim Down-Syndrom (früher Mongolismus genannt) traten häufiger auf. Die manchmal stark voneinander abweichenden Zahlen können die Wissenschaftler derzeit nicht eindeutig erklären. Zum Teil machen sie die Unterschiede bei der Datenerfassung dafür verantwortlich. Andererseits überlegen sie auch, ob unterschiedliche Eigenschaften der Eltern einen Einfluss hatten.

Außer den genannten Defekten treten vermutlich sehr seltene, genetisch bedingte Krankheiten im Zusammenhang mit künstlicher Befruchtung häufiger auf. Amerikanische Genetiker berechneten, dass das Risiko für ein Beckwith-

IN KÜRZE

- »Retortenkinder« leiden auffallend oft an Geburtsschäden, Entwicklungsstörungen und Erbdefekten. Auch Krebsleiden scheinen häufiger vorzukommen.
- Zum einen gehen nach einer Befruchtung im Reagenzglas (**IVF: In-vitro-Fertilisation**) die vielen Mehrlingsschwangerschaften mit einem sehr hohen Risiko für die Kinder einher. Zum anderen stehen manche der Manipulationen, aber auch die unnatürlichen Bedingungen im Kulturgefäß im Verdacht, die Entwicklung des Kindes zu gefährden.
- Im Zusammenhang mit seltenen Erkrankungen erhob sich insbesondere zur gezielten Injektion eines Spermiums in die Eizelle (**ICSI: intracytoplasmatische Spermieninjektion**) in letzter Zeit warnende Kritik.



Die künstliche Zeugung im Labor ist aktuellen Studien zufolge für die Kinder nicht völlig unbedenklich. Vor allem die neueren Zeugungsmethoden scheinen Gesundheitsrisiken zu bergen.

Wiedemann-Syndrom nach einer künstlichen Zeugung um das Sechsfache erhöht ist. Laut einer englischen Studie war es viermal häufiger. Die Kinder werden mit ausgeprägtem Übergewicht geboren, auch die inneren Organe sind zu groß. Charakteristisch ist die zu große Zunge, die über die Lippen hinausragt und manchmal operativ verkleinert werden muss, damit die Kinder sprechen lernen können. Diese kleinen Patienten sind auch für einen Nierenkrebs des Kindesalters, den Wilms-Tumor, besonders anfällig. Eine andere äußerst seltene Erkrankung, das Angelmann-Syndrom, geht mit schwerer geistiger Behinderung einher. Die Kinder bewegen sich ruckartig, machen weit ausfahrende Bewegungen und können nicht sprechen lernen. Bernhard Horsthemke vom Institut für Humangenetik der Universität Essen hat zusammen mit Forschern aus den USA einen mutmaßlichen Zusammenhang zwischen einer Spermieninjektion und dieser Erkrankung aufgezeigt.

Risiko für seltene Krankheiten

Auch über ein insgesamt vermehrtes Vorkommen von Krebsleiden bei Retortenkindern wird diskutiert. Vor zwei Jahren berichteten Ärzte von der Hadassah-Universitätsklinik in Israel, dass schwere Augenleiden vermehrt bei Kleinkindern nach künstlicher Befruchtung entdeckt wurden, darunter auch Retinoblastome – bösartige Tumoren der Netzhaut, die vor allem in den ersten Lebensjahren auftreten. Retinoblastome sind kürzlich wieder aufgefallen: Annette Moll von der Universität Amsterdam fand heraus, dass dieser Krebs bei Retortenkindern unverhältnismäßig oft vorkommt.

Wenngleich derartige Defekte für die Kinder und deren Familien ein schweres Schicksal bedeuten, handelt es sich um seltene Ereignisse. Die Mehrzahl der Retortenkinder ist hiervon nicht betroffen. Da zurzeit jedoch niemand sicher sagen kann, ob diese erhöhten Risiken gewissermaßen die Spitze eines Eisbergs darstellen und weitere Defekte vielleicht erst in späteren Lebensjahren zu Tage treten, ▷

RYSZARD HOROWITZ / CORBIS

▷ ist die Erforschung ihrer Ursachen zwingend geboten. Manche Zusammenhänge lassen sich lediglich vermuten, für andere gibt es bereits deutliche Hinweise.

Im Wesentlichen dürften zwei Risikokomplexe eine Rolle spielen. Zum einen sind die genetischen Voraussetzungen der Eltern meist nicht günstig. Zum anderen könnten die Manipulationen oder auch die von den natürlichen Vorgängen abweichenden Bedingungen während der künstlichen Befruchtung Entwicklungsstörungen erst verursachen.

Wie es aussieht, geben Eltern gerade bei einer künstlichen Befruchtung eher als sonst genetische Defekte an ihre Kinder weiter. In den Samenproben der Männer, die sich mit Hilfe der Spermieninjektion den Wunsch nach einem leiblichen Kind erfüllen wollen, finden sich in Extremfällen bis zu siebzig Prozent Fehlverteilungen der Chromosomen. Häufig sind hiervon die Geschlechtschromosomen betroffen. Dann enthalten die Körperzellen des Mannes beispielsweise neben einem Y- zwei X-Chromosomen statt einem einzigen, was man als Klinefelter-Syndrom bezeichnet. Es kann sich in einem eher femininen Körperbau, weiblich geformten Brüsten, einem auffallend kleinen Penis und geringer Körperbehaarung zeigen. Mitunter geht der Chromosomenschaden auch mit geistigen Entwicklungsstörungen einher. In Deutschland leben schätzungsweise 80 000 Klinefelter-Patienten, aber ledig-

lich jeder sechzehnte ist in Behandlung. Nur selten wissen die Betroffenen von ihrer Veranlagung. Im Kollektiv derer, die wegen Unfruchtbarkeit eine künstliche Maßnahme wünschen, häufen sich solche und andere genetische Erkrankungen, die mit eingeschränkter Zeugungsfähigkeit einhergehen. Schon deswegen steigt die Wahrscheinlichkeit, dass sich nach Fertilitätsbehandlungen bei den Kindern genetische Defekte häufen.

Spermieninjektion unter Verdacht

Wie stark sich das Risiko erhöht, einen genetischen Schaden weiterzugeben, hängt auch vom gewählten Verfahren ab. Bei einer natürlichen Zeugung sind mehr als eine Million Spermien beteiligt. Bei einer normalen In-vitro-Befruchtung konkurrieren 50 000 bis 100 000 Spermien um die Eizelle. Bei einer Spermieninjektion wählt das Laborpersonal ein einziges Spermium aus, welches mit einer sehr feinen Pipette in die Eizelle hineingespritzt wird. Zwar kann man abnormal aussehende oder schlecht schwimmende Spermien meiden. Allerdings lässt sich im Einzelfall nicht vom Äußeren auf genetische Schäden schließen. Da die Samenproben häufiger als sonst Spermien mit genetischen Defekten enthalten, werden solche zwangsläufig öfter ausgewählt. Die von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung herausgegebenen Richtlinien über künstliche Befruchtung verlangen daher ausdrücklich eine Beratung der Paare

auch über die höheren genetischen Risiken der Spermieninjektion.

Die Manipulationen während einer Spermieninjektion werden ebenfalls als mögliche Ursache für Defekte angeführt. Die enzymhaltige Spitze eines Spermiums, das Akrosom, ist ein chemischer Bohrer, der die feste und schützende Eihülle öffnet. Nur Kern und Schwanz des Spermiums kommen bei einer natürlichen Befruchtung ins Innere der Eizelle. Wird ein Spermium injiziert, gelangt auch die enzymhaltige Kappe mit hinein. Es gibt Hinweise, dass sich die Befruchtung verzögert, solange das Akrosom nicht abgebaut ist.

Überdies befürchten Reproduktionsmediziner, bei einer Spermieninjektion den zarten so genannten Spindelapparat in der Eizelle zu zerreißen. Sie würden damit die letzten Schritte der Reifeteilung stören – des Prozesses, durch den die Eizelle in zwei Zellteilungen statt eines doppelten einen einfachen Chromosomensatz erhält. Vor der Befruchtung hängen die Erbstränge für die zweite Teilung zwar schon sortiert an der Spindel, doch gänzlich voneinander getrennt werden sie erst, wenn eine Samenzelle eingedrungen ist. Der Spindelapparat ist unter herkömmlichen Mikroskopen nicht zu sehen und kann beim Injizieren beschädigt werden oder zerreißen. Es gibt grobe Anhaltspunkte, um dies zu vermeiden – vollkommen zuverlässig sind sie indes nicht. Eine bessere Orientie- ▷

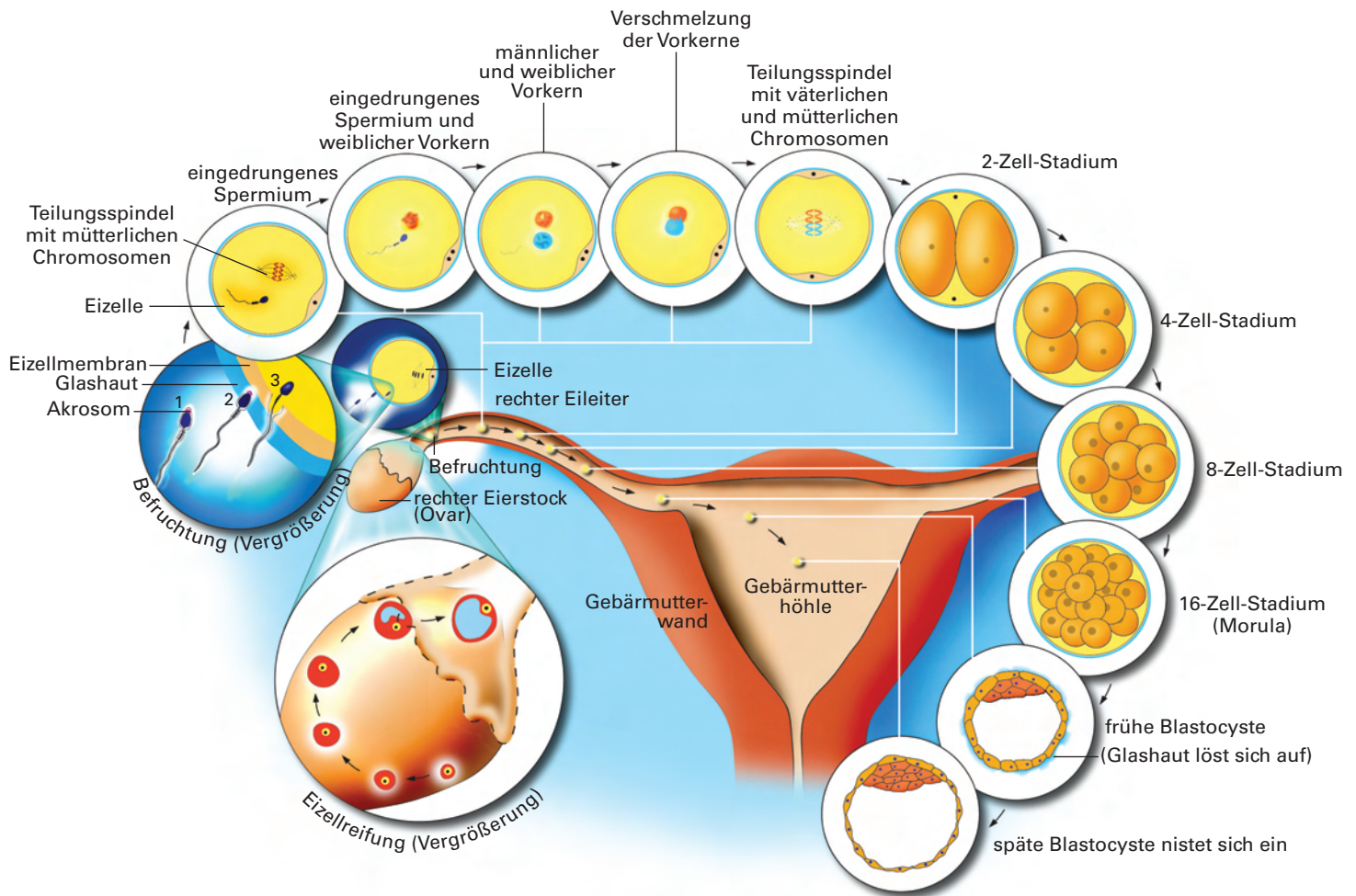


LINKS: PASCAL GOETHELUCK / SCIENCE PHOTO LIBRARY; RECHTS: ADRIAN ARBIB / CORBIS

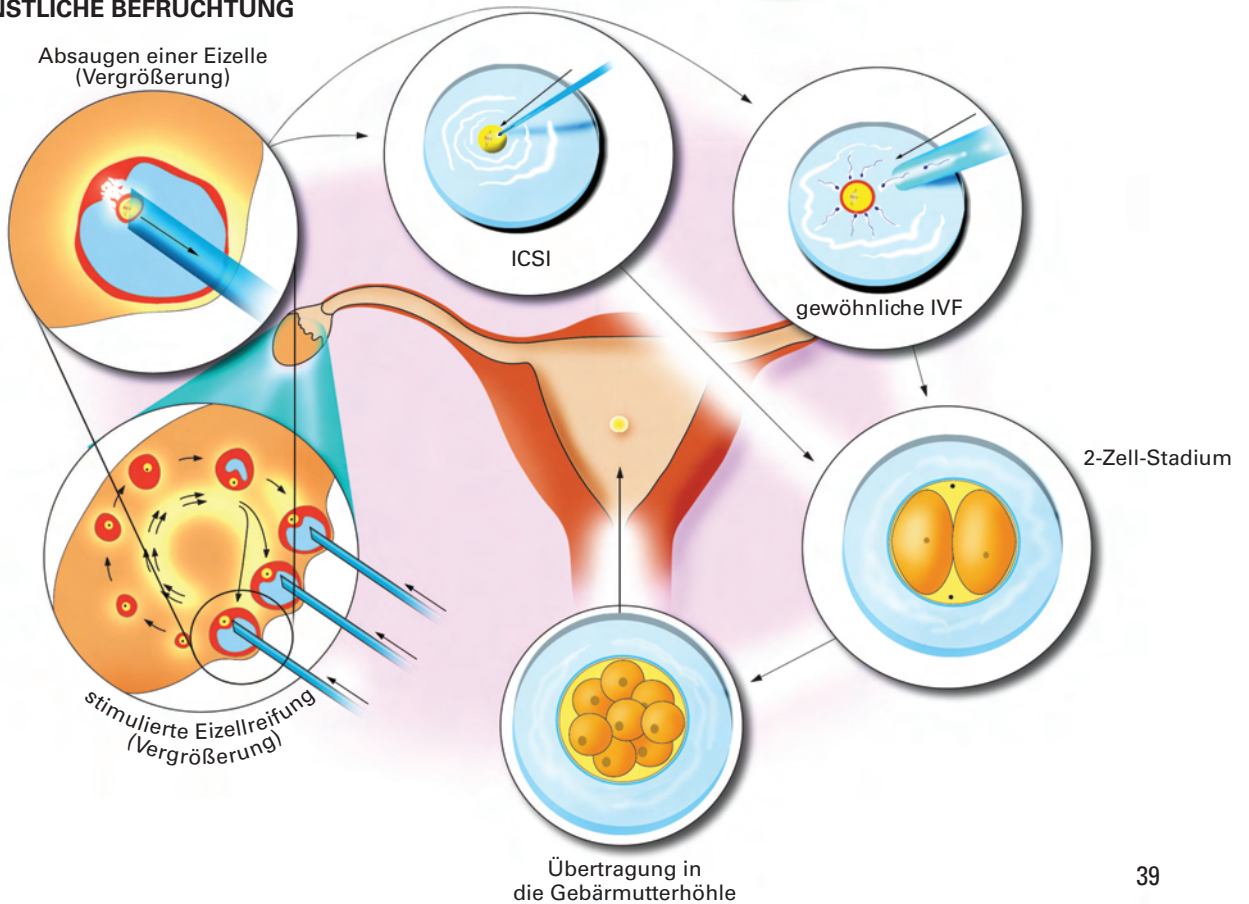
▲ Im Jahr 2003 wurde Louise Brown, das erste Retortenkind, 25 Jahre alt. Das rechte Bild zeigt sie vor fünf Jahren mit ihren Eltern, das obere mit dem Forscher Pierre Soupart. Er meinte damals, in gut zehn Jahren würden Kinder wie sie keine Schlagzeilen mehr machen.

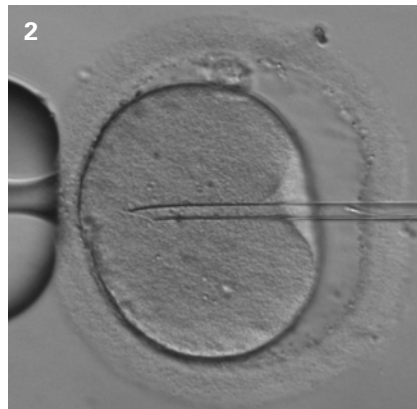


NATÜRLICHE BEFRUCHTUNG



KÜNSTLICHE BEFRUCHTUNG





Während der intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) hält eine Saugpipette (jeweils links im Bild) die Eizelle fest. Durch eine feine Kanüle wird ein einzelnes Spermium eingespritzt. Oben über der Eizelle ist das erste Polkörperchen zu sehen, das bei der Halbierung ihres Chromosomensatzes entsteht.

► rung ermöglichen spezielle Polarisationsmikroskope, die den Spindelapparat sichtbar machen.

Die erwähnten Fehlbildungen traten jedoch nicht nur nach Spermieninjektionen auf, sondern auch nach einfacher in-vitro-Fertilisation. Deshalb gilt es, die Vorgänge bei jedweder künstlichen Befruchtung genauer zu erfassen.

Die Bedingungen im Glasgefäß, die in vielem von den natürlichen Verhältnissen abweichen, könnten ebenfalls für beobachtete Defekte verantwortlich sein. Viele Hinweise hierzu kommen von Veterinärmedizinerinnen, die solche Unterschiede an Tieren erforschen. Während die befruchtete Eizelle durch den Eileiter in die Gebärmutter wandert, empfängt sie vielfältige Hilfen und Signale. So geben Zellen, welche die Innenwand der Eileiter auskleiden, Zucker-Protein-Mo-

leküle ab. Die Glykoproteine vergrößern die Haftung der embryonalen Zellen untereinander und machen aus einem lockeren Zellverband einen verdichteten Klumpen. Dieser Prozess, Kompaktion genannt, ist ein äußerst wichtiger Schritt in der Embryonalentwicklung. Offenbar entgiften die Eileiterzellen auch die Umgebung und schützen vor schädlichen Sauerstoffradikalen. Versuche, derartige Hilfsdienste bei menschlichen Embryonen etwa von Affen- oder Rinderzellen übernehmen zu lassen, hatten keinen durchschlagenden Erfolg.

Für problematisch erachten die Veterinärmediziner inzwischen die Zugabe von Blutserum. Die darin enthaltenen Proteine, vor allem das Albumin, sollen eigentlich das Wachstum des Embryos unterstützen. Inhaltsstoffe von Seren bringen aber vermutlich das »Imprinting« durcheinander, jene Prägungen mancher Gene, die nicht in den Erbsequenzen festgeschrieben sind, sondern während der Embryonalentwicklung durch außerhalb des Genoms liegende Faktoren stattfinden. Durch genetische Prägung lassen sich bestimmte mütterliche Gene an- und dafür väterliche ausschalten – oder umgekehrt. Die so veränderbaren Gene bestimmen die Embryonalentwicklung und beeinflussen Wachstumsvorgänge.

Ein Syndrom, das bei künstlich gezeugten Tieren dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom ausgesprochen ähnelt, konnte auf eine Fehlschaltung von Genen zurückgeführt werden, die in den ersten

Tagen der Embryonalentwicklung eine solche Prägung erfahren. Wegen der engen Verbindung von unkontrolliertem Wachstum und Tumoren kämen derartige Prägungsdefekte auch als Ursache von Krebserkrankungen in Frage. Zudem werden auf falsches Imprinting nicht nur überschüssiges Wachstum und Übergewicht, sondern auch verzögertes Wachstum und Untergewicht zurückgeführt.

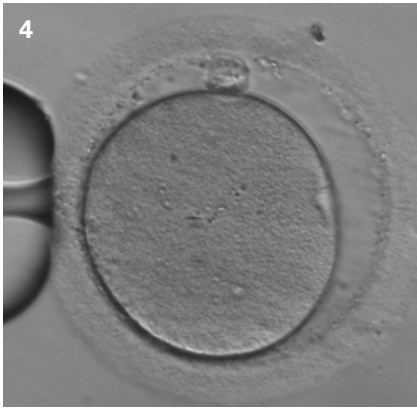
Genetische Fehlprägungen

Eine der in diesem Zusammenhang immer wieder angeführten Studien ist die von Laura Schieve von den Gesundheitszentren in Atlanta (US-Bundesstaat Georgia). Danach sind künstlich gezeugte Kinder 2,6-mal häufiger als natürlich gezeugte untergewichtig, haben ein Geburtsgewicht von unter 2500 Gramm – selbst wenn sie reif, also zum regulären Termin geboren sind. Einen allerersten Hinweis auf eine mögliche Ursache kommt aus einem deutschen Labor. Die Arbeitsgruppe um Annette Queißer-Luft der Universitätskinderklinik Mainz entdeckte bei untergewichtigen, mittels Spermieninjektion gezeugten Kindern einen Prägungsfehler auf Chromosom 11. Als Beweis für einen Zusammenhang darf dies zwar noch nicht gelten. Allerdings liegen auf dem betreffenden Chromosomenabschnitt wichtige wachstumssteuernde Gene. In dieser Region wurde gleichfalls der Prägungsdefekt beim Angelmann-Syndrom dingfest gemacht.

Auch das Einfrieren von Embryonen, beziehungsweise deren Vorstufen, kann Schäden verursachen. Die Überlebensrate nach dem Auftauen ist schlechter als die frischer Embryonen. Die Glashaut, die schützende Eihülle, kann beim Einfrieren einreißen. Damit sich im Innern der Eizelle keine tödlichen Eiskristalle bilden, werden zum Herabsetzen des Gefrierpunkts Frostschutzmittel – alkoholische



Manche defekten Spermien sind äußerlich erkennbar. Hier trägt eines einen doppelten Kopf. Doch viele genetische Schäden bleiben unter dem Mikroskop unerkannt.



UNIKLINIKUM BONNEN Z. GEBURTSHILFE, ABT. GYNÄKOLOG. ENDOKRINOLOGIE

Zellgifte – eingesetzt. Ob neue, ultraschnelle Gefrierverfahren langfristig weniger Schäden bewirken, ist noch nicht entschieden.

Embryonen dürfen in Deutschland nicht aufgehoben, demnach auch nicht eingefroren werden. Erlaubt ist nur, so viele heranzuzüchten, wie auch übertragen werden sollen. Bevor die Kerne von Ei- und Samenzelle verschmolzen sind, handelt es sich per Definition noch nicht um einen Embryo. Diese als Vorkernstadien bezeichneten »Noch-nicht-Embryonen« darf man auch in Deutschland einfrieren, um sie dann später zu verpflanzen, wenn Zeugungsversuche mit frischen Embryonen fehlgeschlagen sind. In deutschen Fertilitätskliniken lagern einige zehntausend Zellen im Vorkernstadium. Im Jahr 2000 erfolgten in Deutschland rund 9500 Embryotransfers nach Wiederauftauen zuvor eingefrorener Keime. Die Schwangerschaftsraten hiernach sind deutlich niedriger.

Die letztgenannten Aspekte werden erst seit neuestem als Risikofaktoren diskutiert. Längst bekannt sind jedoch die Gefahren durch die viel zahlreicheren Mehrlingsgeburten nach künstlicher Befruchtung. Der weibliche Organismus ist nicht darauf ausgerichtet, Mehrlinge auszutragen. Nach einer natürlichen Zeugung wachsen nur bei 1,19 Prozent der Schwangerschaften Zwillinge heran. Die Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung haben diese Rate auf das Zwanzigfache erhöht. Höhergradige Mehrlinge traten danach sogar mehrhundertfach öfter auf. Weltweit – auch in Deutschland – sind bis zu vierzig Prozent jener Neugeborenen, die mit medizinischer Hilfe gezeugt werden, Mehrlinge, meist Zwillinge.

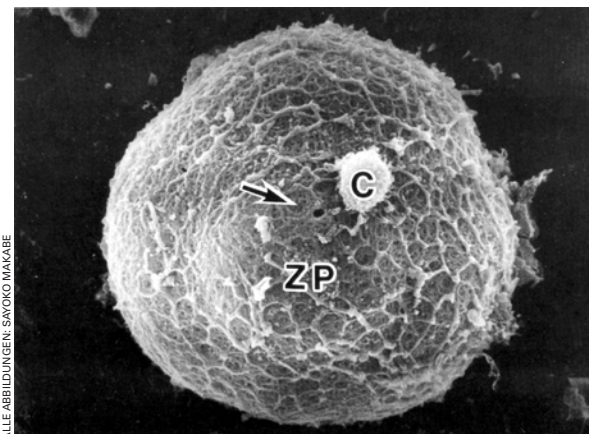
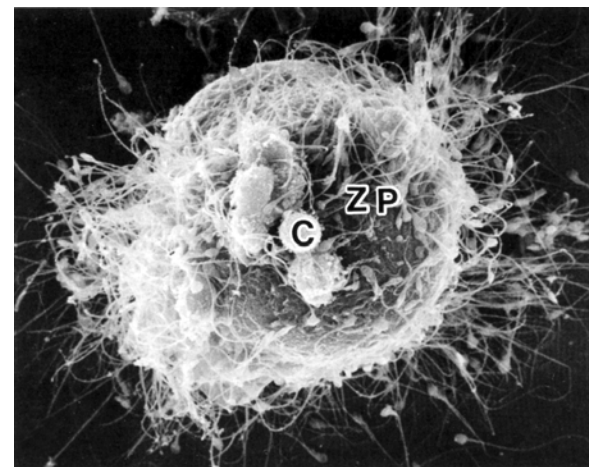
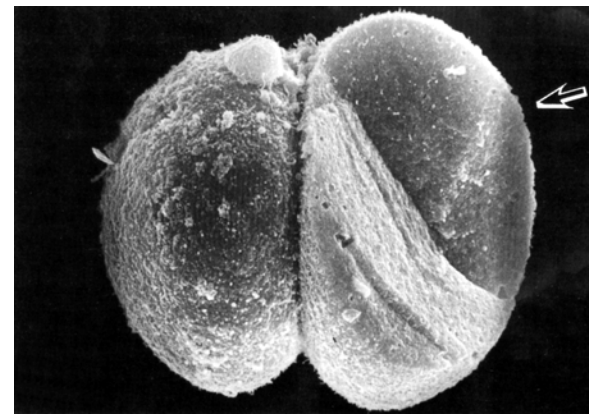
Die oft viel zu frühe Geburt dieser Kinder geht häufig mit Defekten einher, die eine Hypothek für das ganze Leben

darstellen. Eine in diesem Oktober veröffentlichte Bestandsaufnahme der Entwicklung von Kindern mit einem Geburtsgewicht unter tausend Gramm fasst Ergebnisse aus Kanada, den USA, den Niederlanden und Bayern zusammen. Mehr als die Hälfte dieser Kinder hatte erhebliche Schulprobleme. Im Einzelnen ließen sich bei ihnen vor allem mehr Aufmerksamkeitsdefizite erkennen. Auch schizoide Auffälligkeiten wie Halluzinationen und Tagträume sowie Schwierigkeiten im Umgang mit Gleichaltrigen traten mehr als sonst auf.

In einer Untersuchung aus den USA wies die Hälfte der extrem früh geborenen Kinder mindestens einen schweren neurologischen Defekt auf, wie eine Lähmung, Blindheit oder Taubheit. Drillinge leiden 47-mal häufiger an zerebralen Lähmungen als Kinder aus Einzelschwangerschaften. Einer schwedischen Untersuchung zufolge war das Risiko für spastische oder andere zerebral verursachte Lähmungen für Retortenkinder 2,8-mal höher als sonst, für die Mehrlinge sogar 3,7-mal so hoch. Unlängst haben Forscher aus Israel bei zu früh geborenen und in vitro gezeugten Kindern unverhältnismäßig häufig schwere Hirnblutungen gefunden. Sie vermuten, dass künstliche Befruchtung einen eigenen Risikofaktor für diese schwere Komplikation bei Frühgeborenen darstellen könnte.

Inzwischen ist unumstritten, dass der Großteil der gesundheitlichen Schäden bei Retortenkindern auf die Mehrlingschwangerschaften zurückgeht. In England erhoben sich bereits Stimmen, die Reproduktionskliniken an den immensen Krankheitskosten für diese Kinder zu beteiligen. Je mehr Embryonen man in den Mutterleib zurückverpflanzt, desto größer die Chance auf eine Schwangerschaft. Dieses eherne Gesetz der Reproduktionsmedizin hat vor allem in den USA lange Zeit dazu verführt, oft weit mehr als drei Embryonen zu übertragen. Seit Mediziner erkannten, wie viele Komplikationen bereits Drillings drohen, wurden die »überzähligen« Embryonen abgetötet. Dieser so genannte Fetoizid – in den USA eine durchaus übliche Maßnahme zur Reduktion von Mehrlingen – birgt jedoch Gefahren für die verbleibenden Feten. Je nach Anzahl der getöteten Kinder endet danach jede zwölfte bis sechste Schwangerschaft. Inzwischen weiß man längst, dass die Schwangerschaftsraten bei sehr vielen eingesetzten Embryonen

Elektronenmikroskopische Aufnahmen menschlicher Embryonen im Zwei-, Drei- und Vierzellstadium nach künstlicher Befruchtung. Die Glashaut (ZP) ist beim oberen Bild entfernt. Auf der linken Zelle sitzt oben ein Polkörperchen. Der Pfeil weist auf einen frei liegenden Teil der Zelle. Der Embryo im mittleren Bild ist noch von Spermien, einigen Hilfszellen (C) und der Glashaut umgeben. Im unteren Bild scheint die Einstichstelle von der Spermieninjektion durch die Glashaut noch erkennbar (Pfeil). Sie schließt sich später.



ALLE ABBILDUNGEN: SAYOKO MAKABE

INTERVIEW

»Die Mehrlinge sind das größte Problem«

Klaus Diedrich nimmt Stellung zur deutschen Reproduktionsmedizin und den Gefahren, die aus der künstlichen Befruchtung für das Kind erwachsen.

Spektrum der Wissenschaft: Neue Studien weisen darauf hin, dass künstlich gezeugte Kinder mehr Fehlbildungen haben als andere Kinder. Sind die Fortpflanzungsmediziner von diesen Befunden beunruhigt oder ist das falscher Alarm?

Prof. Dr. Klaus Diedrich: Grundsätzlich muss man solche Studien immer ernst nehmen. Ich möchte hier aber zwischen IVF und ICSI unterscheiden, also zwischen herkömmlicher In-vitro-Fertilisation und der Injektion von Spermien in Eizellen. Es gibt durchaus Studien, die eine etwas erhöhte Fehlbildungsrate nach IVF anzeigen. Doch das Deutsche IVF-Register, in dem alle künstlichen Befruchtungen hier zu Lande registriert werden, ergibt solche Hinweise nicht. Im Jahre 2001 zum Beispiel gab es 75 000 IVF-Behandlungen in Deutschland; die Schwangerschaftsrate lag bei 25 Prozent, die Fehlbildungsrate bei den geborenen Kindern betrug 2,4 Prozent. Das ist vergleichbar mit normalen Schwangerschaften, wo die Fehlbildungsrate zwischen zwei und fünf Prozent liegt – abhängig vom Alter der Frau.

Spektrum: Und gibt es auch Zahlen zu ICSI?

Diedrich: Die Fehlbildungsrate bei der ICSI liegt, ausgehend vom Deutschen IVF-Register, etwa bei 3,4 Prozent. In diesem Zusammenhang muss ich auch die deutsche ICSI-Studie erwähnen, die unlängst erschien. Hier wurden 3000 Kinder, die

Wenn Fehlbildungen mit größerer Wahrscheinlichkeit zu erwarten sind, dann raten wir von einer IVF-Behandlung ab.

nach ICSI geboren wurden, mit 8000 normal gezeugten Kindern verglichen. In dieser Studie betrug die Fehlbildungsrate bei den ICSI-Kindern 8,3 Prozent, bei den Kindern aus dem »Normalkollektiv« hingegen 6,8 Prozent. Die Fehlbildungsrate scheint bei der ICSI also tatsächlich etwas erhöht zu sein. Auch ausländische Studien deuten darauf hin.

Spektrum: Welche Konsequenzen ziehen Sie daraus?

Diedrich: Wir weisen die betroffenen Paare auf diese Ergebnisse hin. Um es noch einmal etwas genauer zu quantifizieren: Bei einer normalen Schwangerschaft hat etwa jedes 15. Kind eine Fehlbildung, nach ICSI ist es etwa jedes 13. Kind.

Spektrum: Sind diese Zahlen schon von den Mehrlingsschwangerschaften bereinigt? Letztere treten bei künstlichen Befruchtungen überdurchschnittlich oft auf, und die Mehrlinge werden in der Regel zu früh, also unreif, geboren.

Diedrich: Diese Zahlen sind nicht von den Mehrlingsschwangerschaften bereinigt. Das ist auch nicht erforderlich: Die Ergebnisse bleiben gleich, wenn man die Mehrlingsschwangerschaften herausrechnet. Wir konnten in der deutschen ICSI-Studie fest-



KLAUS DIEDRICH

Professor Dr. Klaus Diedrich ist Direktor der Universitäts-Frauenklinik in Lübeck und Präsident der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Er beschäftigt sich seit Jahren mit den Risiken der künstlichen Befruchtung.

stellen, dass Mehrlinge kein höheres Fehlbildungsrisiko haben. Natürlich ist bei ihnen die Frühgeburtsgefahr erhöht, aber das darf man nicht in Verbindung mit Fehlbildungen bringen. Übrigens halte ich die Frühgeburten für das entscheidende Problem der Reproduktionsmedizin.

Spektrum: Die Chancen einer Schwangerschaft nach einem Embryotransfer sind relativ klein. Um sie zu erhöhen, werden mehrere Embryonen eingepflanzt, wodurch das Mehrlingsrisiko zunimmt. Welche Hindernisse bestehen in Deutschland, nur einen einzigen ausgewählten Embryo zu übertragen?

Diedrich: Nach dem deutschen Embryonenschutzgesetz dürfen wir bis zu drei Eizellen befruchten; jede befruchtete Eizelle, also jeder Embryo, muss dann auch in demselben Zyklus an die Mutter zurückgegeben werden. Wir dürfen keinen Embryo auswählen; jeder Embryo muss – egal wie er unter dem Mikroskop aussieht – transferiert werden.

Spektrum: Wären Sie glücklicher damit, wenn Sie einen Embryo auswählen dürften?

Diedrich: Ja. Studien aus Belgien, Finnland und Schweden haben gezeigt, dass die Einpflanzungschance eines ausgewählten Embryos, der sich morphologisch gut entwickelt hat, bei 35 bis 40 Prozent liegt. Das heißt, man kann mit einem einzigen ausgewählten Embryo teilweise bessere Schwangerschaftsraten erzielen als mit drei nicht ausgewählten. Gleichzeitig würde das Mehrlingsrisiko vermindert.

Spektrum: Was würde in einem solchen Fall aus den anderen, nicht ausgewählten Embryonen?

Diedrich: Man könnte sie einfrieren und später, wenn die Patientin nicht schwanger wird oder ein zweites Kind haben will, wieder einpflanzen. Doch wenn sie die Embryonen nicht haben will? Dann muss es akzeptabel sein, den Embryo aufzutauen und absterben zu lassen. Das ergibt natürlich sofort Konflikte mit dem Embryonenschutzgesetz. Deshalb meine ich, dass man über eine Änderung dieses Gesetzes nachdenken sollte, wenn man – im Sinne der Patientin – die Schwangerschaftsrate verbessern und das Mehrlingsrisiko vermindern will.

Spektrum: Lassen sich Eltern vor einer künftigen Befruchtung auf genetische Schäden untersuchen? Ist speziell bei der ICSI das Risiko nicht sehr hoch, dass deformierte und genetisch abnorme Spermien des Mannes zur Befruchtung kommen, wodurch genetische Schäden an die Kinder weitergegeben werden?

Diedrich: Von der Bundesärztekammer wird empfohlen, vor einer ICSI-Behandlung eine Chromosomen-Untersuchung bei beiden Partnern durchzuführen. An unserer Universitätsklinik handhaben wir das auch so. Wir wissen, dass der Grund für eine eingeschränkte Samenqualität beim Mann häufig Chromosomen-Abnormalitäten sind. Bei einer eingeschränkten Samenqualität ist daher auch mit einer erhöhten chromosomalen Fehlbildung bei den Kindern zu rechnen. Darüber müssen wir die Paare natürlich aufklären. Letztlich muss dann das Paar entscheiden, ob es dieses Risiko eingehen will.

Spektrum: Wie sieht es allgemein bei der Befruchtung »im Reagenzglas« aus – werden Paare in Deutschland vor einer solchen Behandlung standardmäßig auf genetische Anomalien untersucht?

Diedrich: Hier gibt es sicher Unterschiede zwischen niedergelassenen Reproduktionsmedizinern und den Universitätskliniken. Natürlich kosten solche Tests viel Geld, und es ist davon auszugehen, dass sie nicht überall mit derselben Sorgfalt durchgeführt werden. An unserem Klinikum wird das bei allen Paaren gemacht. Für ganz Deutschland gibt es allerdings keine klaren Zahlen, wie oft Paare vor einer künstlichen Befruchtung möglicherweise nicht untersucht werden.

Spektrum: Einiges deutet darauf hin, dass durch die Manipulationen, die während der ICSI notwendig sind, zusätzliche Schäden erzeugt werden – etwa am Spindelapparat der Eizelle. Auch ein schädlicher Einfluss der Kulturmedien wird diskutiert.

Diedrich: Grundsätzlich wird das Spermium dort injiziert, wo die Spindel nicht sitzt. Ich kann mir jedoch durchaus vorstellen, dass es manchmal zu Injektionen von Samenzellen in dem Bereich kommt, wo die Spindel lokalisiert ist – besonders bei wenig erfahrenen Kollegen. Daraus könnten sich möglicherweise

Irritationen ergeben. Dass dies aber der Grund für die gering erhöhte Fehlbildungsrate bei der ICSI ist, lässt sich sicherlich schwer nachweisen.

Was die Kulturmedien betrifft, so bemühen wir uns, die Verhältnisse während der künstlichen Befruchtung den natürlichen Verhältnissen im Eileiter so gut wie möglich anzupassen. Viele Einflüsse kennen wir jedoch noch nicht. Daher sollte man den Embryo nur so kurz wie möglich außerhalb des Mutterleibs in Kultur halten und ihn so schnell wie möglich in den Uterus zurücksetzen. In Kultur wird der Embryo Einflüssen ausgesetzt, von denen wir zum Teil nicht wissen, wie negativ sie sind. Daher bin ich auch kein Freund von Langzeitkulturen, sprich dem Blastocystentransfer, bei dem Embryonen bis zu fünf Tage außerhalb des Mutterleibs kultiviert und erst dann eingepflanzt werden.

Spektrum: Mittlerweile gibt es pro Jahr mehrere zehntausend künstliche Befruchtungen allein in Deutschland. Hätte man die In-vitro-Methoden erst an kleinen Kohorten testen und erst danach auf größere Patientenzahlen übergehen sollen? War es falsch, diese Methoden gleich so zahlreich einzusetzen?

Diedrich: Bezüglich der IVF würde ich rückblickend sagen, dass dies nicht erforderlich war. Bei der ICSI dagegen wäre es sicherlich sinnvoll gewesen, erst kleine, kontrollierte Studien durchzuführen, um die Patienten besser darüber zu informieren, worauf sie sich einlassen. Ich halte es für einen Nachteil, dass dies nicht geschehen ist. Glücklicherweise hat sich bei der ICSI nichts Dramatisches gezeigt, aber immerhin müssen wir heute sagen, die Fehlbildungsrate ist gering erhöht – wahrscheinlich weniger der Methode wegen, sondern mehr auf Grund der Hintergrundrisiken, die die Paare mitbringen. So ist zum Beispiel das Alter der ICSI-Mütter im Durchschnitt höher, verglichen mit einem Normalkollektiv.

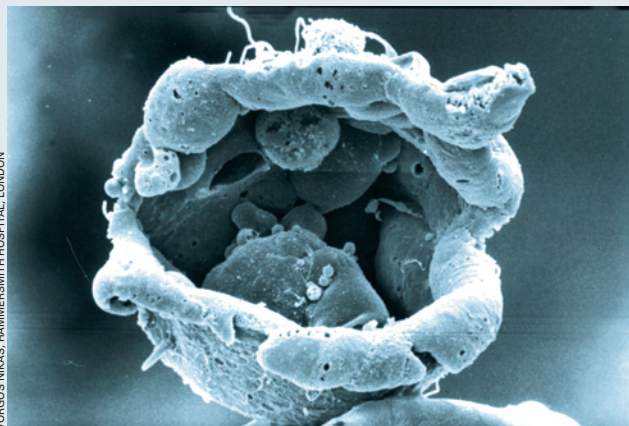
Spektrum: Wie wird die nachgeburtliche Entwicklung der in vitro gezeugten Kinder erfasst? Gibt es dazu Langzeitstudien, möglicherweise auch staatenübergreifend?

Diedrich: Im Rahmen der deutschen ICSI-Studie werden die Kinder zwei, vier und sieben Jahre nach der Geburt untersucht. Auch in anderen Ländern gibt es Studien, die diesen Aspekt prüfen; dabei handelt es sich zumeist um Initiativen, die auf nationaler Ebene von medizinischen Zentren ausgehen. Staatenübergreifende Bemühungen gibt es derzeit nicht, sie wären aber sicher zu überlegen. Allgemein liegen natürlich noch keine umfassenden Langzeitbeobachtungen vor, das erste ICSI-Kind ist ja erst zehn Jahre alt.

Spektrum: Viele Paare wünschen auch dann eine künstliche Befruchtung, wenn die Risiken für das Kind hoch sind. Raten Sie den Paaren manchmal davon ab?

Diedrich: Wenn wir sehen, dass eine schwere Erbkrankheit vorliegt und Fehlbildungen des Kindes mit größerer Wahrscheinlichkeit zu erwarten sind, dann raten wir durchaus von einer Behandlung ab. In solchen Fällen bin ich auch nicht bereit, die Behandlung durchzuführen. Der Anteil der Paare, bei denen wir so entscheiden, liegt jedoch unter fünf Prozent.

Das Interview führte **Frank Schubert**, promovierter Biophysiker und Wissenschaftsjournalist in Berlin.



VORGOS NIKAS, HAMMERSMITH HOSPITAL, LONDON

Der Embryo entsteht aus inneren Zellen der Blastocyste, des Keimbläschens. Hier ist es geöffnet. In diesem Entwicklungsstadium nistet sich der Embryo in die Wand der Gebärmutter ein.



▲ Damit keine Mehrlinge entstehen, würden auch hier zu Lande Mediziner gern nur einen Embryo einpflanzen.

▷ gar nicht unbedingt besser sind. Es kommt vielmehr darauf an, wenige Embryonen guter Qualität zu verwenden.

Die Risiken einer Zeugung außerhalb des Mutterleibs für die Kinder drangen bisher wenig an die Öffentlichkeit. Schließlich verhalf die moderne Reproduktionsmedizin weltweit schon einigen hunderttausend Paaren zu Wunschkindern. Jetzt aber werden Stimmen von Fachleuten laut, die wesentlich mehr Zurückhaltung beim Einsatz der künstlichen Befruchtungsmethoden fordern.

Gerald Schatten, einer der weltweit renommiertesten Reproduktionsmediziner von der Universität Pittsburgh (US-Bundesstaat Pennsylvania) rief anlässlich des 25-jährigen Jubiläums der In-vitro-Befruchtung beim Menschen zu einem ARTsilomar auf. Mit dem Wort spielte er sowohl auf die künstliche Zeugung (*assisted reproductive technologies*) an als auch auf die Konferenz in Asilomar in Monterey (Kalifornien), auf der Gentechniker 1975 beschlossen, nicht alles Machbare umzusetzen.

Sein ebenso namhafter Kollege Robert Winston vom Hammersmith Hospital in London warnt davor, die beunruhigenden Befunde jüngster Studien als bloße statistische Spitzfindigkeiten abzutun, und sieht »dunkle Wolken« aufziehen. Die Warnungen gelten nicht zuletzt Experimenten, deren Sicherheit noch kaum überprüft ist. So brandmarkten Forscher als Abenteuerium, unreife Spermien zur Befruchtung zu verwenden. Als ebenso fragwürdig gelten Versuche, Eizellen älterer Frauen mittels Plasma aus Eizellen junger Frauen zu verjüngen, um die

Chancen für eine Schwangerschaft zu erhöhen. Als in den USA daraufhin Kinder mit genetischen Defekten zur Welt kamen, erteilte die amerikanische Gesundheitsbehörde strengere Auflagen.

Die Epidemiologin Jennifer Kurinczuk von der Universität Leicester (England) forderte dazu auf, »unliebsame Befunde nicht länger unter den Teppich zu kehren«. Ihr liegt vor allem an einer umfassenden Aufklärung der Paare, damit diese ihre Entscheidung in Kenntnis möglicher Risiken treffen. Der unbedingte Wunsch nach einem Kind macht die Aufklärung jedoch nicht gerade leicht. Die Paare neigen dazu, sogar erhebliche Risiken in Kauf zu nehmen. Anja Pinborg von der Universität Kopenhagen fand in einer Umfrage, dass selbst betroffene Mütter von einer zweiten Mehrlingsschwangerschaft nur dann absehen, wenn die bereits geborenen Kinder schwerste Schäden haben. Nach einer Umfrage in den Niederlanden bestand jedes zweite Paar auf einer künstlichen Befruchtung, obwohl beim Mann Chromosomenanomalien festgestellt worden waren, die sich mit einiger Wahrscheinlichkeit weitervererben konnten. Einige der Paare, die auf natürliche Weise keine Kinder zu zeugen vermochten, bevorzugten sogar von vornherein Mehrlinge.

Plädoyer für mehr Zurückhaltung und gründlichere Begleitstudien

Die vielen Mehrlingsschwangerschaften bezeichnen nicht nur Kinderärzte inzwischen als eines der größten medizinischen Desaster unserer Zeit. In Deutschland warnte Henning Beier, Direktor des Instituts für Anatomie und Reproduktionsbiologie in Aachen, bereits 1997 davor, sich nicht dazu verleiten zu lassen, »die immensen gesundheitlichen Risiken und sozialen Probleme bei Mehrlingsgeburten dem alleinigen Ziel eines hohen Schwangerschaftserfolgs nach assistierter Reproduktion unterzuordnen«. Seinem Gutachten war unter anderem zu verdanken, dass in Deutschland die Richtlinie eingeführt wurde, Frauen unter 35 Jahren statt üblicherweise drei nur noch zwei Embryonen zu übertragen.

Raymond Lambert von der Université Laval in Quebec (Kanada) warf seinen Kollegen aus der Reproduktionsmedizin kürzlich vor, unverantwortlich gehandelt zu haben, als sie diese Schwangerschaften in so großer Zahl begünstigten. Der Transfer mehrerer Embryonen hätte nie-

mals übliche klinische Praxis werden dürfen. Wie tief die Reproduktionsmediziner in dieser Frage zerstritten sind, zeigt sich an der Antwort von Norbert Gleicher vom Center for Human Reproduction in Chicago. Er weist den Vorwurf zurück und beharrt darauf, allein den Eltern sei das Recht der Entscheidung vorbehalten.

Art und Ausmaß der Debatte um die Sicherheitsrisiken zeugen von der Unsicherheit sämtlicher Beteiligten. Denn bei aller Stichhaltigkeit der Beweisführung darf nicht übersehen werden, dass außer den In-vitro-Maßnahmen selbst auch andere Ursachen in Frage kommen. In einer Analyse der Gesundheitsrisiken von Retortenkindern erläutert Robert Edwards, einer der »Väter« von Louise Brown, dass einen erheblichen Teil hierzu ungünstige Bedingungen im Mutterleib beitragen könnten. Lambert wertet neuerdings sogar die Unfruchtbarkeit der Frauen als Hauptrisikofaktor.

Umso dringlicher ist eine intensive Erforschung dieser Fragen. Alastair Sutcliffe vom Center for Community Child Health in London war einer der ersten Pädiater, der nach möglichen Schäden bei in vitro gezeugten Kindern fahndete. Er verlangte bereits im letzten Jahr im »British Medical Journal«, endlich aussagekräftige Studien durchzuführen, welche die Frage nach gesundheitlichen Risiken verlässlich beantworten könnten. Den künstlich gezeugten Kindern, so meint er, würde nur schwer zu vermitteln sein, dass man sie womöglich einem erhöhten Risiko ausgesetzt habe – vor allem wenn diese Kinder erkennen müssten, dass Sicherheit nicht das oberste Gebot für jene war, die ihre Eltern bei der Zeugung unterstützt haben. <



Martina Lenzen-Schulte ist promovierte Medizinerin und Wissenschaftsjournalistin.

Das Recht der Fortpflanzung im 21. Jahrhundert in: Zeitschrift Reproduktionsmedizin, Bd. 18, Heft 4, August 2002.

IVF-Children: The First Generation. Von Alastair Sutcliffe (Hg.). Parthenon, New York 2002.

Review – The Science of Art. Von Richard M. Schultz und Carmen J. Williams in: Science, Bd. 296, 21. Juni 2002, S. 2188.

Seeds of Doubt. Von Kendall Powell in: Nature, Bd. 422, 17. April 2003, S. 656.

Weblinks zum Thema finden Sie bei www.spektrum.de unter »Inhaltsverzeichnis«.