

Diplomarbeit

**NEONATALES OUTCOME IN DER  
REPRODUKTIONSMEDIZIN**

eingereicht von

**Valerie Steiner**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe**

unter der Anleitung von

**Dr. med. univ. Hochstätter Rüdiger, MSc**

**Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. Dr.in scient.med. Martina Kollmann, MSc**

Graz, 12.04.2022

### **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 12.04.2022*

*Steiner Valerie eh*

## Danksagungen

Der allergrößte Dank gilt vor allem meinen Eltern Peter und Anita, die mir nicht nur dieses Studium ermöglicht haben, sondern mich auf meinem gesamten Lebensweg stets bedingungslos unterstützt haben. Ohne euch wäre diese Arbeit niemals zustande gekommen.

Meiner Familie und meinem Freund danke ich, dass ihr mir die lange Zeit des Schreibens „versüßt“ habt.

Besonderer Dank gilt außerdem meinem Betreuer Dr. med. univ. Hochstätter Rüdiger für die angenehme und unkomplizierte Betreuung. Danke für die vielen Ratschläge und die geduldige Zusammenarbeit!

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	iii
Abkürzungsverzeichnis .....	v
Abbildungsverzeichnis .....	x
Tabellenverzeichnis .....	xi
Zusammenfassung .....	1
Abstract .....	2
Einleitung - Was ist Infertilität?.....	3
<b>1 Ovarielle Stimulation .....</b>	<b>6</b>
1.1 STIMULATIONSMEDIKAMENTE.....	7
<b>2 Spermengewinnung .....</b>	<b>10</b>
2.1 AUFBEREITUNG DES SAMENS .....	12
<b>3 Intrauterine Insemination.....</b>	<b>13</b>
<b>4 Assistierte Reproduktionstechniken .....</b>	<b>15</b>
<b>5 In-Vitro-Fertilisation.....</b>	<b>15</b>
5.1 FORMEN DER OVARIELLEN STIMULATION BEI IVF .....	17
5.2 POLYFOLLIKULÄRE STIMULATION UND GNRH-ANALOGA.....	18
5.3 FOLLIKELPUNKTION.....	22
5.4 BEURTEILUNG DER EIZELLE .....	23
5.5 BEFRUCHTUNG .....	24
<b>6 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion.....</b>	<b>24</b>
6.1 ABLAUF DER ICSI .....	25
<b>7 Assisted Hatching .....</b>	<b>26</b>
<b>8 Embryonentransfer.....</b>	<b>27</b>
<b>9 Kryokonservierung.....</b>	<b>29</b>
9.1 „FROZEN“ EMBRYOTRANSFER.....	30
<b>Material und Methoden .....</b>	<b>32</b>
<b>Neonatales Outcome nach ART - Ergebnisse.....</b>	<b>34</b>
<b>1 Perinatale Mortalität .....</b>	<b>34</b>
<b>2 Frühgeburten .....</b>	<b>36</b>
<b>3 Geburtsgewicht.....</b>	<b>41</b>
<b>4 Angeborene Fehlbildungen .....</b>	<b>47</b>
4.1 FEHLBILDUNGSRISIKO NACH ART.....	47
4.2 IVF VS. ICSI.....	53
4.3 INFERTILITÄT VS. ART .....	56
4.4 KARDIOVASKULÄRE FEHLBILDUNGEN.....	57
4.5 FEHLBILDUNGSRISIKO NACH DEN VERSCHIEDENEN ARTEN DES EMBRYONENTRANSFERS .....	59
<b>5 Imprinting-Störungen .....</b>	<b>60</b>
<b>Diskussion .....</b>	<b>67</b>
<b>Conclusio .....</b>	<b>82</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>83</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AFC	Antrale Follikelanzahl
AH	Assisted Hatching
AMH	Anti-Müller-Hormon
aOR	Angepasste Odds Ratio
aRR	Angepasstes relatives Risiko
ART	Assistierte Reproduktionstechnik
AS	Angelman-Syndrom
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
BWS	Beckwith-Wiedeman-Syndrom
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CI	Konfidenzintervall
DNA	deoxyribonucleic acid
eFET	elektiver "frozen" Embryotransfer
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
ET	Embryotransfer
EUROCAT	European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins
FET (=FER)	"Frozen" Embryotransfer
FG	Frühgeburt
FMedG	Fortpflanzungsmedizingesetz
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
g	Gramm
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
h	Stunde/n
HCG	Humanes Choriongonadotropin
ICMART	International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IUI	Intrauterine Insemination
IVF	In-Vitro-Fertilisation
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm pro Quadratmeter
LBW	low birth weight
LH	Luteinisierendes Hormon
LOD	laparoskopisches Ovar-Drilling

NC-IVF	Natural Cycle In-Vitro-Fertilisation
MESA	Mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration
OHSS	Ovarielles Hyperstimulationssyndrom
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
PESA	Perkutane epididymale Spermienaspiration
PTB	Preterm birth
PVP	Polyvinylpyrrolidon
PWS	Prader-Willi-Syndrom
SC	Spontane Konzeption
SD	Standartabweichung
sPTB	spontane Frühgeburt
SRS	Silver-Russell-Syndrom
sSET	selektiver Single-Embryo-Transfer
SSW	Schwangerschaftswoche
SUZI	Subzonale Insemination
TESE	Testikuläre Spermienextraktion
u.a.	unter anderem
VLBW	very low birth weight
VPTB	very preterm birth
VTS	vanishing twin syndrome
vs.	versus
WHO	World Health Organization

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Mikrochirurgische Epididymale Spermienaspiration (MESA).....	11
<b>Abbildung 2:</b> Perkutane epididymale Spermienaspiration (PESA) .....	11
<b>Abbildung 3:</b> Testikuläre Spermienextraktion (TESE) .....	12
<b>Abbildung 4:</b> Intrauterine Insemination .....	13
<b>Abbildung 5:</b> Ovarielle Stimulation bei IVF/ICSI .....	21
<b>Abbildung 6:</b> Sonographisch gesteuerte Follikelpunktion - transvaginal.....	23
<b>Abbildung 7:</b> Reife Eizelle nach durchgeführter Follikelpunktion mit umgebener Cumulusmatrix .....	23
<b>Abbildung 8:</b> Proportion von IVF vs. ICSI der „frischen“ ART-Behandlungen und „frozen“ Embryotransfer (in Europa von 1997 bis 2016).....	25
<b>Abbildung 9:</b> Intracytoplasmatische Spermieninjektion mit Spermium in der Injektionspipette .....	26
<b>Abbildung 10:</b> Embryonentransfer in die Gebärmutter .....	27
<b>Abbildung 11:</b> Verteilung von verschiedenen Herzfehlern mit und ohne durchgeführter ART .....	58
<b>Abbildung 12:</b> Genomisches Imprinting und Imprintingfehler .....	62
<b>Abbildung 13:</b> Epigenetik - Einfluss von Umweltfaktoren auf drei Generationen	63

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Kosten von ART-Behandlungen in Österreich .....	16
<b>Tabelle 2:</b> Empfehlung zur maximalen Anzahl zu transferierender Embryonen ..	28
<b>Tabelle 3:</b> Unterschied zwischen chromosomalen und non-chromosomalen kongenitalen Fehlbildungen nach ART vs. Spontaner Konzeption .....	50
<b>Tabelle 4:</b> Auflistung von verschiedenen Fehlbildungen nach IVF und ICSI .....	55
<b>Tabelle 5:</b> Übersicht über die besprochenen Studien – Auswirkung von ART auf kongenitale Fehlbildungen .....	73

## Zusammenfassung

Diese Literaturrecherche gibt einen Überblick über die verschiedenen Arten der assistierten Reproduktionstechniken und deren Auswirkungen auf den Fetus anhand der aktuellen Literatur. Das Ziel der Reproduktionsmedizin liegt darin, auf effiziente Weise für gesunden Nachwuchs zu sorgen und die heutigen Techniken gelten generell als sicher. Dennoch steht dem wachsenden Interesse an den assistierten Reproduktionstechniken die Besorgnis über mögliche negative Auswirkungen auf den Nachwuchs gegenüber.

In dieser Arbeit werden kindliche Parameter, einschließlich der perinatalen Mortalität, Frühgeburtlichkeit, zu niedriges und zu hohes Geburtsgewicht, Fehlbildungen und Imprinting-Störungen nach einer künstlichen Befruchtung analysiert. Dazu werden die unterschiedlichen Formen der assistierten Reproduktionstechniken nicht nur untereinander verglichen, sondern auch mit den kindlichen Parametern nach spontaner Empfängnis.

Die Ergebnisse zeigen, dass durch die Infertilität der Eltern per se ein großer Teil der negativen Auswirkungen auf den Nachwuchs erklärbar ist. Zusätzlich ist bekannt, dass eine gesteigerte Frühgeburtlichkeit und ein zu niedriges Geburtsgewicht aufgrund der gesteigerten Mehrlingsschwangerschaftsrate, durch die ovarielle Stimulation und den Transfer von mehreren Embryonen pro Zyklus, zustande kommen. Dennoch konnten einige Studien zeigen, dass auch die In-Vitro-Fertilisation und die intrazytoplasmatische Spermieninjektion einen Einfluss auf den Nachwuchs haben können. Am eindeutigsten zeigt sich das bei der Rate von angeborenen Fehlbildungen und Imprinting-Störungen, wie dem Beckwith-Wiedeman-Syndrom, welche trotz deren Seltenheit ein ernstzunehmendes gesundheitliches Problem darstellen und nach einer künstlichen Befruchtung häufiger auftreten.

## **Abstract**

This literature research provides an overview of the different types of assisted reproductive technologies and their impact on the fetus based on the current literature. The goal of reproductive medicine is to efficiently produce healthy offspring and today's techniques are generally considered safe. The growing interest in assisted reproductive technology is countered by concerns about possible negative effects on the offspring.

In this work, fetal parameters, including perinatal mortality, prematurity, low and high birth weight, birth defects and imprinting disorders after artificial fertilization are examined. For this purpose, the different forms of assisted reproduction techniques are not only recorded among themselves, but also with the child's parameters after spontaneous conception.

The results show that a large part of the negative effects on the offspring can be explained by the infertility of the parents per se. In addition, it is known that increased prematurity and low birth weight result from the increased multiple pregnancy rate due to ovarian stimulation and the transfer of multiple embryos per cycle. Nevertheless, some studies have been able to show that in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection can also have an impact on the offspring. This is most evident in the rate of congenital malformations and imprinting disorders, such as Beckwith-Wiedeman syndrome, which despite their rarity represent a serious health problem and occur significantly more often after artificial fertilization.

## Einleitung - Was ist Infertilität?

Zegers-Hochschild *et al.* liefern in ihrem Glossar von 2017 (1) unter der Führung von *ICMART* eine mögliche Internationale Definition für folgende Begriffe:

Infertilität: Die Infertilität ist eine Erkrankung, die dadurch charakterisiert ist, dass es nach 12 Monaten regulärem, ungeschützten Geschlechtsverkehr zu keiner Schwangerschaft gekommen ist, oder die Beeinträchtigung der Reproduktion als Individuum bzw. mit seinem Partner.

Subfertilität: Dieser Begriff wird häufig als Synonym mit dem Begriff der Infertilität verwendet.

- Weibliche Infertilität: Damit wird die Unfruchtbarkeit bezeichnet, die primär durch weibliche Faktoren ausgelöst wird. Zu den Faktoren zählen: Störungen der Ovulation(1) (bei 70-80% der anovulatorischen Infertilität ist das polyzystische Ovarialsyndrom ursächlich) (2); verminderte ovarielle Reserve; anatomische, endokrinologische, genetische, funktionelle oder immunologische Anomalien des reproduktiven Systems; chronische Krankheit; oder sexuelle Zustände, die mit dem Koitus nicht vereinbar sind (1).

Die Unfruchtbarkeit wird bezogen auf die Frau in zwei Gruppen unterteilt. Es gibt die *primäre* Form, bei der die Patientin noch nie schwanger war und dem gegenüber gestellt die *sekundäre* Form, bei welcher die Patientin bereits eine oder mehrere Schwangerschaften durchgemacht hat (3).

Der Kinderwunsch der „modernen Frau“ wird durch sozioökonomische Faktoren, wie dem Wunsch nach einer Ausbildung und Karriere, immer weiter ins höhere Alter gedrängt. Da allerdings die natürliche Fruchtbarkeit der Frau bereits mit Ende zwanzig abnimmt, ist das Erreichen einer Schwangerschaft mit fortgeschrittenem Alter oft eine Herausforderung, was gegebenenfalls die Verwendung von Kinderwunschbehandlungen notwendig macht (4).

- Männliche Infertilität: Damit wird die Unfruchtbarkeit bezeichnet, die primär durch männliche Faktoren ausgelöst wird. Zu den Faktoren zählen: abnorme Samenparameter oder Samenfunktion; anatomische, endokrinologische, genetische, funktionelle oder immunologische Anomalien des reproduktiven Systems; chronische Krankheit; oder

sexuelle Zustände, die mit der Unmöglichkeit der Platzierung von Samen in der Vagina einhergehen (1).

Bei der männlichen Infertilität kann man heute mit unterstützenden Maßnahmen entgegenwirken und häufig trotz Einschränkungen eine Konzeption erzielen. Dies ist durch Aufbereitung und Konzentration des Ejakulats mit anschließender Intrauterinen Insemination, oder durch unterschiedliche Arten einer bioptischen Spermengewinnung und anschließender ICSI möglich (5).

Genetische Ursachen (Chromosomenveränderungen und monogene Störungen) sind häufige Gründe für eine Infertilität (bei 10-20% der infertilen Männer und bei 5-10% der infertilen Frauen), deshalb sollte nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Unfruchtbarkeit eine Chromosomenanalyse beider Partner durchgeführt werden, um mögliche balancierte Chromosomenstörungen aufzudecken (6).

Sterilität: Mit diesem Begriff wird das permanente Stadium einer Infertilität definiert, also das Stadium einer kompletten Unfruchtbarkeit (1). Die meisten Paare sind jedoch nicht vollständig unfruchtbar, sondern nur eingeschränkt fruchtbar (7). Das zeigt, dass „*Sterilität*“ und „*Infertilität*“ nicht dieselbe Bedeutung haben, trotzdem werden diese Begriffe international häufig als Synonyme verwendet (5).

Fertilität: Der Unfruchtbarkeit steht der Begriff der „*Fertilität*“, der Fruchtbarkeit, gegenüber. Diese beschreibt die Fähigkeit ein Kind zu zeugen und kann daher auf den Mann, die Frau oder auf die jeweilige Paarbeziehung angewendet werden (7).

Infertilität betrifft ungefähr 8 bis 12% aller Paare im reproduktiven Alter weltweit (8). Bei der Population unter 60 Jahren wurde Infertilität bei Frauen weltweit sogar an die 5.Stelle der schwerwiegenden Einschränkungen laut WHO gesetzt (9). Ob die Ursache für den unerfüllten Kinderwunsch auf Seiten des Mannes, der Frau oder bei beiden zu finden ist, muss wenn möglich ergründet werden, um die passende Kinderwunschtherapie für das jeweilige Paar durchführen zu können (3).

In etwa 56% der infertilen Paare mit Kinderwunsch nehmen eine reproduktionsmedizinische Hilfe in Anspruch, obwohl diese Techniken eine diagnostische, therapeutische und multidisziplinäre Herausforderung darstellen (6, 10). Dabei gibt es ein breites Spektrum an Möglichkeiten. Der *Verkehr zum Optimum* stellt dabei das einfachste Mittel in der Fortpflanzungsmedizin dar. Mit Temperaturmessungen, Ultraschallkontrollen oder Hormonspiegelbestimmungen kann diese Maßnahme unter Umständen zu einer Schwangerschaft verhelfen (11). Die meisten Spontanschwangerschaften treten durch diesen zeitlich optimierten Geschlechtsverkehr in den ersten 6 Zyklen ein (12).

Die Möglichkeiten der Reproduktionsmedizin sind vielfältig und durch die Forschung ständig im Wandel. Einen Überblick über Möglichkeiten, wie die ovarielle Stimulation, die Intrauterine Insemination, sowie assistierte Techniken, wie die In-Vitro-Fertilisation und die intrazytoplasmatische Spermieninjektion, bieten nachfolgende Kapitel.

# 1 Ovarielle Stimulation

Die ovarielle Stimulation ist ein wichtiger erster Schritt bei vielen Fruchtbarkeits-Behandlungen (13). Es gibt diverse unterschiedliche Optionen für eine ovarielle Stimulation, aber alle inkludieren die Gabe von verschiedenen Medikamenten über Tage bis Wochen (13). Dabei ist der Begriff „Ovarielle Stimulation“ als Überbegriff für alle Formen von Eierstockstimulation zu sehen und folgt dem Wirkprinzip der direkten oder indirekten Erhöhung des FSH-Spiegels (14).

Die ovarielle Stimulation darf nur mit kritisch hinterfragter Indikation angewendet werden, denn mit der Entwicklung und Ovulation von multiplen Follikeln steigt im Vergleich zu unstimulierten Zyklen das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, wie dem ovariellen Hyperstimulationssyndrom (OHSS), an (15).

## Monofollikuläre Stimulation:

Die ovarielle Stimulation wird bei Follikelreifungsstörungen, Oligo-/Anovulationen oder bei Lutealphasendefekten angewendet, um den Eisprung zu unterstützen bzw. herbeizuführen (14). Dieser Prozess der induzierten (Mono)-Ovulation wird oft als „*Ovulationsinduktion*“ bezeichnet (14). Vor allem im Zuge eines PCOS oder einer zentralen Regulationsstörung mit anovulatorischen Zyklen ist die Ovulationsinduktion Therapie der Wahl (16). Aber auch im Zuge einer IVF oder ICSI kann die monofollikuläre Stimulation als eine Variante zur Anwendung kommen (17).

## Polyfollikuläre Stimulation:

Eine weitere Möglichkeit der ovariellen Stimulation ist es, eine Polyovulation zu induzieren, damit die Ovarien 5 bis 10 reife Follikel produzieren (13). Diese vermehrte pharmakologische Follikelentwicklung wird in der Reproduktionsmedizin für drei Funktionen eingesetzt:

- (i) um die Chancen auf eine Schwangerschaft pro Zyklus zu erhöhen
- (ii) in Kombination mit einer Inseminationsbehandlung
- (iii) bei den assistierten Reproduktionstechniken, damit bei der Follikelpunktion viele Oozyten gewonnen werden können (1).

Dabei kann zwischen den Begriffen der „*Kontrollierten ovariellen Stimulation*“ und der „*Milden ovariellen Stimulation*“ unterschieden werden. Bei der kontrollierten

ovariellen Stimulation wird zusätzlich der endogene LH-Spiegel supprimiert, mit dem Ziel möglichst viele Eizellen ( $\geq 8$ ) zu gewinnen. Im Gegensatz dazu ist das Ziel der milden Variante eine möglichst medikamentenarme Behandlung mit  $\leq 7$  gewonnenen Eizellen (14).

## **1.1 Stimulationsmedikamente**

### **1.1.1 Clomifen Citrat**

Clomifen Citrat gehört zu den selektiven Östrogenrezeptormodulatoren und wirkt am Hypothalamus über die Bindung an Steroidrezeptoren. Der Hypothalamus kann daraufhin das Niveau der Estrogene im Blut nicht mehr erfassen und schüttet vermehrt GnRH aus. Über die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse kommt es zu einer Steigerung von FSH und LH-Sekretion und dadurch zu einer Steigerung der folliculären Aktivität der Ovarien (18). Dieser Wirkmechanismus macht deutlich, dass Clomifen Citrat nur bei einer wirksamen Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse sinnvoll angewendet werden kann (14).

Der Wirkstoff ist günstig und leicht anzuwenden, weil er oral zur Verfügung steht und keiner aufwendigen Überwachung der ovariellen Reaktion bedarf. Da auch mögliche Nebenwirkungen selten auftreten, kommt Clomifen Citrat häufig zum Einsatz (14). Die Behandlung beginnt in der frühen Follikelphase und wird meist über 5 Tage fortgesetzt. Während der Behandlung sind die FSH und LH Spiegel erhöht, nach den 5 Tagen fallen diese Hormonspiegel wieder (19). In erfolgreichen Behandlungszyklen entstehen und reifen ein oder mehrere dominante Follikel, welche dann durch die Verabreichung von HCG künstlich zur Ovulation gebracht werden, wobei HCG dabei der Terminierung des Eisprungs dient (14, 18, 19).

#### Anwendungsgebiete:

Die ovarielle Stimulation mit Clomifen Citrat kombiniert mit einer nachfolgenden Intrauterinen Insemination wird in der Guideline der ASRM (15) bei der Behandlung von Infertilität unklarer Ursache empfohlen. Entweder als Alternative zur IVF oder als Vorstufe dieser (15).

Bei Frauen mit PCOS nimmt Clomifen Citrat, laut der internationalen Guideline für PCOS von 2018 (20), eine nachgestellte Rolle als Stimulationsmedikament ein.

Clomifen Citrat wird bei Frauen mit PCOS als Ovulationsinduktion dann empfohlen, wenn Letrozol nicht verfügbar ist. Letrozol führt im Vergleich mit Clomifen Citrat weniger häufig zu Mehrlingsschwangerschaften (20).

#### **1.1.1.1 Metformin**

Seit Jahren ist bekannt, dass die Verwendung von Metformin als Insulinsensitizer das Ansprechen auf eine Clomifen - Stimulation verbessert oder bereits initial zu einer Zyklusregulierung und Ovulationen führt. Hier sei angemerkt, dass dieser Effekt bei adipösen Patientinnen teilweise auch durch alleinige Lebensstilmodifikation und Gewichtsreduktion (um ca. 5-10%) erzielt werden kann (16).

In der internationalen Guideline für das Management von Frauen mit PCOS (20) aus dem Jahr 2018, wird Metformin zur Verbesserung der Ovulations-, Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate bei anovulatorischer Unfruchtbarkeit, ohne andere Ursachen von Infertilität, empfohlen. Wenn diese Frauen einen BMI von  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  aufweisen, sollte Clomifen Citrat zur Ovulationsinduktion bevorzugt werden. Sollte einer adipösen Frau mit PCOS bereits Metformin verabreicht worden sein, kann die zusätzliche Gabe von Clomifen Citrat die Ovulations-, Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate verbessern. Die Kombination dieser beiden Medikamente sollte außerdem bei Frauen mit PCOS und Clomifen - Resistenz erwogen werden(20). Diese Kombination kann die Zeit bis zum Auftreten einer Schwangerschaft verkürzen und die Rate an Schwangerschaften erhöhen (21).

#### **1.1.2 Letrozol**

Letrozol gehört zur Gruppe der Aromatasehemmer und ist in der Reproduktionsmedizin der am häufigsten verwendete Wirkstoff dieser Gruppe. Wie der Name der Gruppe bereits vermuten lässt, wird dadurch das Enzym Aromatase gehemmt, wodurch es zu einem Abfall des Serum-Estrogen-Levels kommt. Durch die Rückkoppelung kommt es anschließend zu einem Anstieg von FSH und LH und zur folliculären Entwicklung (15). Wie bei der Anwendung von Clomifen Citrat ist die Einnahme oral und eine intakte Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Hormonachse notwendig, um einen Effekt erzielen zu können (14).

### Anwendungsgebiete:

Einen hohen Stellenwert nimmt die Behandlung mit Letrozol bei der Fruchtbarkeitsbehandlung von Frauen mit PCOS ein. Erstmals werden in der neuen internationalen Leitlinie zum PCOS von 2018 (20) Letrozol als Firstline-Therapie der pharmazeutischen Ovulationsinduktion bei Frauen mit PCOS empfohlen, um die Ovulationsrate, die Lebendgeburtenrate und die Schwangerschaftsrate zu verbessern (20). Die Jahre zuvor nahm Clomifen Citrat die Rolle als 1.Wahl ein, wurde aber von Letrozol abgelöst, weil es keine antiöstrogene Wirkung am Endometrium ausweist und seine niedrigere Halbwertszeit (48 Stunden) einen besseren Effekt auf das Endometrium hat. Dadurch wird nicht nur die Rate an Schwangerschaften und Lebendgeburten nachweislich gesteigert, sondern auch die Dauer bis zu einer erfolgreichen Schwangerschaft bei Frauen mit PCOS gesenkt (2, 14, 21, 22).

### **1.1.3 Gonadotropine**

Seit den 1920er Jahren ist bekannt, dass es zwischen der Hypophyse und den Eierstöcken einen hormonellen Zusammenhang gibt. Heute wissen wir, dass die zwei Polypeptidhormone FSH und LH, welche auch als Gonadotropine bezeichnet werden, diesen Zusammenhang darstellen (15, 18). Mittlerweile gibt es zahlreiche Präparate am Markt, die als urinär gewonnene oder rekombinant hergestellte Gonadotropine bei der ovariellen Stimulation zum Einsatz kommen. Die Gabe dieser Präparate, welche ausschließlich subkutan erfolgt, soll den Follikelwachstum initiieren und bis zur Ovulation aufrechterhalten. Durch die transiente Erhöhung des Serum-FSH-Spiegels über einen Schwellenwert für einen ausreichend langen Zeitraum kommt es zur Ovulation eines oder mehrerer Follikel (18).

Die ovarielle Stimulation mit Gonadotropinen gilt als eine „stärkere“ Behandlungsmethode als die Stimulation mit Letrozol oder Clomifen (15). Die stärkere Wirkung führt oft zu einer höheren Rate polyfollikulärer Reifungen (außer bei limitierter Eierstock-Reserve) und macht dadurch engmaschigere Ultraschallkontrollen notwendig (15, 18). Das lässt eine gesteigerte Schwangerschaftsrate auf Kosten von Mehrlingsschwangerschaften nach Gonadotropin-Gabe vermuten (15). Aufgrund dessen muss der Behandlungszyklus mit Gonadotropinen gestoppt werden, wenn sich mehr als zwei reife Follikel präsentieren. Zusätzlich wird den

Paaren in einem solchen Fall geraten, auf ungeschützten Geschlechtsverkehr vorerst zu verzichten, weil das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft mit den damit einhergehenden Komplikationen zu groß wäre (18, 20).

Laut der Guideline der ASRM für „Unexplained Infertility“ aus dem Jahr 2020 (15) tritt vor allem bei der Kombination von oralen Ovulationsinduktions-Medikamenten mit einem Gonadotropin vor einer Intrauterinen Insemination die oben erwähnte Vermutung ein und das Auftreten von Mehrlingsschwangerschaften nimmt stark zu (15).

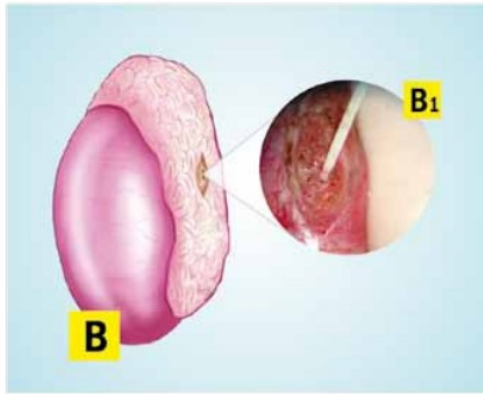
#### Anwendungsgebiete:

Einen hohen Stellenwert nimmt diese Medikamentengruppe bei der Fertilitätsbehandlung von Patientinnen mit PCOS ein. In den Empfehlungen der ASRM aus dem Jahr 2018 (20) können die Gonadotropine entweder als „first-line“ Therapie verwendet werden, wenn engmaschige Ultraschall-Kontrollen möglich sind oder als „second-line“ Therapie nach einer erfolglosen Ovulationsinduktion mit oralen Medikamenten (20).

## **2 Spermengewinnung**

Um Spermien für die Diagnostik und weitere Fortpflanzungsmaßnahmen heranziehen zu können, wird eine Ejakulatprobe abgegeben. Weiter können bei spezieller Indikation mit diversen Methoden, unter lokaler Betäubung oder Vollnarkose, Spermien direkt aus dem Nebenhoden aspiriert oder aus dem Hoden extrahiert werden. Dafür gibt es folgende Möglichkeiten:

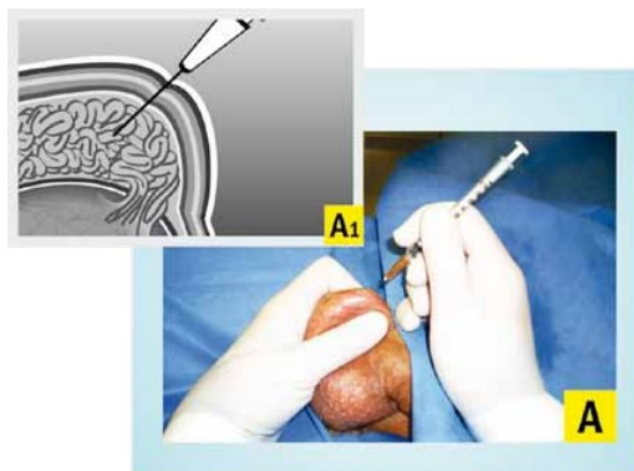
- *Mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration (MESA):*  
Durch die mikrochirurgische Aspiration aus dem Nebenhoden nach Freilegung des Samenleiters erhält man meist eine hohe Anzahl an Spermien, die jedoch oft in ihrer Motilität eingeschränkt sind. Wenn genug vitale Samenzellen gefunden werden, kann die gewonnene Probe aufbereitet und zur künstlichen Befruchtung herangezogen werden (23, 24).



**Abbildung 1:** Mikrocirurgische Epididymale Spermienaspiration (MESA)  
übernommen und bearbeitet aus Esteves et al. (25)

- **Perkutane epididymale Spermienaspiration (PESA):**

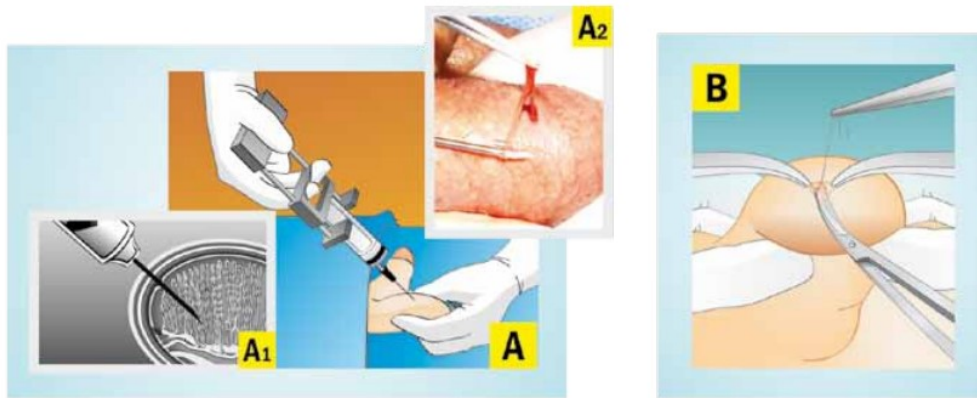
Bei der PESA werden direkt über die Haut Samenzellen aus dem Nebenhoden entnommen (24).



**Abbildung 2:** Perkutane epididymale Spermienaspiration (PESA)  
übernommen und bearbeitet aus Esteves et al. (25)

- **Testikuläre Spermienextraktion (TESE):**

Bei dieser Form der Samengewinnung wird ein Gewebstück aus dem Hoden entnommen und im Labor aufbereitet, um möglichst viele Spermatozoen aus den Samenkanälchen zu bekommen. Die dabei gewonnene Probe ist jedoch nur für die Anwendung einer ICSI, nicht jedoch einer IVF geeignet (23).



**Abbildung 3:** Testikuläre Spermienextraktion (TESE)  
übernommen und bearbeitet aus Esteves et al. (25)

## 2.1 Aufbereitung des Samens

Die gewonnene Probe wird zunächst zur Liquifizierung in einem separaten Inkubator bei 37°C gelagert und nach den WHO-Kriterien von 2021 (26) auf eine ausreichende Qualität untersucht. Nur wenn die Spermienanzahl, die Beweglichkeit und die Morphologie den Anforderungen der anschließenden künstlichen Befruchtungsmethode entsprechen, kann damit weitergearbeitet werden. Anschließend wird das Ejakulat aufbereitet, mit dem Ziel, eine Probe mit möglichst hoher Konzentration von motilen und morphologisch unauffälligen Spermien zu erhalten und deren DNA vor Schäden zu bewahren (5, 23, 26, 27). Die Art der Spermienaufbereitung wird durch die Beschaffenheit der Samenprobe und seinen Verwendungszweck in der Reproduktionsmedizin bestimmt (26).

### 2.1.1 Konventionelle Verfahren der Spermien Selektion

Die Spermien müssen vom umgebenden Seminalplasma getrennt und störende Bestandteile des Ejakulats (u.a. Leukozyten) daraus entfernt werden. Diese Selektion erreicht man mit Verfahren wie dem *Einfachen „Waschen“*, der *Glaswollfiltration*, der *Dichtegradientenzentrifugation* oder dem *Swim-up-Verfahren* (5, 23, 27).

Da bei diesen Verfahren die Probe zentrifugiert wird und es dadurch zu DNA-Strangbrüchen in den Spermien kommen könnte, kann als Alternative auf spezielle Spermien Selektionsverfahren zurückgegriffen werden (23).

### 2.1.2 Fortgeschrittene Spermien-Selektionsverfahren

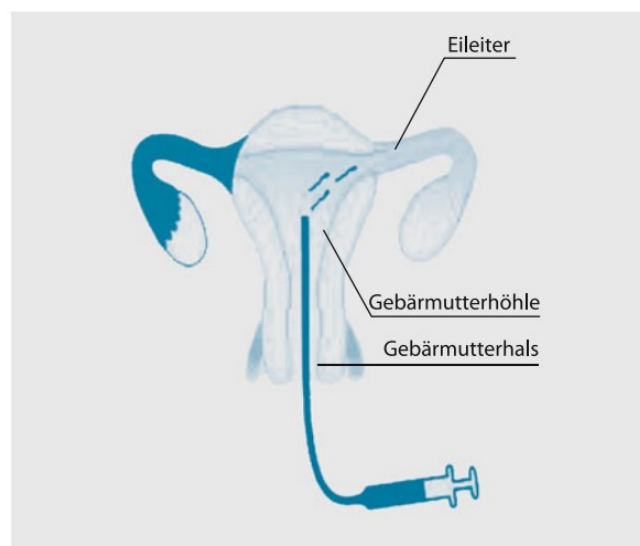
In vielen Zentren weltweit werden bereits fortgeschrittene Selektionsverfahren für den Gebrauch in ART-Behandlungszyklen angewendet, am häufigsten in Zyklen

mit ICSI. Durch diverse komplexe Vorgänge werden gesunde, reife Spermien mit hoher DNA-Integrität herausgefiltert. Es wird sich dabei erhofft, dass hochqualitative Spermien das Outcome der ART-Behandlungszyklen erhöhen, allerdings weiß man um die Effektivität dieser Verfahren noch nicht genau Bescheid (28). Mögliche Verfahren sind die Selektion nach Oberflächenladung der Spermienmembran, nach Apoptose-assoziierten Prozessen der Spermien, nach Bindungsfähigkeit der Spermien an Hyaluronsäure oder die Einschätzung der Spermienmorphologie unter ultra-hoher Vergrößerung (27).

Nach der abgeschlossenen Aufbereitung wird die Qualität der Spermien noch einmal bewertet, denn erst dann ist eine wirklich seriöse Qualitätseinschätzung der Spermien möglich (23).

### 3 Intrauterine Insemination

Die Intrauterine Spermieninsemination ist eine Konzeptionstechnik, bei der die aufbereitete Samenprobe in den oberen Anteil der Gebärmutterhöhle gebracht wird. Die Spermien umgehen dadurch die natürlichen Barrieren des weiblichen Reproduktionstrakts (29).



**Abbildung 4:** Intrauterine Insemination  
übernommen aus Dorn et al. (30)

Es ist eine weniger invasive Firstline-Therapie für ausgewählte Patientinnen mit normaler Funktion der Tuben, bei welchen die Ursache der Infertilität eine mäßige Einschränkung der Samenqualität, immunologische Faktoren, Ejakulationsstörungen oder unklare Ursachen sind. Eine begrenztere Anwendung

findet die IUI bei Patienten mit Endometriose, schweren Einschränkung der Samenqualität, tubarer Infertilität und bei erhöhtem maternalen Alter ( $\geq 35$  Jahre) (29). Bei diesem Patientenkollektiv sollten andere ART-Methoden, wie die In-Vitro-Fertilisation und die intrazytoplasmatische Spermieninjektion gleich zu Beginn in Betracht gezogen werden (11, 29).

Die IUI kann entweder mit oder ohne vorangehende Stimulation der Ovarien durchgeführt werden (29). In der Guideline der ASRM für „Infertilität unklarer Ursache“ aus dem Jahr 2020 (15) wird von einer Intrauterinen Insemination ohne ovarieller Stimulation abgeraten, weil diese Behandlungsmethode weniger effektiv ist (15).

Die intrauterine Insemination kann 0 bis 36 Stunden nach spontanem LH-Anstieg oder nach exogen zugeführtem hCG erfolgen (15). Das Ziel dabei ist immer die befruchtungsfähigen Spermien zum richtigen Zeitpunkt an die befruchtungsbereite Eizelle zu bringen. Um das zu erreichen gibt es mehrere Strategien (11):

- Mehrfach zu besamen
- LH-Peak im Urin verfolgen
- Follikelwachstum mit dem Ultraschall beobachten
- Ovulation mit HCG induzieren (11)

Die wesentlichen Techniken der Intrauterinen Insemination sind im Laufe der Zeit relativ gleichgeblieben, aber durch die erzielten Fortschritte in den Stimulationsprotokollen, den Ultraschall-Kontrollen und den Spermien-Aufbereitungstechniken kann die IUI seit deren ersten Aufzeichnungen aus den Jahren 1940 bis 1950 mittlerweile eine vielversprechende Erfolgsquote vorweisen (29, 31).

## 4 Assistierte Reproduktionstechniken

Unter dem Begriff der „Assistierten Reproduktionstechniken“ versteht man verschiedene Maßnahmen, die es Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch ermöglichen, trotz Fruchtbarkeitsstörung schwanger zu werden. Die wichtigsten Vertreter der ART sind die In-vitro-Fertilisation (IVF) und die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) (5).

In Österreich darf die medizinisch unterstützte Fortpflanzung nur von verheirateten Personen, von Personen in einer eingetragenen Partnerschaft oder eheähnlicher Lebensgemeinschaft in Anspruch genommen werden. Laut dem Fortpflanzungsmedizingesetz (FMedG) (32) ist die Anwendung der ART-Methoden bei solchen Paaren dann zulässig, wenn entweder (i) alle anderen Möglichkeiten zum Herbeiführen einer Schwangerschaft erfolglos geblieben sind, (ii) Geschlechtsverkehr zur Schwangerschaftsentstehung aufgrund einer Infektionskrankheit unzumutbar ist, (iii) eine Schwangerschaft bei einem Paar mit zwei Frauen gewünscht wird oder wenn (iv) eine ART zum Zweck einer Präimplantationsdiagnostik durchgeführt werden muss (32).

Von 1997 bis 2016 konnten von dem *European IVF-monitoring Consortium* der ESHRE (33) fast 10 Millionen (9.772.904) Behandlungszyklen von ART und IUI in Europa vermerkt werden. Diese Behandlungen führten europaweit in diesen Jahren zu mehr als 1,8 Millionen Geburten. Der neueste Bericht der ESHRE aus dem Jahr 2020 zeigt, dass 6,2% aller Neugeborenen im Jahr 2016 in Österreich nach Beanspruchung von assistierten Reproduktionstechniken empfangen wurden, was die steigende Relevanz dieser Therapien unterstreicht (33).

## 5 In-Vitro-Fertilisation

Die In-Vitro-Fertilisation beschreibt die Befruchtung von Eizellen außerhalb des Körpers, also eine extrakorporale Insemination mit anschließendem Embryonentransfer in die Gebärmutter (3, 5). Die erste erfolgreiche IVF-Behandlung, die in einer Geburt resultierte, gelang Robert Edwards im Jahr 1978 in England und seitdem wird die Methode beinahe weltweit praktiziert und laufend weiterentwickelt (5).

Die IVF wurde ursprünglich erfunden, um trotz tubarer Sterilität der Frau und bei

Vorliegen einer guten Samenqualität des Mannes, den Kinderwunsch des Paares erfüllen zu können. Heute wird die Methode noch immer häufig bei Pathologien der Tuben angewandt, aber es sind auch zahlreiche neue Indikationen hinzugekommen, wie die idiopathische Sterilität und die andrologisch bedingte Kinderlosigkeit (3, 23). Durch die ständige Verbesserung der IVF-Technologien in den letzten 20 Jahren, ist die In-vitro-Fertilisation die effektivste Behandlungsform beinahe aller Ursachen von Infertilität geworden. In der Guideline der ASRM aus dem Jahr 2020 wird die Durchführung einer IVF sogar bei Infertilität ohne erkennbare Ursache empfohlen, wenn nach einer Firstline-Therapie mit oraler OS und IUI (3-4 Behandlungszyklen) keine Schwangerschaft eingetreten ist (15).

Im Vergleich zu anderen Therapieoptionen ist die IVF und die ICSI jedoch relativ invasiv und teuer (15). In Österreich gibt es seit dem Jahr 2000 die Möglichkeit, eine finanzielle Unterstützung für insgesamt vier IVF Behandlungs-Zyklen anzufordern. Wenn die gesetzlichen Vorgaben für eine Inanspruchnahme der Mitfinanzierung gegeben sind, werden 70% der Behandlungskosten von IVF-Fonds übernommen. Bei 30% Restbehalt bleiben pro Zyklus trotzdem ca. 790-960€ selbst zu bezahlen (siehe Tabelle 1) (34).

***Tabelle 1: Kosten von ART-Behandlungen in Österreich***  
*Zahlen übernommen aus „Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz“ (34)*

<b>Behandlung in einer öffentlichen Krankenanstalt</b>		
	IVF-Behandlung ohne Mitfinanzierung	30% Selbstbehalt IVF
Frauen unter 35 Jahren	2.648,30 €	794,49 €
Frauen 35 – 40 Jahre	2.826,42 €	847,92 €
	ICSI-Behandlung ohne Mitfinanzierung	30% Selbstbehalt ICSI
Frauen unter 35 Jahren	2.939,48 €	881,84 €
Frauen 35 – 40 Jahre	3.117,60 €	935,28 €
<b>Behandlung in einer privaten Krankenanstalt</b>		
	IVF-Behandlung ohne Mitfinanzierung	30% Selbstbehalt IVF
Frauen unter 35 Jahren	2.717,28 €	815,18 €
Frauen 35 – 40 Jahre	2.899,96 €	869,98 €
	ICSI-Behandlung ohne Mitfinanzierung	30% Selbstbehalt ICSI
Frauen unter 35 Jahren	3.008,46 €	902,53 €
Frauen 35 – 40 Jahre	3.191,14 €	957,34 €

## 5.1 Formen der ovariellen Stimulation bei IVF

Grundsätzlich werden bei der IVF-Behandlung mehrere Therapie-Prinzipien unterschieden, die je nach medizinischem Institut, Patientenwunsch, Alter der Patientin und anderen prognostischen Faktoren individuell angepasst werden (35). Ziel ist allerdings immer eine Erhöhung der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit.

Dabei gibt es einerseits die *Natural Cycle IVF*, bei welcher es zu keinem Eingriff in den natürlichen Zyklus der Frau und keiner hormonellen Substitution der Follikel- und Lutealphase kommt. Die einzige Hormongabe bei der NC-IVF ist die eisprungaushlösende Spritze (35). Andererseits gibt es die *Klassische IVF*, bei der durch die Substitution von Gonadotropinen der FSH-Spiegel der Patientin stark erhöht und der LH-Spiegel möglichst niedrig gehalten wird (18, 35).

Bei der *Klassischen IVF* handelt es sich um eine *Polyfollikuläre Stimulation* (wie im Kapitel „Ovarielle Stimulation“ erwähnt) (17). Das Ziel dieser Behandlung ist es, viele Follikel durch ovarielle Hyperstimulation zum Reifen zu bringen, damit anschließend mehrere Eizellen entnommen und für die extrakorporale Insemination verwendet werden können. Dadurch hat man eine größere Anzahl an Embryonen zur Verfügung, die der Frau direkt implantiert werden können und zusätzlich die Möglichkeit überzählige Embryonen einzufrieren und für etwaige spätere Schwangerschaftswünsche des Paares zur Verfügung zu stellen (3, 5). Im nachfolgenden Kapitel „Polyfollikuläre Stimulation“ wird auf diese Stimulationsform noch genauer eingegangen.

Des Weiteren sind diverse Mischformen von IVF-Therapien, wie beispielsweise die *Minimal-Stimulation-IVF* oder die *Modifizierte-NC-IVF*, bei welchen nur geringe Medikamente appliziert werden müssen, möglich (35).

Sunkara *et al.* (36) untersuchten in einer landesweiten Analyse die Auswirkungen der ovariellen Stimulation als Beginn einer künstlichen Befruchtung auf die Lebendgeburtenrate. Von insgesamt 591.003 IVF±ICSI Zyklen mit frischem ET wurden 584.835 stimulierte und 6.168 nicht-stimulierte IVF Zyklen miteinander verglichen. Bei den nicht-stimulierten Zyklen kam es in 4,7% pro Zyklus (95% CI: 4,2 bis 5,3%) zu einem lebenden Neugeborenen. Bei den stimulierten Zyklen lag diese Zahl deutlich höher bei 22,5% (95% CI: 22,4 bis 22,6%). Es wird geschätzt, dass 21,3 unstimulierte Zyklen, bzw. 4,45 stimulierte Zyklen nötig sind, um ein

lebendes Neugeborenes zu erhalten (Mehrlinge nicht ausgenommen). Das bedeutet, dass man 4,8mal so viele unstimulierte wie stimulierte IVF-Zyklen dazu benötigt (95% CI: 4,3 bis 5,3). Allein auf Einlingsschwangerschaften bezogen, werden 4,0mal so viele unstimulierte wie stimulierte Zyklen benötigt, um dieselbe Lebendgeburtenrate zu erreichen. Nach der Anpassung an mögliche Confounder (u.a. das mütterliche Alter, Ursache der Infertilität) wurden noch 3,5mal so viele unstimulierte IVF-Zyklen gebraucht, um ein Lebendgeborenes zu empfangen. Die ovarielle Stimulation vor einer IVF/ICSI-Behandlung steigert somit sowohl die Anzahl an Lebendgeborenen von Mehrlingsschwangerschaften als auch von Einlingsschwangerschaften (36).

## **5.2 Polyfollikuläre Stimulation und GnRH-Analoga**

Bei der Polyfollikulären Stimulation kommt es als Begleiterscheinung zu einer Veränderung der hormonellen Situation in der Follikelphase. Dabei kann es durch zentralvenöse Rückkoppelungsmechanismen zu einem prämaturnen LH-Anstieg kommen. Die Folgen eines solchen vorzeitigen LH-Anstiegs sind eine geringere Entwicklungspotenz der Eizellen und damit einhergehend eine verringerte Entwicklung von Schwangerschaften nach In-Vitro-Fertilisation. Um einen prämaturnen LH-Anstieg zu vermeiden, haben sich GnRH-Analoga als Zusatzmedikation im Rahmen einer ovariellen Stimulation bei IVF durchgesetzt (18).

In der Gruppe der GnRH-Analoga werden die einzelnen Substanzen je nach ihrer Wirkung am GnRH-Rezeptor der Hypophyse als *Agonisten* oder *Antagonisten* bezeichnet (18). Es gibt zahlreiche verschiedene Stimulationsprotokolle, je nachdem welche GnRH-Analoga in welchen Kombinationen, wann und wie lange verabreicht werden.

### **5.2.1 GnRH-Agonisten**

GnRH-Agonisten binden an die GnRH-Rezeptoren und führen über die Aktivierung der Hypophyse zu einer kurzfristigen Ausschüttung von LH und FSH. Nach diesem „Flare-up-Effekt“ in den ersten 10-14 Tagen nach Therapiebeginn, kommt es zu einer Herabregulierung der GnRH-Rezeptoren und damit zu einer Suppression der hypophysären Gonadotropinsekretion (18).

Die GnRH-Agonisten werden in 3 Protokollarten eingesetzt, im „Langen Protokoll“, im „Kurzen Protokoll“ und im „Ultrakurzen Protokoll“ (37). Dabei wird der GnRH-

Agonist entweder als Depot (im langen Protokoll) oder täglich (subkutan, intramuskulär, intranasal) verabreicht (18).

(i) Langes Protokoll

Das lange Protokoll beginnt mit der Verabreichung des GnRH-Agonisten am 21. – 23. Tag des vergangenen Zyklus (luteales Protokoll) oder am Beginn der Regelblutung (follikuläres Protokoll). 10 -14 Tage später, wenn die körpereigene Gonadotropinsekretion ausreichend gesenkt wurde, wird mit der Gabe von Gonadotropinen begonnen. Gonadotropine und GnRH-Analoga werden beide bis zur Ovulationsinduktion verabreicht (18, 37).

Obwohl kein Unterschied in der Lebendgeburtenrate und der Schwangerschaftsrate festgestellt werden konnte, ist das lange Protokoll dem kurzen und dem ultrakurzen Protokoll laut Leitlinie der ESHRE aus dem Jahr 2020 (13) zu bevorzugen (13, 38).

(ii) Kurzes Protokoll

Das kurze Protokoll beginnt mit dem 1. Tag des Stimulationszyklus. Schon zwei bis drei Tage später wird mit der Gonadotropin-Gabe begonnen, was die Dauer im Vergleich zum langen Protokoll wesentlich verkürzt (37). Dieses Protokoll wird vor allem bei Patientinnen mit vorbekanntem bzw. erwartetem schlechten Ansprechen auf die OS angewendet, weil die Dauer im Vergleich zum langen Protokoll kürzer ist und auch ein niedrigerer Gonadotropinverbrauch stattfindet (18).

(iii) Ultrakurzes Protokoll

Dieses Protokoll ähnelt dem kurzen Protokoll, mit dem Unterschied, dass die GnRH-Agonisten nur 4 Tage verabreicht werden. Die Gonadotropingabe erfolgt gleich wie im kurzen Protokoll bis zur Induktion der finalen Eizellreifung in der Mitte des Zyklus (37).

### **5.2.2 GnRH-Antagonisten**

Die Wirkung der GnRH-Antagonisten unterscheidet sich insofern von der Wirkung der GnRH-Agonisten, als dass es zu keinem Flare-up-Effekt kommt, sondern das vorhandene GnRH am Rezeptor verdrängt wird. Die Freisetzung von LH und FSH wird hier schon nach wenigen Stunden unterbunden (18).

GnRH-Antagonisten werden unterschiedlich angewendet. Im sogenannten „fixen

Protokoll“ kommen die Wirkstoffe bis zur Ovulationsinduktion ab dem 6. Zyklustag täglich zum Einsatz. Neben dem fixen Protokoll gibt es noch zahlreiche weitere Protokollvariationen, welche sich in Bezug auf den Verabreichungsbeginn, der Dauer und der Dosis unterscheiden (18). Eine Variante des Verabreichungsbeginnes sei hier erwähnt: nach mehrtägiger Stimulation mit Gonadotropinen kann mit Hilfe von Ultraschall die Größe des Leitfollikels bestimmt und je nach dessen Größe mit der Verabreichung begonnen werden (39). Die Antagonisten werden anschließend für die Dauer von etwa fünf Tagen täglich subkutan gespritzt (40).

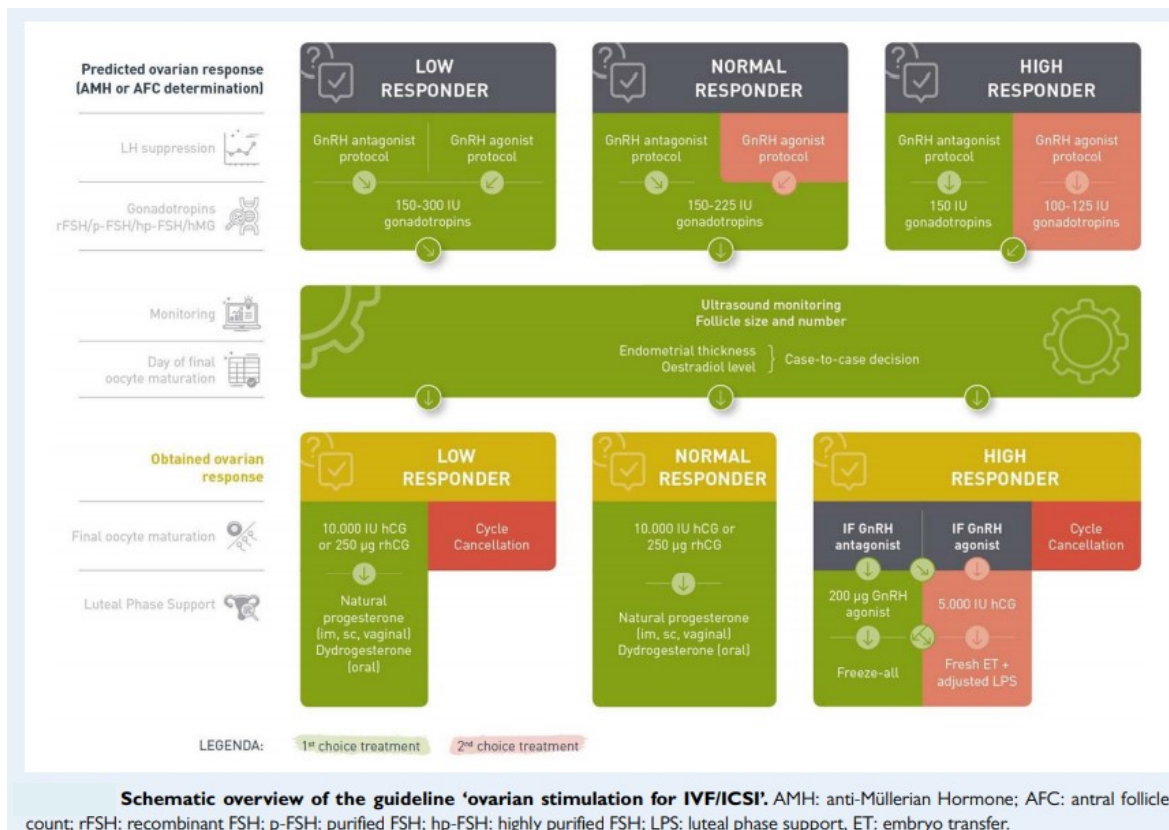
### **5.2.3 Protokoll-Auswahl**

Um das geeignete Stimulationsprotokoll für die jeweilige Patientin auswählen zu können, sollte laut Leitlinie der ESHRE von 2020 (13) eine Vorhersage zur ovariellen Stimulierbarkeit gemacht werden. Die Patientinnen werden dadurch in die Kategorien „low“, „normal“ und „high responder“ eingeteilt (siehe Abbildung 5), wodurch sie anschließend unterschiedliche Stimulationsprotokolle durchlaufen (13).

Damit eine Frau als „low responder“ eingestuft wird, müssen laut dem ESHRE Konsensus aus dem Jahr 2010 (41), zwei der folgenden drei Gegebenheiten auf sie zutreffen:

- Maternales Alter  $\geq 40$  Jahre oder genetische und erworbene Zustände, die zu einer möglichen Reduktion der Ovar-Reserve führen können
- Schlechtes Ansprechen auf ovarielle Stimulation in einem früheren Zyklus
- Abnormale ovarielle Reserve, welche sich entweder durch  $<0,5 - 1,1$  ng/ml Anti-Müller-Hormon im Blut oder  $<5 - 7$  Follikel bei der antralen Follikelbestimmung mit dem Ultraschall bestimmen lässt (41).

In die Kategorie der „normal responder“ sollten jene Frauen kommen, bei denen durch die Testung von AMH oder AFC weder ein zu niedriges noch zu hohes Ansprechen auf die ovarielle Stimulation vermutet wird. In die „high responder“ Kategorie diejenigen, bei denen durch hohe AMH oder AFC Werte eine übertriebene Reaktion auf OS vermutet wird (13).



**Abbildung 5:** Ovarielle Stimulation bei IVF/ICSI  
 übernommen von Bosch et al. (13)

Basierend auf der gleichen Wirksamkeit und höheren Sicherheit wird in der Guideline der ESHRE von 2020 (13) die Empfehlung abgegeben, im Zuge einer IVF eher ein GnRH-Antagonist-Protokoll als ein GnRH-Agonist-Protokoll durchzuführen (13). Unter anderem ist die Rate an Schwangeren, die nach der Verabreichung von GnRH-Antagonisten ein OHSS erleiden signifikant niedriger als nach Verabreichung von GnRH-Agonisten (42). Eine Ausnahme ist die Gruppe der „low responder“ Patientinnen, für welche beide Protokolle gleichermaßen empfohlen werden (siehe Abbildung 5) (13).

### 5.2.4 Induktion der finalen Eizellreifung

Der Induktion der finalen Eizellreifung geht für gewöhnlich eine Ultraschalluntersuchung mit Messung der Größe und Anzahl der Follikel voraus (13). Wenn genügend Follikel herangewachsen sind, wird der Patientin eine Spritze subkutan oder intramuskulär mit meist rekombinantem HCG verabreicht. HCG wird als Strukturanalogon vom natürlichen LH verwendet und bewirkt den finalen Reifungsschritt der Eizelle/n. Der wesentliche Unterschied zwischen LH und HCG liegt in der verlängerten Halbwertszeit des HCGs von ca. 24-36h,

wodurch dessen biologische Wirkung ungefähr eine Woche anhält (18). Zu beachten gilt, dass es durch diesen verlängerten Effekt zu einem gehäuften Auftreten des OHSS kommt (43). Das HCG scheint bei anfälligen Frauen der entscheidende Reiz für das Auftreten dieses Syndroms zu sein (44).

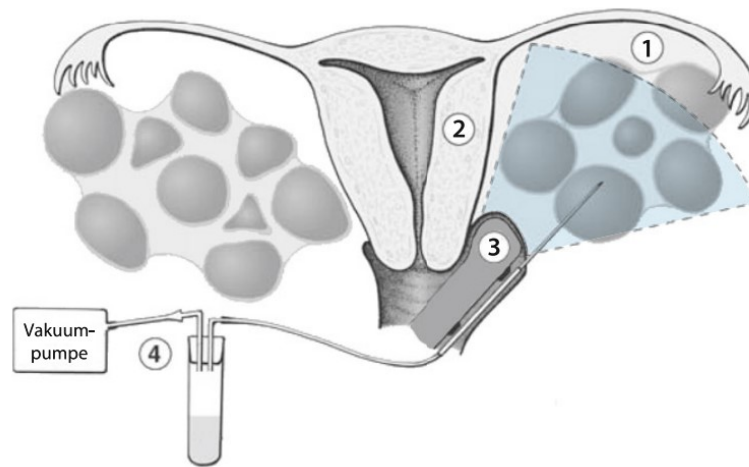
Das OHSS kann mit einer massiven Ovarienvergrößerung, Aszites, Hydrothorax, Leberdysfunktion und Nierenversagen einhergehen und führt somit nicht nur zur Beendigung des geplanten IVF-Zyklus, sondern auch zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt und im schlimmsten Falle zum Tod der Patientin (43). Es lassen sich generell zwei Arten beim OHSS unterscheiden, das „early-onset OHSS“ und das „late-onset OHSS“. Die frühe Form tritt 3-7 Tage nach HCG-Applikation auf, ist eine akute Konsequenz auf das exogene HCG vor der Eizellenentnahme und ist meist bei übermäßiger ovarieller Stimulierbarkeit durch Gonadotropine anzutreffen. Die späte Form tritt 12-17 Tage nach HCG-Applikation auf, ist eine Konsequenz auf das endogene HCG der Frau und tritt nur bei eingetretener Schwangerschaft auf (44).

Als Alternative zur Applikation von HCG wird in manchen IVF-Protokollen ein GnRH-Agonist zur Steigerung des LH-Spiegels appliziert, mit dem positiven Effekt, dass GnRH-Agonisten das Risiko eines OHSS reduzieren und nicht steigern (43).

### **5.3 Follikelpunktion**

Seit 1985 werden die Eizellen weitestgehend gleich mittels transvaginaler, ultraschallgesteuerter Follikelpunktion gewonnen. Die meisten Einrichtungen führen diese ca. 36h nach der Induktion der finalen Eizellreifung mit leichter Sedierung oder unter Vollnarkose durch. Dabei werden beide Ovarien genau betrachtet und alle Follikel punktiert, die punktiert werden können (punktierbar ca. ab einem Durchmesser von 10mm) (23, 45, 46). Die Eizellentnahme wird meist ambulant durchgeführt, wobei zuerst mit einer Punktionsnadel die Ovarien punktiert werden und anschließend mit Unterdruck die Follikelflüssigkeit mit den Eizellen abgesaugt wird (5). Je nachdem wie viele Follikel punktiert werden, dauert die Behandlung länger und ist dementsprechend auch schmerzhafter (45). Der Vorteil des transvaginalen Zugangs der Sonde liegt in der direkten Positionierung an der beweglichen Scheidenwand in unmittelbarer Nähe zu den Ovarien. Diese Bildgebung ermöglicht eine genaue Darstellung aller beteiligten

Strukturen und führt zu einem insgesamt niedrigen Komplikationsrisiko des Eingriffs (46).

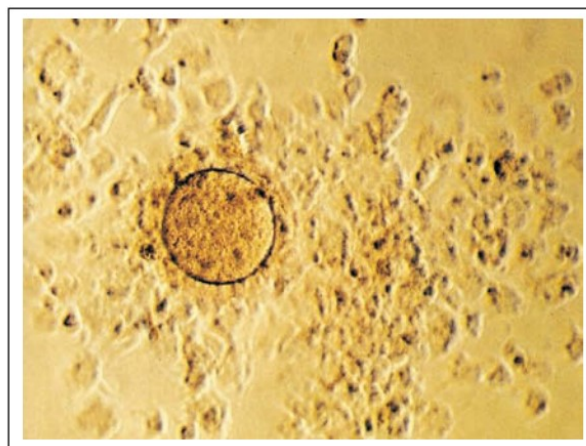


**Abbildung 6:** Sonographisch gesteuerte Follikelpunktion - transvaginal  
übernommen aus Ludwig et al. (45)

[1] Stimulation der Ovarien, [2] das Endometrium baut sich auf, [3] transvaginaler Zugang, [4] die Eizellen mit umgebenden Granulosazellen und Flüssigkeit werden abgesaugt

#### 5.4 Beurteilung der Eizelle

Direkt anschließend an die Follikelpunktion werden im Labor die Oozyten mit ihrer umgebenden Granulosazellmasse, sogenannte Cumulus-Oozyten-Komplexe, in der Follikelflüssigkeit mikroskopisch gesucht und hinsichtlich ihrer Qualität und Reife bewertet (3). Dabei wird die Cumuluszellmatrix beurteilt, wobei eine expandierte und luteinisierte Matrix für eine reife Oozyte (Metaphase II) und eine dicht gepackte Matrix eher für eine unreife und damit unbrauchbare Eizelle hinweisend ist. Zu beachten gilt, dass eine exakte Bestimmung des Reifegrades der Eizelle durch Betrachtung der Granulosazellmasse kaum möglich ist (23).



**Abbildung 7:** Reife Eizelle nach durchgeführter Follikelpunktion mit umgebener Cumulusmatrix  
übernommen von Breckwoldt et al. (3)

Die Cumulus-Oozyten-Komplexe werden in Reagenzgläser mit auf 37°C vorgeheiztem Medium gegeben und im Inkubator bei feuchter Atmosphäre gelagert, bis alle Punktate untersucht worden sind (5).

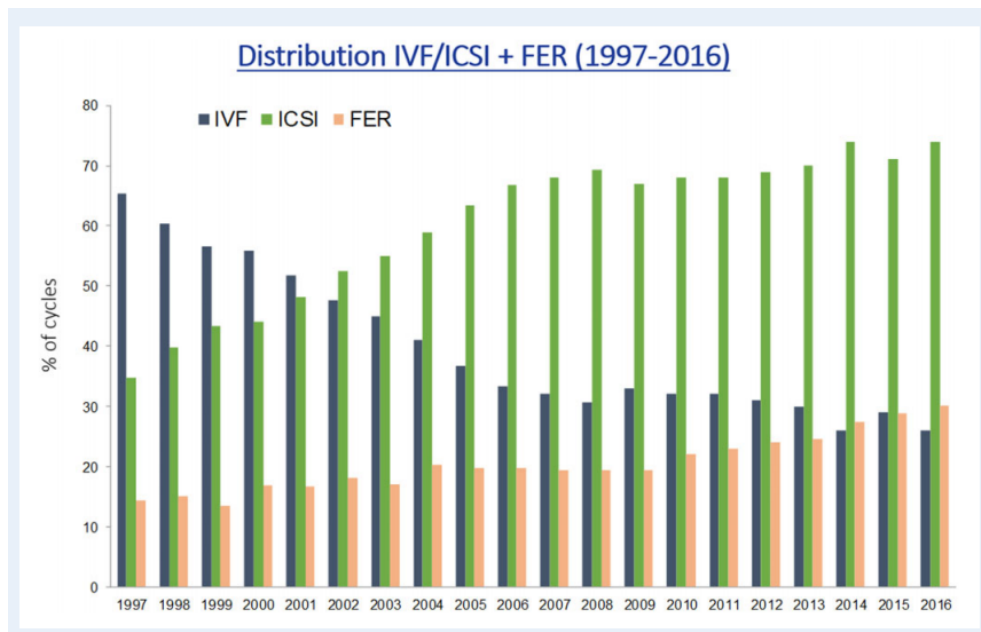
### **5.5 Befruchtung**

Nachdem man sowohl die Eizellen als auch die Spermien gewonnen hat, werden die Samenzellen zu den Eizellen in ein Reagenzglas gegeben. Das Verhältnis beträgt dabei ca. 100.000 männliche Gameten auf einen weiblichen Gameten. Über Nacht wird diese Suspension inkubiert und am Folgetag auf die Entwicklung von Vorkernen in den Eizellen überprüft (5). In diesem Pronukleusstadium können die befruchteten Eizellen, wenn gewünscht, kryokonserviert werden (3).

## **6 Intrazytoplasmatische Spermieninjektion**

Nach der Entwicklung der IVF, durch welche anfänglich schweren Formen der Infertilität des Mannes nicht entgegengewirkt werden konnte, lag der neue Fokus der Forscher darauf, den Abstand zwischen Eizelle und Spermien zu minimieren (23). Eine Methode, die dafür entwickelt wurde, war die *Subzonale Insemination* (SUZI). Dabei wurden bis zu drei Spermatozoen mit einer Injektionspipette in den Raum zwischen Zona pellucida und Oozyten-Zellmembran gebracht. Während einer SUZI kam es 1992 dazu, dass versehentlich Oolemma und Ooplasma einer Eizelle durchstoßen wurden und ein einziges Spermium in die Oozyte injiziert wurde. Dies war die Geburtsstunde der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (23, 47). Mit dieser Methode konnte nun ungeachtet der Samencharakteristika, wie der Spermienkonzentration und Motilität, die Entstehung von befruchteten Eizellen erleichtert werden (48).

In dem Report der ESHRE von 2020 (33) wird berichtet, dass von 563.224 gemeldeten ART-Behandlungen (ohne FET) in Europa im Jahr 2016, 72,3% mit ICSI durchgeführt wurden. Diese steigende Gewichtung der ICSI über der konventionellen IVF wird in Abbildung 8 veranschaulicht (33).



**Abbildung 8:** Proportion von IVF vs. ICSI der „frischen“ ART-Behandlungen und „frozen“ Embryotransfer (in Europa von 1997 bis 2016) übernommen aus Wyns et al. (33)

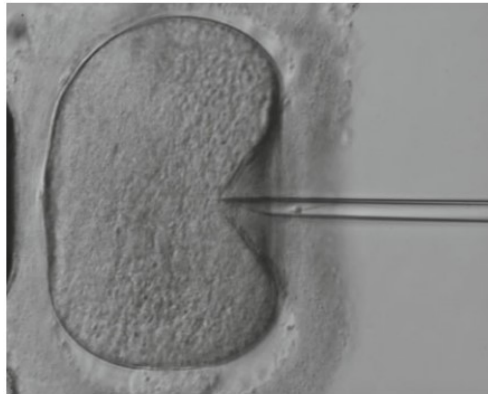
Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion ist mit einer Lebendgeburtenrate von ungefähr 24% pro Behandlungszyklus assoziiert, eine Prozentzahl, die im letzten Jahrzehnt weitestgehend unverändert geblieben ist (49).

## 6.1 Ablauf der ICSI

Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion ist mit dem Ablauf der IVF durchaus zu vergleichen. Begonnen wird mit der ovariellen Stimulation, danach wird eine Follikelpunktion durchgeführt und auch der Embryotransfer bleibt gleich. Wie im Kapitel „In-Vitro-Fertilisation“ beschrieben, ist die Spermengewinnung auch bei der ICSI anwendbar. Der Unterschied zwischen IVF und ICSI ist der Ablauf im Labor.

Bei der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion wird die gewonnene Eizelle enzymatisch durch Inkubation in Hyaluronidase und mechanisch durch das Aufziehen in eine dünne Glaskapillare von ihren umgebenden Granulosazellen befreit. Nach einer Beurteilung der Kernreife der Eizelle wird eine Mikroinjektion durchgeführt. Dazu werden die Samenzellen und Eizellen getrennt auf eine Petri-Schale aufgebracht und mit einer Öl-Schicht bedeckt, was den pH-Wert aufrechterhält und die Proben vor Umwelteinflüssen schützt. Auf die Samenprobe wird zusätzlich Polyvinylpyrrolidon (PVP) aufgetragen, was die Viskosität dieser erhöht und somit die Manipulation der Spermien mit den Pipetten erleichtert. Mit dem Mikromanipulator, einem beheizbaren Mikroskop mit einer steuerbaren

Injektionspipette rechts und einer steuerbaren Haltepipette links, wird mit Hilfe eines Soges ein Spermium in die Injektionspipette aufgenommen. Anschließend wird eine Eizelle in das zentrale Blickfeld verbracht und mit der stumpfen Haltepipette fixiert. Mit der Spitze der Injektionspipette und einem leichten Sog wird die Eizellmembran durchbrochen und die Samenzelle vorsichtig in die Eizelle injiziert (5).



**Abbildung 9:** Intracytoplasmatische Spermieninjektion mit Spermium in der Injektionspipette übernommen aus Ebner et al. (23)

Nachdem die Injektionspipette aus der Eizelle entfernt und die Haltepipette gelöst wurde, ist die ICSI abgeschlossen und der Embryotransfer kann durchgeführt werden (5).

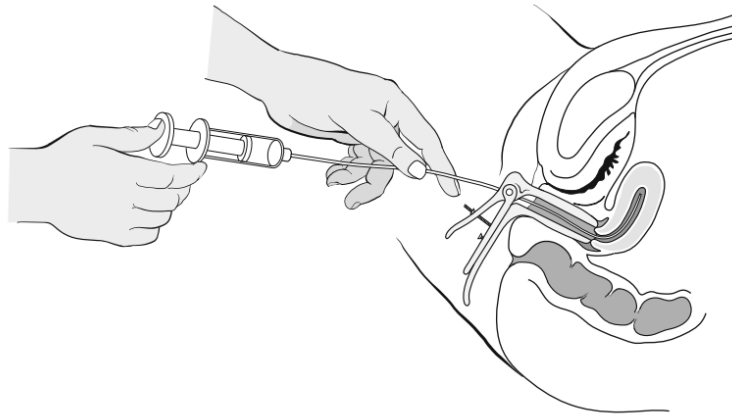
## 7 Assisted Hatching

Bis zum Blastozystenstadium ist der menschliche Embryo von der Zona pellucida umgeben. Diese Schutzhülle hat die Funktion eine Polyspermie zu verhindern, den Embryo auf seinem Weg in die Gebärmutter zu schützen und den Stoffaustausch zu gewährleisten. Um sich in der Gebärmutterschleimhaut einnisten zu können, muss der Embryo diese jedoch rechtzeitig verlassen, was als „schlüpfen“ oder „hatching“ bezeichnet wird. Um dem Embryo diesen Schritt des Schlüpfens zu erleichtern, gibt es das sogenannte *Assisted hatching*, bei welchem durch verschiedene Methoden in vitro eine Eröffnung der Zona pellucida ermöglicht wird (50). In der Studie von Primi *et al.* (51) wird das wiederholte Versagen der Implantation nach dem Transfer mehrerer hoch qualitativer Embryonen als die wichtigste Indikation für ein AH beschrieben (51). Dieser Prozess kann unabhängig von den Risiken der IVF mit spezifischen Komplikationen, wie der Schädigung einzelner Blastomere und die damit

einhergehende verringerte Lebensfähigkeit des Embryos einhergehen und wird deshalb meist nur bei Paaren mit schlechter Prognose angewendet (52, 53).

## 8 Embryonentransfer

Die entstandenen Embryonen werden im Teilungsstadium (Tag 2 bis 3 nach Befruchtung) oder im Blastozystenstadium (Tag 5 bis 6) in das Cavum uteri transferiert (1). Im Jahr 2016 war laut ESHRE (33) in Europa das bevorzugte Stadium beim Transfer das Blastozystenstadium (41,9% bei „frischem Embryonentransfer“<sup>1</sup>; 62,2% bei FET), was eine höhere Schwangerschaftsrate als der Transfer im Teilungsstadium zur Folge hatte (33).



**Abbildung 10:** Embryonentransfer in die Gebärmutter  
übernommen aus Beyer et al. (54)

Beim Embryonentransfer wird mit einem Katheter aus Kunststoff (unter Umständen mit einer Führungshilfe aus Metall) möglichst atraumatisch in die Gebärmutter eingegangen und der Embryo oder die Embryonen in den Fundus des Cavum uteri eingebracht (siehe Abbildung 10) (5).

Im Jahr 2016 wurden europaweit bei 51,9% aller ET-Zyklen laut ESHRE (33) zwei Embryonen transferiert. Der Trend geht trotzdem in Richtung Transfer von nur einem Embryo (2015: 37,7%; 2016: 41,5%), wohingegen die Anzahl von drei oder mehr transferierten Embryonen pro Zyklus in Europa am Sinken ist. Dadurch geht die Anzahl der Mehrlingsschwangerschaften pro Transfer zurück (33). Dieser Rückgang ist anzustreben, denn Mehrlingsschwangerschaften gehen im Vergleich

---

<sup>1</sup> In dieser Arbeit wird der Transfer von Embryonen, welche ohne vorheriger Kryokonservierung vonstattengeht, als „frischer Embryonentransfer“ oder „frischer ET“ bezeichnet.

zu Einlingsschwangerschaften mit einem gesteigerten Risiko für perinatale gesundheitliche Probleme einher und dieses Risiko nimmt mit steigender Anzahl der übertragenden Embryonen zu (55).

Aus den Ergebnissen des Österreichischen IVF-Registers (56) von der Gesundheit Österreich GmbH geht hervor, dass in den IVF-Fond-Zentren im Jahr 2019 durchschnittlich 1,2 Embryonen pro Patientin in die Gebärmutter transferiert wurden (Schwankungsbreite 1,0 – 1,9). Mehr als dreimal öfter als der Transfer von zwei Embryonen wird dabei der Transfer von nur einem Embryo erwähnt. Davon wiederum fand in 52,4 Prozent der Fälle ein selektiver Single-Embryo-Transfer statt ( $sSET = \text{Anzahl fertilisierter Eizellen} \geq 2$ ) (56).

In Österreich müssen die behandelnden Ärztinnen entscheiden, wie viele Embryonen pro Zyklus übertragen werden und die ÖGRM empfiehlt daher eine genaue individuelle Abwägung von Erfolgchance und Mehrlingsrisiko, je nach Art des Transfers, des Alters der Mutter und der erwarteten Prognose (siehe Tabelle 2) (57).

**Tabelle 2:** Empfehlung zur maximalen Anzahl zu transferierender Embryonen  
Zahlen übernommen aus „Gemeinsame Empfehlung der österreichischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, der österreichischen IVF Gesellschaft und der österreichischen Gesellschaft für Sterilität, Fertilität und Endokrinologie“ (57)

Alter der Frau	<35 Jahre		35 – 37 Jahre		38 – 40 Jahre		>40 Jahre		
	Gut	Schlecht	Gut	Schlecht	Gut	Schlecht	Gut	Schlecht	
<b>Embryotransfer an Tag 2 – 3</b>									
1.Versuch	2	2	2	2	2	2	3	3	
2.Versuch	2	2	2	2	2	2	3	3	
≥3 Versuche	2	2	2	2	2	3	3	3	
<b>Embryotransfer an Tag 4 – 6</b>									
1.Versuch	1	2	1	2	2	2	2	2	
2.Versuch	1	2	1	2	2	2	2	2	
≥3 Versuche	2	2	2	2	2	3	2	3	

Allerdings endet nicht jede erzeugte Mehrlingsschwangerschaft schlussendlich in der Geburt von Mehrlingen. Es kann nach dem Transfer von mehreren Embryonen in der assistierten Reproduktionsmedizin nach kurzzeitiger Mehrlingsschwangerschaft vorkommen, dass nur ein Embryo im Mutterleib überlebt. Dabei können zuerst zwei Fruchtsäcke und Herzaktionen dargestellt

werden und bei einer späteren Untersuchung ist ein Zwilling ganz oder zum Teil verschwunden. Dieses Phänomen ist seit dem Ende der 1980er Jahre bekannt und wird als „vanishing twin“ Syndrom bezeichnet. Bei dem Transfer von zwei Embryonen bei ART kommt es in mindestens 10% zu diesem Syndrom (58). Das Auftreten des VTS in der Reproduktionsmedizin ist deshalb relevant, weil sich die Frage stellt, ob es Unterschiede im neonatalen Outcome bei Einlingen mit oder ohne VTS gibt (siehe Kapitel „Neonatales Outcome nach ART - Ergebnisse“).

## 9 Kryokonservierung

Die Kryokonservierung von menschlichen Zellen hat sich in jedem reproduktionsmedizinischen Labor etabliert. Dabei bezieht sich der Begriff „Kryokonservierung“ auf die Lagerung von vitalen Zellen/Gewebe bei  $-196^{\circ}\text{C}$ . Das Ziel dieses Verfahrens ist es, die Zellen bzw. das Gewebe trotz dieser niedrigen Temperaturen unbeschädigt und ohne Vitalitätsverlust zu erhalten. Dazu werden definierte Einfriermethoden, sowie spezielle kryoprotektive Lösungen verwendet (59). Eine erfolgreiche Kryokonservierung von Oozyten und Embryonen ist nicht nur wichtig, um die Sicherheit und Effizienz bei OS-Zyklen in IVF-Behandlungen zu maximieren, sondern ermöglicht ebenfalls den Erhalt der weiblichen Fertilität bei medizinischen und nicht-medizinischen Indikationen. Laut Rienzi *et al.* (60) ist durch Kryokonservierung von Oozyten und Embryonen die Möglichkeit gegeben, das Auftreten von Mehrlingsschwangerschaften und OHSS zu minimieren (60).

Es werden routinemäßig zwei Kryokonservierungsmethoden angewendet, das *slow-freezing* und die *Vitrifikation*. Die Methode des *slow-freezings* ermöglicht durch das Einfrieren in einer sehr langsamen Geschwindigkeit eine adäquate Dehydratisierung der Zellen und Minimierung der intrazellulären Eisbildung. Die *Vitrifikation* ermöglicht die Verfestigung der Zellen und des extrazellulären Milieus in einen glasartigen Zustand ohne die Bildung von Eis. Derzeit werden die meisten Embryonen und Oozyten durch den Kontakt mit flüssigem Stickstoff vitrifiziert. Rienzi *et al.* (60) empfehlen in dem systemischen Review aus dem Jahr 2017 die Verwendung der Vitrifikation gegenüber der *slow-freezing* Methode, sowohl bei der Kryokonservierung von Oozyten als auch von Embryonen (60).

## 9.1 „Frozen“ Embryotransfer

1983 wurde von Trounson und Mohr erstmals von einer Schwangerschaft mit einem zuvor kryokonservierten Embryo berichtet. Dabei handelt es sich um einen „frozen“ Embryotransfer, bei welchem die tiefgefrorenen Embryonen vor der Implantation in den Mutterleib aufgetaut werden. Embryonen nach erfolgreicher IVF können nämlich nicht nur sofort transferiert, sondern auch zuerst „tiefgefroren“ und somit für spätere Anwendungen verwahrt werden. Das hat den Vorteil, dass man nach erfolglosen IVF-Zyklen oder für einen späteren Kinderwunsch noch Embryonen zur Verfügung hat (59).

Bei welchen Paaren der „frozen“ Embryotransfer einen Vorteil mit sich bringt, untersuchten Roque *et al.* (61) in einem systemischen Review. Dabei wurde u.a. die Lebendgeburtenrate nach Zyklen mit elektivem FET (Kryokonservierung mit Vitrifikation oder slow freezing) mit der nach ET ohne Kryokonservierung verglichen. In deren Analyse wurden 11 Studien aus den Jahren 2016 bis 2018 miteinbezogen, mit einer Anzahl an 5.379 inkludierten Patienten. Eine signifikante Erhöhung der Lebendgeburtenrate durch die Verwendung von eFET konnte zuerst gezeigt werden (RR: 1,12; 95% CI: 1,01 bis 1,24). In der Subgruppen-Analyse allerdings, bei der die Patienten in Gruppen mit starker ovarieller Reaktion ( $\geq 15$  gewonnene Eizellen pro Zyklus) und normaler ovarieller Reaktion ( $<15$  gewonnene Eizellen pro Zyklus) eingeteilt wurden, war die Lebendgeburtenrate nur noch bei der Gruppe mit starker ovarieller Reaktion durch eFET erhöht. Bei Frauen mit starker ovarieller Reaktion und erhöhtem Risiko für das Auftreten eines OHSS sollte die eFET bevorzugt verwendet werden, denn das Risiko für ein OHSS ist durch die Anwendung von eFET signifikant geringer (RR: 0,42; 95% CI: 0,19 bis 0,96) (61). In der ESHRE Richtlinie steht dementsprechend geschrieben, dass die Kryokonservierung aller Embryonen bei *high-respondern* empfohlen wird, wenn man das „late-onset“ OHSS vermeiden möchte (siehe Abb. 5) (13).

Welchen großen Stellenwert die Verwendung von tiefgefrorenen Embryonen in der heutigen Reproduktionsmedizin einnimmt, geht aus dem neuesten Bericht der ESHRE von 2020 (33) hervor. Die Proportion von FET zu den Zyklen mit frischem Embryonentransfer steigt jährlich immer weiter an (2015: 40,3%; 2016: 44,1%).

Nach der ICSI wird der FET sogar als die zweithäufigste verwendete ART-Methode im Jahr 2016 europaweit bezeichnet (33).

## Material und Methoden

Bei der vorliegenden Diplomarbeit handelt es sich um eine allgemeine Übersichtsarbeit mit dem Ziel, einen groben Überblick über das vorhandene Fachwissen und aktuelle Wissenserkennnisse zum Thema „Neonatales Outcome in der Reproduktionsmedizin“ zu gewährleisten.

In der Einleitung dieser Literaturrecherche wurden zusätzlich zu den Studien, Artikeln und Reviews diverse Lehrbücher aus der Online-Bibliothek der *Medizinischen Universität Graz* als Quelle verwendet. Der Grund dafür ist die Verarbeitung vieler allgemeiner Informationen in diesem Kapitel, welche am besten in einem Buch zusammengefasst ersichtlich sind.

Im Hauptteil wird die aktuelle Studienlage zu Fehlbildungen, Imprinting-Störungen, Geburtsgewicht, Schwangerschaftsdauer und perinataler Mortalität bei assistierten Reproduktionstechniken beschrieben. Als Quelle dafür wurden hauptsächlich Studien aus „PubMed“ und „GoogleScholar“ herangezogen. Bei der Literaturrecherche wurde vor allem darauf geachtet, dass die aktuellere Literatur verwendet wurde. Um das zu gewährleisten, wurde die Suche vorwiegend auf Studien, die ab 2015 veröffentlicht wurden, beschränkt. Einige wenige Studien, welche vor 2015 veröffentlicht worden sind, werden wegen ihrer besonderen Ergebnisse oder als Grundlage für die heutige Forschung trotzdem erwähnt. Generell liegt der Hauptfokus dieser Arbeit auf dem Vorkommen von Fehlbildungen bei Neugeborenen und deren Zusammenhang zu speziellen Techniken der Reproduktionsmedizin. Auf Erkrankungen, die erst später im Leben auftreten und einen möglichen Zusammenhang zu assistierten Reproduktionstechniken aufweisen, wird bei dieser Recherche nicht genauer eingegangen.

Unter der Eingabe folgender Suchbegriffe (u.a.) wurden die Studien zwischen 2015 und 2021 auf „Pubmed“ gesucht:

*birth defects assisted reproductive medicine, congenital malformation assisted reproductive technology, neonatal outcome ivf, imprinting disorder assisted reproductive technology, congenital abnormalities ivf*

Anschließend wurde anhand ihrer Titel und Abstracts entschieden, ob die Studien

in die nähere Auswahl kamen. Nach Durchgehen der jeweiligen Texte wurde beschlossen, ob die Studie für diese Arbeit verwendet wird oder nicht. Es wurden nur Studien verwendet, bei denen das „Neonatale Outcome“ nach der Geburt bewertet wurde. Auf Screeningverfahren zur Früherkennung von Fehlbildungen während der Schwangerschaft, Schwangerschaftsabbrüche und Fehlgeburten wurde nicht eingegangen. Ebenso wenig wurden speziellere Themen wie die Eizellen- oder Samenspende und deren Auswirkungen auf das Kind miteinbezogen. In dieser Arbeit geht es ausschließlich um einen Überblick über die assistierten Reproduktionstechniken (va. IVF und ICSI) und deren Einfluss auf die Gesundheit des Nachwuchses.

In dieser Diplomarbeit werden ausschließlich Studien in den Sprachen Englisch oder Deutsch verwendet. Ein Ethikkommissionsvotum war nicht vonnöten, weil nur bestehende Literatur verwendet wurde.

Die Lizenzen der verwendeten Bilder und Tabellen, die nicht mit „Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)“ gekennzeichnet waren, wurden alle über die Website „Copyright Clearance Center“ angefordert und sind ausnahmslos vorhanden.

# Neonatales Outcome nach ART - Ergebnisse

## 1 Perinatale Mortalität

Die perinatale Mortalität bezieht sich laut WHO (62) auf die Anzahl an Totgeborenen und die neonatalen Todesfälle in der ersten Lebenswoche (62). Die wichtigsten direkten Ursachen der perinatalen Mortalität sind Fehlbildungen, Frühgeburten, Atemstörungen und vor allem ein niedriges Geburtsgewicht. In etwa die Hälfte der perinatalen Todesfälle kommen bei einem Geburtsgewicht von unter 1.500g vor (63). Inwiefern assistierte Reproduktionstechniken eine Auswirkung auf diese Mortalitätsrate hat, wird in diesem Kapitel genauer analysiert.

In der Kohortenstudie von Ombelet *et al.* (55) wurden insgesamt 1.079.814 Geburten auf das perinatale Outcome nach Anwendung von assistierten Reproduktionstechniken analysiert. Die Autoren teilten dafür die Daten in drei Gruppen ein. Zur ersten Gruppe wurden Neugeborene gezählt, die durch IVF/ICSI entstanden sind, zur zweiten Gruppe wurden Neugeborene nach OS ohne weiterführende ART gezählt und in die Vergleichsgruppe solche nach natürlicher Konzeption. Dabei wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe bei Einlingsschwangerschaften nach IVF/ICSI ein signifikant schlechteres Ergebnis für perinatale Mortalität und Morbidität vermerkt. Dieses erhöhte Risiko durch ART blieb nicht nur im Vergleich zur Gruppe mit SC bestehen, sondern auch im Vergleich zur Gruppe mit OS ohne nachfolgende ART (55). Qin *et al.*, die Autoren einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2016 (64), kamen zu demselben Ergebnis, nämlich das ART das perinatale Mortalitätsrisiko steigert. Dabei wurde bei 22 der 50 miteinbezogenen Studien ein signifikant häufigeres Auftreten von perinataler Mortalität nach ART<sup>2</sup> im Vergleich zu SC bei Einlingen (RR: 1,64; 95% CI: 1,41 bis 1,90; p<0,00001) ermittelt. Das Ergebnis dieser Meta-Analyse war, dass die Anwendung von ART ein 64% höheres perinatales Mortalitätsrisiko als eine spontane Konzeption mit sich bringt (64). Eine weitere Studie, von Davies *et al.* (65) aus dem Jahr 2012, beschreibt für ART ebenfalls eine gesteigerte Totgeburtenrate (65).

Bei Mehrlingsschwangerschaften ist das Mortalitätsrisiko, das unter Umständen

---

<sup>2</sup> OS und IUI wurden hier zu den assistierten Reproduktionstechniken gezählt

von ART ausgeht, oft geringer. So konnte in einer Meta-Analyse von Qin *et al.* (66), bei der 38.053 Mehrlingsschwangerschaften nach ART mit 107.955 nach SC verglichen wurden, keine signifikante Steigerung der perinatalen Mortalität durch ART gezeigt werden (66). Zu demselben Ergebnis kamen auch Ombelet *et al.* (55). Nämlich, dass es bei Zwillingen keine Unterschiede bei der perinatalen Mortalität und Morbidität zwischen ART und SC gibt (55).

In der Kohortenstudie von Declercq *et al.* (67), in der 334.628 Geburten in Massachusetts integriert wurden, gingen die Autoren auf Infertilität per se als Risikofaktor für eine gesteigerte perinatale Mortalität ein. Die untersuchten Fälle wurden dazu in drei Vergleichsgruppen eingeteilt, eine ART-Gruppe und zwei Gruppen ohne ART, wobei letztere noch in eine Gruppe mit fertilen Eltern und eine mit eingeschränkt fruchtbaren Eltern aufgeteilt wurde. Mit dem Ergebnis, dass die Rate an perinatalen Toden bei Einlingen in der ART-Gruppe gleich hoch war, wie in der fertilen Gruppe. In der dritten Gruppe, der Gruppe der subfertilen Eltern ohne ART, war die Rate allerdings signifikant erhöht (aOR: 1,51). Auch die untersuchten Zwillinge aus der Gruppe der subfertilen Eltern wurden mit einem signifikant höheren Risiko für perinatale Mortalität in Verbindung gebracht (vs. Gruppe der fertilen Eltern). Die ART-Gruppe hatte nicht nur eine signifikant niedrigere perinatale Mortalität bei den Zwillingen (11,5 pro 1.000) als die fertile Vergleichsgruppe (25,7 pro 1.000), sondern auch ein um 85% niedrigeres Risiko als die subfertile Gruppe (61,5 pro 1.000). Somit hatte die ART-Gruppe die niedrigste perinatale Mortalität der drei Gruppen bezogen auf Zwillingsschwangerschaften (67). Eine weitere Studie, bei der die Gruppe der subfertilen Eltern mit der größten perinatalen Mortalität bei Zwillingen einhergeht, wurde 2017 von Luke *et al.* (68) veröffentlicht (68).

Eine aktuelle Studie von Chang *et al.* (69) aus dem Jahr 2021 kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Mehrlinge nach ART eine niedrigere perinatale Todesrate haben als nach SC. In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden 570 perinatale Todesfälle nach ART und 25.158 Todesfälle nach SC von 2006 bis 2011 untersucht. Dabei war nicht nur bei Mehrlingen das Auftreten solcher Todesfälle nach ART im Vergleich zu SC geringer (22,8 pro 1.000 Geburten vs. 41,2 pro 1.000 Geburten), sondern auch bei Einlingen gab es diese Risikosenkung

durch ART Anwendung (7,0 pro 1.000 Geburten vs. 10,2 pro 1.000 Geburten). Selbst nach einer angepassten Analyse auf mögliche Störvariablen war die Risikosenkung der perinatalen Mortalität bei einer Schwangerschaftsdauer <28 Wochen durch ART sowohl bei Mehrlingen (aRR: 0,64; 95% CI: 0,45 bis 0,89) als auch bei Einlingen (aRR: 0,46; 95% CI: 0,26 bis 0,85) noch signifikant. (69)

## 2 Frühgeburten

Frühgeburten sind eine der Hauptursache für Mortalität und Morbidität von Neugeborenen weltweit (70). Der Begriff „Frühgeburt“ ist laut WHO (71) definiert als die Geburt eines lebenden Neugeborenen vor der 37. Schwangerschaftswoche (71). Die Frühgeburt wird in weitere Subgruppen unterteilt:

- *Extremely preterm birth* = Geburt vor der 28.SSW
- *Very preterm birth* (VPTB) = Geburt zwischen der 28. und der 32. SSW
- *Moderate to late preterm birth* (PTB) = Geburt zwischen der 32. und der 37.SSW (71)

In den miteinbezogenen Studien dieser Arbeit wird häufig nur zwischen „preterm birth“ (Geburt vor der 37.SSW) und „very preterm birth“ (Geburt vor der 32.SSW) unterschieden.

In einer Studie von Luke *et al.* (68), bei der das Frühgeburtenrisiko bei Mehrlingen nach ART, bei infertilen Müttern und bei fertilen Müttern verglichen wurde, konnte gezeigt werden, dass sowohl durch die ART als auch durch vorbestehende Infertilität der Mutter, das Risiko für PTB und VPTB signifikant höher ist (68). Somit wird in dieser Studie nicht nur ART als Risiko für Frühgeburten angesehen, sondern auch die Subfertilität der Mutter.

Um den Unterschied des Geburtszeitpunktes zwischen IVF-Behandlungen mit und ohne OS zu ermitteln, haben Sunkara *et al.* (36) 96.810 Lebendgeborene in ihre Analyse miteinbezogen. Die Inzidenz von PTB nach unstimulierter IVF lag bei 7,7% (n=20 von 260) und nach stimulierter IVF bei 9,6% (n=9.223 von 96.550). Die Inzidenz von VPTB nach unstimulierter IVF lag bei 0,8% (n=2 von 260) und nach stimulierter IVF bei 1,9% (n=1.881 von 96.550). Es konnte allerdings weder für PTB (OR: 1,27; 95% CI: 0,80 bis 2,00) noch für VPTB (OR: 2,56; 95% CI: 0,64 bis 10,31) ein signifikanter Unterschied zwischen beiden IVF-Techniken gezeigt

werden. Obwohl auch nach der angepassten Analyse für PTB (aOR: 1,43; 95% CI: 0,91 bis 2,26%) und VPTB (aOR: 3,0; 95% CI: 0,74 bis 12,08%) keine Signifikanz gezeigt werden konnte, waren die Konfidenzintervalle laut Sunkara *et al.* doch breit genug für die Vermutung eines klinischen Effektes (36).

Tatsumi *et al.* (72) verglichen in ihrer Studie die Auswirkung von Letrozol als ovarielle Stimulations-Möglichkeit bei IVF mit den Natural-Cycle-Protokollen bei IVF, mit dem Ergebnis, dass kein Unterschied bei der Anzahl von Frühgeburten gefunden wurde (72).

In der belgischen Kohortenstudie von Ombelet *et al.* aus dem Jahr 2016 (55) wird nicht nur die Durchführung einer IVF/ICSI als Risikofaktor für das Auftreten von Frühgeburten gesehen, sondern auch die ovarielle Stimulationsbehandlung ohne nachfolgende In-Vitro-Fertilisation. Obwohl das Risiko für Frühgeburten nach ART verglichen mit OS höher war, wurde auch die OS mit einem signifikant höheren Risiko für PTB und VPTB bei Einlingsschwangerschaften im Vergleich zur SC verbunden. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Zwillinge im Vergleich zu Einlingen nach IVF/ICSI ein gesteigertes Risiko für VPTB (um das 4 bis 5-fache) haben. Drillinge erhöhten das Risiko sogar auf das 15-fache. Sowohl bei Einlingen, Zwillingen und Drillingen ist das Risiko für eine zu frühe Geburt in der ART-Gruppe signifikant höher als in der SC-Gruppe. Somit gelten laut den Autoren nicht nur durch IVF/ICSI und durch OS erzeugte Schwangerschaften zu den Risikoschwangerschaften, sondern vor allem Mehrlingsschwangerschaften (55).

Wennberg *et al.* untersuchten in ihrer Studie (73) aus dem Jahr 2016 unter anderem das Auftreten von Frühgeburten nach ART, bezogen auf das mütterliche Alter. Insgesamt wurden 300.085 Neugeborene (Mehrlingsschwangerschaften ausgenommen) in die Studie aufgenommen, davon 39.919 Neugeborene nach ART und 260.166 nach spontaner Konzeption als deren Vergleichsgruppe. Obwohl sich das Risiko sowohl nach ART als auch nach spontaner Konzeption je nach Alter der Mutter veränderte, war das Risiko eine FG nach ART zu erleiden, bei den meisten mütterlichen Altersgruppen signifikant höher als ohne ART. Allerdings stieg das Risiko für eine Frühgeburt in der SC-Gruppe mit dem Alter an, wohingegen dieses Risiko in der ART-Gruppe mit dem Alter konstant blieb, bzw.

nur gering anstieg. Die Ursache für dieses Ergebnis könnte sein, dass junge Frauen oft eine zugrundeliegende Erkrankung haben, welche sie auf assistierte Reproduktionsmaßnahmen zurückgreifen lassen, wohingegen ältere infertile Frauen oft nur aufgrund des fortgeschrittenen Alters eine ART benötigen und sonst gesund sind (73).

Boulet *et al.* (53) analysierten u.a. bei über 4 Millionen Lebendgeborenen, ob die Verwendung von assistierten Reproduktionstechniken im Vergleich zur SC eine Auswirkung auf deren Schwangerschaftsdauer hatte. Dabei wurde PTB und VPTB nach ART deutlich häufiger beobachtet. 36,3% der Lebendgeborenen nach ART wurden vor der 37.SSW und 7,3% vor der 32.SSW geboren, wohingegen diese Zahlen bei SC deutlich niedriger lagen (PTB: 9,8%; VPTB: 1,6%) (53). Auch in der 2018 veröffentlichte Meta-Analyse von Cavoretto *et al.* (74) wird das Risiko von spontanen Frühgeburten bei Einlingsschwangerschaften nach IVF±ICSI mit dem Risiko nach spontaner Konzeption verglichen. Die Autoren gingen bei deren Analyse nur auf das Auftreten von spontanen Frühgeburten (=sPTB) ein, iatrogene Frühgeburten wurden dabei ausgeschlossen, mit der Begründung, dass es deutliche Unterschiede zwischen den Risikofaktoren, dem Management und der Prognose dieser zwei Subtypen von PTB gibt. Aus den 15 inkludierten Studien wurden insgesamt 61.677 Geburten auf deren Schwangerschaftsdauer hin analysiert, davon waren 8.044 Neugeborene mit 53.633 ohne IVF±ICSI empfangen worden. Von den Neugeborenen nach IVF±ICSI wurden 810 spontan vor der 37.SSW geboren (10,1%). Von den Neugeborenen der Vergleichsgruppe mit der spontanen Konzeption wurden 2.932 zu früh geboren (5,5%). Es wurde gezeigt, dass es eine signifikant höhere Inzidenz ( $p=0,06$ ) von sPTB bei Einlingsschwangerschaften nach IVF±ICSI im Vergleich zur spontanen Konzeption gibt (OR: 1,75; 95% CI: 1,50 bis 2,03). Es konnte nicht nur eine signifikante Steigerung des Risikos für spontane Frühgeburten vor der 37.SSW, sondern auch vor der 34.SSW nach ART im Vergleich zur SC gezeigt werden ( $p=0,34$ ). Insgesamt wurde das Risiko dieser spontanen Frühgeburten durch die Verwendung von ART um 80% erhöht. Allerdings wird von Cavaretto *et al.* darauf hingewiesen, dass diese Werte mit Vorsicht interpretiert werden sollten, weil die Qualität der Evidenz als niedrig, bis sehr niedrig eingestuft wurde (74).

Eine weitere Studie, welche die Verwendung von ART mit einem häufigerem Auftreten von FG in Verbindung bringt, ist die Studie von Yu *et al.* (75). Allerdings wurde kein Unterschied in der durchschnittlichen Schwangerschaftsdauer zwischen der ART-Gruppe und der SC-Gruppe ermittelt (75). Im Gegensatz dazu ermittelten Spector *et al.* (76) in ihrer Studie aus dem Jahr 2019 eine kürzere durchschnittliche Schwangerschaftsdauer bei IVF Anwendung im Gegensatz zu SC, sowohl für Einlinge als auch für Mehrlinge (Einlinge: 38,4 vs. 38,7 Wochen; Mehrlinge: 35,1 vs. 35,2 Wochen) (76).

Die im Jahr 2015 veröffentlichte Studie von Declercq *et al.* (67) beschäftigte sich u.a. mit dem Unterschied der Schwangerschaftsdauer bei Schwangeren nach ART mit solchen ohne ART, wobei letztere Gruppe noch in fertile und subfertile Eltern aufgetrennt wurde. Das Ergebnis zeigt bei Einlingen eindeutig ein höheres Risiko für Frühgeburten in der ART-Gruppe, verglichen sowohl mit der fertilen Gruppe als auch mit der subfertilen Gruppe (10,2% vs. 6,4% und 8,1%). Womit gezeigt wurde, dass nicht nur assistierte Reproduktionstechniken mit einer höheren Frühgeburtlichkeit einhergehen, sondern auch die Infertilität in der Vorgeschichte der Eltern mit einem höheren Risiko für PTB einhergehen kann. Die Ergebnisse bei den untersuchten Zwillingschwangerschaften sind nicht so eindeutig. Hier kam es nämlich in der ART-Gruppe zu einer durchschnittlich längeren Schwangerschaftsdauer als in der subfertilen Gruppe (35,6 Wochen vs. 35 Wochen), aber zu keinem signifikanten Unterschied beim Auftreten von Frühgeburten (67).

In der Meta-Analyse von Qin *et al.* (64) von 2016 wurden 50 Studien, die im Zeitraum von 1993 bis 2014 veröffentlicht wurden, u.a. auf das Auftreten von PTB und VPTB nach ART mit einer Gruppe ohne ART verglichen. Die inkludierten Studien waren allesamt Kohorten-Studien und umfassten insgesamt 161.370 Einlingsschwangerschaften nach ART und 2.280.241 Einlingsschwangerschaften nach spontaner Konzeption, ovarieller Stimulation oder Intrauteriner Insemination. Dabei konnte nach durchgeführter ART eine signifikante Erhöhung des Risikos für PTB (RR: 1,71; 95% CI: 1,59 bis 1,83;  $p < 0,00001$ ) und für VPTB (RR: 2,12; 95% CI: 1,73 bis 2,59;  $p < 0,00001$ ) gezeigt werden. Als einen reinen Risikovergleich ohne Ursachenfindung geben die Autoren eine Risikosteigerung bei Einlingen von

71% für das Auftreten von PTB und 112% für das Auftreten von VPTB durch die Durchführung einer ART an. Da die Schwangerschaften nach ovarieller Stimulation und IUI in die Gruppe der spontanen Konzeptionen eingeordnet wurden, könnte das Risiko der assistierten Reproduktionstechniken und deren negative Folgen sogar unterschätzt worden sein (64).

Eine weitere Meta-Analyse, bei welcher allerdings Mehrlingsschwangerschaften untersucht worden sind, wurde 2015 von Qin *et al.* (66) verfasst. Dabei untersuchten sie in einer Meta-Analyse von 39 Kohorten-Studien u.a. das Risiko, welches Zwillinge für PTB und VTPB haben, wenn sie durch die Anwendung von assistierter Reproduktionsmedizin empfangen worden sind. Mit dem Ergebnis, dass ART mit einem 8% höheren Risiko für PTB und mit einem 18% höheren Risiko für VPTB bei Mehrlingen einhergeht. Frühgeburten traten somit signifikant häufiger bei den Mehrlingen nach ART auf als bei Mehrlingen nach SC (66).

In der Studie von Yan *et al.* (77) wurden Einlinge untersucht, bei deren Implantation mehrere Embryonen im Zuge der künstlichen Befruchtung transferiert worden sind und bei denen es im Zuge der Schwangerschaft zu einem „vanishing twin“ Syndrom kam. Die Autoren kamen dabei zu dem Ergebnis, dass der Transfer von mehreren Embryonen mit einem erhöhten Vorkommen von Frühgeburten, im Vergleich zu dem Transfer von nur einem Embryo, einhergeht - unabhängig davon, ob es sich schlussendlich um eine Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft handelt (77).

In der großen Kohortenstudie von Pinborg *et al.* (78) wird der „frozen“ Embryotransfer mit spontanen Konzeptionen verglichen. Dabei kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die Anwendung von FET mit einem gesteigerten Risiko für Frühgeburten einhergeht (78). Somit gilt auch für diese Art von assistierter Reproduktionstechnik ein gesteigertes Risiko für Frühgeburten.

Die Frage, ob es durch die Verwendung von „frozen“ Embryotransfer im Vergleich zu ET ohne Kryokonservierung zu einem vermehrten Auftreten von Frühgeburten kommt, beantworteten Roque *et al.* in ihrer Meta-Analyse aus dem Jahr 2019 mit nein (61). Diese geburtshilfliche Komplikation wird nach dem Einsetzen von

kryokonservierten Embryonen in einigen der verwendeten Studien in dem Systemischen Review von Rienzi *et al.* (60) sogar seltener gesehen als nach dem Einsetzen von „frischen“ Embryonen. Die Ursache dafür könnte die natürliche Uterus-Umgebung sein, welche durch die zeitliche Trennung der ovariellen Stimulation vom Embryotransfer zustande kommt. Von dieser natürlichen Umgebung wird vermutet, dass sie die Plazentation und frühe Embryogenese besser fördert (60).

### 3 Geburtsgewicht

LBW = „low birth weight“: definiert durch Geburtsgewicht <2.500g

VLBW = „very low birth weight“: definiert durch Geburtsgewicht <1.500g

LBW-Babys haben ein 20mal so hohes Risiko zu Versterben, wie schwerere Neugeborene und stellen somit weltweit ein ernstzunehmendes Problem dar (70).

SGA = „small for gestational age“

Als SGA werden jene Feten oder Neugeborenen bezeichnet, die bezogen auf ihr Gestationsalter zu klein oder zu untergewichtig sind, meistens genauer definiert als ein Gewicht unter der 10. Perzentile der bevölkerungsbezogenen Wachstumskurve für das entsprechende Gestationsalter. Diese Klassifikation wurde 1995 vom Expertenkomitee der WHO entwickelt (79, 80).

LGA = „large for gestational age“

Als LGA werden übergewichtige Neugeborene, mit einem Geburtsgewicht, das über der 90. Perzentile liegt, bezeichnet (81). Verschiedene Komplikationen wie Totgeburt, Schulterdystokie, Asphyxie, Hypoglykämie, Atemnot und damit einhergehend eine gesteigerte perinatale Mortalität werden bei LGA gehäuft beobachtet (78).

Inwiefern assistierte Reproduktionstechniken Einfluss auf die Rate an LBW bzw. VLBW Neugeborene haben, wurde u.a. von Davies *et al.* (65) untersucht. Dabei gaben die Autoren an, dass Neugeborene nach ART bei der Geburt durchschnittlich weniger wogen als Kinder nach spontaner Konzeption (65). Auch

Boulet *et al.* (53) gaben an, dass die lebenden Neugeborenen nach ART häufiger weniger wogen als 2.500g und 1.500g (53). Wennberg *et al.* (73) kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Neugeborene nach ART bei allen untersuchten mütterlichen Altersgruppen ein signifikant erhöhtes Risiko haben, in die Gruppe der LBW oder VLBW Neugeborenen eingeteilt zu werden (73).

Das durchschnittliche Geburtsgewicht nach IVF wird von Spector *et al.* (76) in deren Kohorten-Studie, bei der 275.686 Neugeborene nach IVF mit 2.266.847 Neugeborene nach SC verglichen wurden, mit 3.264g bei Einlingen und mit 2.314g bei Mehrlingen angegeben. In der Vergleichsgruppe lagen diese Werte bei 3.315g und 2.335g, was auf ein deutlich reduziertes durchschnittliches Geburtsgewicht bei Einlingen und Mehrlingen nach IVF hinweist (76).

In der großen Meta-Analyse von Qin *et al.* (64) konnte sowohl ein gesteigertes Auftreten von LBW und VLBW als auch von SGA nach dem Einsatz von IVF und/oder ICSI im Vergleich zur Kontrollgruppe (Einlingschwangerschaften nach SC) gezeigt werden. Mit einem p-Wert von jeweils  $<0,00001$  waren diese Assoziationen mit dem Einsatz von ART statistisch signifikant. Diese Ergebnisse zeigen laut Qin *et al.*, dass es bei Einlingsschwangerschaften, die mit der Hilfe von assistierter Reproduktionstechnik entstanden sind, im Vergleich zu SC ein um 61% gesteigertes Risiko für LBW, um 112% für VLBW und ein um 35% gesteigertes Risiko für SGA gibt (64).

In einer anderen Meta-Analyse von Qin *et al.* (66) wurde dieselben Parameter der Neugeborenen, aber bei Mehrlingen, untersucht. Hier kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die Verwendung von ART das Auftreten von LBW und VLBW deutlich erhöht, aber keine signifikante Auswirkung auf die Häufigkeit von SGA hat. Für Mehrlinge, die durch die Hilfe von ART entstanden sind, stieg das Risiko im Vergleich zu natürlich empfangenen Mehrlingen um 4% für LBW und 13% für VLBW (66).

Declercq *et al.* (67) untersuchten in einer großen amerikanischen Kohortenstudie das Auftreten von niedrigem Geburtsgewicht und SGA bei ART Neugeborenen. Einlinge nach ART hatten zu den Einlingen der zwei Vergleichsgruppen (SC mit fertilen Eltern, SC mit subfertilen Eltern ohne ART) ein gesteigertes Risiko für LBW

(7,8% vs. 5,4% und 5,7%). Keine signifikanten Unterschiede gab es beim Auftreten von SGA bei Einlingen, allerdings wurde es in der ART-Gruppe häufiger beobachtet als in der subfertilen Gruppe (8,1% vs. 6,5%).

Bei den untersuchten Zwillingen gab es keinen signifikanten Unterschied von LBW bei den drei Gruppen, sehr wohl jedoch für VLBW. Letzteres wurde in der ART-Gruppe seltener beschrieben. Das Risiko für SGA bei Zwillingen wird bei der subfertilen und der ART-Gruppe als gleich genannt. Ein 15-20% erniedrigtes Risiko für SGA gibt es für beide Gruppen im Vergleich zu der fertilen Gruppe (67).

Einen Unterschied von dem durchschnittlichen Geburtsgewicht von Neugeborenen nach In-Vitro-Fertilisation und intrazytoplasmatischer Spermieninjektion konnte von Zhu *et al.* (82) in ihrer Studie im Jahr 2019 ermittelt werden. Dabei wogen Neugeborene nach ICSI im Durchschnitt mehr als Neugeborene nach IVF (82).

In der Analyse von Sunkara *et al.* (36) wurde die Auswirkung von der ovariellen Stimulation vor IVF-Behandlung auf das Geburtsgewicht ermittelt. Dabei lag die Inzidenz von LBW nach IVF ohne vorherige ovarielle Stimulation bei 6,6% (n=17 von 258) und nach durchgeführter Stimulation bei 9,5% (n=9.085 von 96.128). Für VLBW wurden folgende Inzidenzen errechnet: 0,4% (n=1 von 258) nach unstimulierter IVF und 1,8% (n=1.771 von 96.128) nach stimulierter IVF. Es konnte insgesamt kein signifikanter Unterschied zwischen erniedrigtem Geburtsgewicht (aOR: 1,58; 95% CI: 0,96 bis 2,58%), bzw. sehr niedrigem Geburtsgewicht (aOR: 5,35; 95% CI: 0,75 bis 38,16%) und der OS vor IVF gefunden werden. Allerdings waren laut Autoren die Konfidenzintervalle breit genug, dass eine klinisch wichtige Auswirkung der ovariellen Stimulation möglich wäre (36). In der Studie von Tatsumi *et al.* (72) wurde ebenfalls auf zwei verschiedene Protokoll-Möglichkeiten der IVF eingegangen. Einerseits die OS mit Letrozol und andererseits die *Natural-Cycle-IVF*. Dabei war das durchschnittliche Geburtsgewicht und die Rate an Neugeborenen mit LBW bzw. SGA bei beiden Gruppen gleich (72).

In der Studie von Ombelet *et al.* (55) wurde u.a. das Auftreten von LBW und VLBW bei Einlingsschwangerschaften nach OS ohne anschließender IVF und natürlicher Konzeption untersucht. Beide Parameter waren bei Schwangerschaft

nach OS signifikant erhöht. Somit war die ovarielle Stimulation in dieser Studie auch ohne nachfolgende künstliche Befruchtung ein Risikofaktor für ein niedriges Geburtsgewicht.

Bei dem Vergleich zwischen IVF/ICSI und SC bei Zwillingsschwangerschaften bezogen auf das Auftreten von VLBW-Neugeborenen war auffällig, dass die Rate an VLBW-Neugeborenen nach SC höher war als nach ART (OR: 0,83; 95% CI:0,72 bis 0,96;  $p=0,0137$ ). Da die Autoren einen Zusammenhang mit dem vermehrten Auftreten von monozygoten Zwillingen nach SC vermuteten, wurde auch eine Subgruppen-Analyse mit den Zwillingen gemacht, die nicht das gleiche Geschlecht aufwiesen und damit sicher dizygot waren. Das Risiko eines LBW war daraufhin nach ovarieller Stimulation ohne ART signifikant höher als nach spontaner Konzeption und auch nach IVF/ICSI signifikant höher als ohne Konzeptionshilfe. Zwischen OS und ART konnte kein Unterschied des Geburtsgewichtes gezeigt werden. Deswegen wird von den Autoren empfohlen, sowohl die Schwangerschaften nach ART als auch nach OS ohne ART als Risikoschwangerschaft anzusehen (unabhängig von der Anzahl der Feten) (55).

In der Studie von Henningsen *et al.* von 2018 (83) hatten die untersuchten neugeborenen Einlinge nach IVF/ICSI ein niedrigeres durchschnittliches Geburtsgewicht, als die Neugeborenen nach SC (3.440g vs. 3.507g). Der gleiche Zusammenhang galt auch bei den untersuchten Zwillingen, allerdings mit einer niedrigeren Differenz des Geburtsgewichts (83).

Im Gegensatz dazu konnte in einer chinesischen retrospektiven Kohortenstudie von Yu *et al.* (75) gezeigt werden, dass im Vergleich zur SC, nach ART häufiger LBW auftritt, aber das durchschnittliche Geburtsgewicht in etwa gleich bei beiden Gruppen ist (75).

In der Studie von Luke *et al.* (68) wurden 10.352 lebend-geborene Zwillinge auf ein Auftreten von niedrigem Geburtsgewicht untersucht. Dabei konnte eine Risikosteigerung für ein niedriges Geburtsgewicht bei Zwillingen nach ART und bei solchen, bei denen die Mutter eine diagnostizierte Infertilität in der Vorgeschichte hatte, gezeigt werden. Dementsprechend beschreiben die Autoren nicht nur ART als ein Risiko, sondern auch die Infertilität der Mutter an sich (68).

Die Frage, ob sich die Verwendung von tiefgefrorenen Embryonen bei einer künstlichen Befruchtung negativ auf die Rate an LBW im Vergleich zu direktem ET auswirkt, beantworteten Roque *et al.* in ihrer Meta-Analyse mit nein (61).

Perinatale Komplikationen, wie SGA und LBW, werden bei Implantation von kryokonservierten Embryonen in einigen der verwendeten Studien in dem Systemischen Review von Rienzi *et al.* (60) sogar seltener gesehen als nach dem Einsetzen von „frischen“ Embryonen. Gleich wie das im Kapitel „Frühgeburten“ erwähnte Auftreten von Frühgeburten in diesem Zusammenhang (60).

Eine aus dem Jahr 2014 veröffentlichte Studie von Pinborg *et al.* (78) beschreibt ein signifikant gesteigertes Risiko für LGA bei Einlingen nach der Anwendung von FET, sowohl im Vergleich zu frischem ET (aOR:1,34; 95% CI: 0,98 bis 1,80) als auch im Vergleich zu SC (aOR: 1,41; 95% CI: 1,01 bis 1,98). In dieser Kohortenstudie wurden 896 Einlinge nach FET mit 9.480 Einlingen nach ET und 4.510 Einlingen nach SC verglichen. Bei insgesamt 4,0% der Einlinge nach frischem ET, 3,9% der Einlinge nach SC und 5,8% der Einlinge aus der FET-Gruppe wurde ein LGA diagnostiziert. Zwischen IVF und ICSI wurde kein Unterschied in der Häufigkeit von LGA gefunden, weder nach FET noch nach direktem ET. In der weiteren Analyse wurden als einzige Prädiktoren für LGA der Einfrier- bzw. Auftauprozess und vorangegangene Geburten definiert. Es konnte allerdings auch ein Faktor ermittelt werden, der für die Anwendung von FET im Vergleich zu direktem ET spricht, nämlich das niedrigere Risiko für SGA und LBW für FET Einlinge. Im Gesamten wurde SGA bei 4,3% der Einlinge nach frischem ET, bei 3,0% der Einlinge nach SC und bei nur 2,5% der Einlinge nach FET beobachtet. Bei dem Vergleich von FET mit SC konnte kein signifikanter Unterschied beim Auftreten von LBW und VLBW beobachtet werden. Pinborg *et al.* (78) untersuchten zusätzlich Geschwister, bei denen ein Kind als FET und ein Kind als direkten ET implantiert wurde. Dabei gelang ihnen ein direkter Vergleich dieser beiden Gruppen. Trotz angepasster Analyse an Faktoren, wie die Geburtsreihenfolge und das Alter der Mutter, war das Risiko für LGA immer noch mehr als doppelt so groß bei FET Einlingen (aOR: 2,50; 95% CI: 1,04 bis 5,88). Diese Analyse lässt vermuten, dass auch Kinder von derselben Mutter durch FET ein höheres Risiko für LGA haben und damit nicht nur mütterliche Faktoren und die Geburtsreihenfolge für das vermehrte Auftreten von LGA

verantwortlich sind. Was die genaue Ursache dafür ist, bleibt derzeit noch unklar, aber epigenetische Veränderungen im frühen Embryonalstadium durch die Einfrier- und Auftauprozesse beim FET oder durch die unterschiedliche Reife zwischen Embryo und Endometrium bei der Implantation wären möglich (78).

Der Frage, ob es Unterschiede im neonatalen Outcome bei Einlingen mit oder ohne „vanishing twin“ Syndrom gibt, nahmen sich Yan *et al.* (77) in ihrer retrospektiven Studie von 2019 an. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Einlinge mit VTS (also solche, bei denen es einmal einen Zwilling gab) im Vergleich zu Einlingen ohne VTS, sowohl beim Transfer von frischen Embryonen als auch beim FET ein höheres Risiko haben zu leicht (LBW) geboren zu werden und eher auf eine Neugeborenen-Intensivstation aufgenommen werden müssen. Es wurde kein Unterschied beim Auftreten von SGA gefunden. Trotzdem zeigen die Ergebnisse von den 127.597 untersuchten künstlichen Befruchtungen, dass nicht nur Zwillinge, sondern auch Einlinge nach dem Transfer mehrerer Embryonen ein höheres Risiko für ein zu niedriges Geburtsgewicht aufweisen (77).

## 4 Angeborene Fehlbildungen

Kongenitale Fehlbildungen, auch als angeborene Malformationen, Anomalien, Missbildungen oder Geburtsfehler bezeichnet, sind strukturelle oder funktionelle Anomalien, einschließlich Stoffwechselstörungen, die von Geburt an vorliegen. Angeborene Fehlbildungen sind eine vielfältige Gruppe von Erkrankungen vorgeburtlichen Ursprungs, die durch einzelne Gendefekte, Chromosomendefekte, multifaktorielle Vererbung, Teratogene oder Mangelernährung verursacht werden (84). Dabei kann in 2/3 der Fälle keine eindeutige Ursache für die Fehlbildung gefunden werden (85).

Geschätzte 303.000 aller Neugeborenen versterben weltweit jedes Jahr in den ersten vier Wochen nach der Geburt aufgrund dieser Missbildungen (geschätzt von der WHO im Jahr 2016 (86)). Sie sind außerdem eine wichtige Ursache für das Versterben von Neugeborenen/Kindern und können bei den Überlebenden zu einer langfristigen Behinderung führen, welche mit erheblichen Einschränkungen im späteren Leben einhergeht (86). Aufgrund dessen ist es relevant, den Einfluss der assistierten Reproduktionsmedizin auf das Entstehen von Fehlbildungen genauer zu ergründen. In den folgenden Kapiteln werden deshalb wichtige Studien zu diesem Thema erläutert.

### 4.1 Fehlbildungsrisiko nach ART

In einer südaustralischen bevölkerungsweiten Kohortenstudie von Davies *et al.* (65) wurden 308.974 Geburten und Schwangerschaftsabbrüche, die wegen Fehlbildungen des Fetus erfolgten, analysiert und mit dem Auftreten von Fehlbildungen vom Zeitpunkt der Schwangerschaft bis zum fünften Geburtstag des Kindes verglichen. Es wurde gezeigt, dass das Risiko für Fehlbildungen aller Art nach assistierter Konzeption deutlich höher ist (8,3%), verglichen mit dem Risiko ohne assistierten Konzeptionsmaßnahmen (5,8%). Das gesteigerte Risiko für Fehlbildungen nach ART wurde nach multivariater Analyse, bei der auf wichtige Confounder eingegangen wurde (u.a. mütterliches Alter, mütterliche Vorerkrankungen, Nikotinkonsum und sozioökonomischer Status) zwar abgeschwächt, blieb aber trotzdem noch signifikant erhöht (aOR: 1,28; 95% CI: 1,16 bis 1,41). Damit wurde einerseits ein Zusammenhang zwischen ART und dem vermehrten Auftreten von Geburtsdefekten per se und andererseits auch von diversen Subkategorien (Zerebralparese; kardiovaskuläre, muskuloskelettale,

urogenitale und gastrointestinale Defekte) dargelegt. Dieselben Subkategorien, außer die gastrointestinalen Fehlbildungen, waren bei der reinen Betrachtung von Einlingen ebenfalls signifikant erhöht. Bei Mehrlingen wurde nur ein signifikant höheres Auftreten von respiratorischen Defekten beobachtet. Keine Assoziation wurde hingegen gefunden zwischen der Verwendung von ART und diversen Syndromen, wie dem Down-, Edwards-, Patau-, Pierre Robin-, Turner- und dem Klinefelter-Syndrom (65).

Heisey *et al.* (87) untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie 1.137.172 Lebendgeburten aus New York auf ein vermehrtes Auftreten von angeborenen Fehlbildungen nach ART oder anderen Fruchtbarkeits-Behandlungen. Die Prävalenz für Fehlbildungen bei Einlingen lag bei 2,9% in der ART-Gruppe und bei 2,0% in der SC-Vergleichsgruppe, was einem 1,4-fachen Risiko für das Auftreten von angeborenen Malformationen bei Lebensgeburten nach der Durchführung von assistierten Reproduktionsmaßnahmen entspricht (RR: 1,43; 95% CI: 1,19 bis 1,72). Die Autoren sprechen generell von einem leicht erhöhten, aber signifikanten Risiko für Geburtsfehler durch die Verwendung von ART. Im Speziellen wurde eine Assoziation zwischen ART und folgenden Fehlbildungen aufgedeckt: persistierender Ductus arteriosus, Hypospadie, Epispadie, Obstruktionen im Nierenbecken und im Ureter. Betroffen sind demnach vor allem das kardiovaskuläre System und das Urogenitalsystem. Es konnten außerdem vermehrt Fehlbildungen nach anderen Behandlungsmaßnahmen der Reproduktionsmedizin im Vergleich zu SC beobachtet werden, wobei dabei keine statistische Signifikanz erreicht wurde (RR: 1,12; 95% CI: 0,97 bis 1,27) (87).

In der australischen Studie von Halliday *et al.* (88) wurden 6.946 Einlinge nach IVF/ICSI, mit 20.838 Einlingen ohne IVF/ICSI, miteinander auf das Auftreten von Fehlbildungen der frühen Schwangerschaft verglichen. Es gab relativ gesehen mehr angeborene Malformationen aus der Zeit der Blastogenese nach ART als in der Kontrollgruppe (aOR: 1,36; 95% CI: 1,19 bis 1,55). In der ART-Gruppe wurde bei 6,4% der Neugeborenen eine solche Fehlbildung beobachtet und in der SC-Gruppe bei nur 4,8%. Das entspricht einem Auftreten von 1 pro 160 in der ART-Gruppe und 1 pro 400 in der SC-Gruppe (88).

Eine umfangreiche Meta-Analyse lieferten Wen *et al.* (89) im Jahr 2012, wobei einige Studien miteinbezogen wurden, in welchen das Risiko von kongenitalen Malformationen nach ART mit dem nach spontaner Konzeption verglichen wurde. Die Daten zogen die Autoren aus 46 Studien, mit einer Anzahl von 124.468 Neugeborenen nach durchgeführter ART. Es konnte eine signifikante Erhöhung des Risikos für Fehlbildungen nach der Anwendung von assistierter Reproduktionstechnik aufgezeigt werden (RR: 1,37; 95% CI: 1,26 bis 1,48). Das relative Risiko der einzelnen Studien lag dabei zwischen 0,56 und 5,53. Bei der Subgruppen-Analyse zeigte sich, dass alle Untergruppen der betrachteten Fehlbildungen<sup>3</sup> nach ART signifikant öfter auftraten als nach SC, besonders die kongenitalen Fehlbildungen des Nervensystems (RR: 2,01; 95% CI: 1,27 bis 3,20). Da vor allem die Systeme der frühen vorgeburtlichen Entwicklung betroffen zu sein scheinen, verweisen die Autoren auf die Möglichkeit, dass diese sensitiver für Fehlbildungen nach ART sein könnten (89).

In einer großen Kohortenstudie von Boulet *et al.* (53) von 2016 wurden die Daten von über 4 Millionen Lebendgeborenen aus 3 Staaten Amerikas ausgewertet (Daten von 2000 – 2010). Von diesen 4 Millionen wurden 1,4% mit der Hilfe von ART gezeugt (n=64 861). Die Autoren unterschieden dabei zwischen *non-chromosomalen* und *chromosomalen* Fehlbildungen und anschließend zwischen ausgewählten Untergruppen dieser. Unter den Lebendgeburten war die Prävalenz der non-chromosomalen Fehlbildungen nach ART (59,97 pro 10.000) höher als die Prävalenz dieser ohne ART (48,40 pro 10.000). Nach einer angepassten Analyse, bei welcher u.a. auf das maternale Alter, Vorerkrankungen und Tabakkonsum der Mutter eingegangen wurde, zeigte sich, dass das Risiko für  $\geq 1$  non-chromosomalen Defekt nach durchgeführter ART erhöht blieb ( $p > 0.001$ ). Drei Untergruppen der non-chromosomalen Fehlbildungen zeigten getrennt betrachtet auch ein gesteigertes Auftreten nach assistierter Reproduktionstechnik (in Tabelle 3 dargestellt). Dabei handelte es sich um das Auftreten von tracheoösophagealen Fisteln/ ösophagealen Atresien, Stenosen/Atresien des Rektums/Dickdarms und Reduktionsdeformitäten der unteren Extremität. Es wurde außerdem eine Assoziation zwischen der Verwendung von ART und der Transposition der großen

---

<sup>3</sup> Folgende Fehlbildungen wurden in die Analyse miteinbezogen:  
Nervensystem, urogenitales System, Verdauungssystem, Kreislaufsystem, muskuloskelettales System, Augen, Ohren, Gesicht und Nacken

Gefäße gefunden (53).

**Tabelle 3:** Unterschied zwischen chromosomalen und non-chromosomalen kongenitalen Fehlbildungen nach ART vs. Spontaner Konzeption  
Relevante Daten übernommen von Boulet et al. (53)

	ART (n=64.861)	Spontane Konzeption (n=4.553.215)	aRR (95% CI)	p-Wert
	Anzahl Prävalenz / 10.000	Anzahl Prävalenz / 10.000		
≥1 non-chromosomale Fehlbildung	389 59,97	22.036 48,40	1,28 (1,15 bis 1,42)	<0,001
Tracheoösophageale Fistel / Ösophageale Atresie	41 6,32	1093 2,40	1,93 (1,40 bis 2,67)	0,001
Stenose / Atresie des Rektums / Dickdarms	52 8,02	1893 4,16	2,03 (1,51 bis 2,74)	<0,001
Reduktionsdeformität der unteren Extremität	22 3,39	756 1,66	2,18 (1,39 bis 2,43)	0,007
≥ 1 Chromosomale Fehlbildung bei Frauen ≥ 35.Lebensjahr	79 22,71	2936 42,56	0,61 (0,48 bis 0,76)	<0,001
Down-Syndrom bei Frauen ≥ 35.Lebensjahr	74 21,27	2603 37,73	0,63 (0,49 bis 0,80)	0,001

Boulet *et al.* (53) haben sich die Assoziation zwischen ART und Fehlbildung zusätzlich bei nur *einem* Fetus pro Schwangerschaft genauer angesehen und festgestellt, dass dieselben angeborenen non-chromosomalen Fehlbildungen nach ART erhöht blieben. Nur für die Reduktionsdeformität der unteren Extremität wurden dazu keine Daten angegeben, weil deren Anzahl zu gering war, um mitbewertet zu werden. Im Gegensatz dazu gab es bei ART und Mehrlingsschwangerschaften nur ein gesteigertes Auftreten von Atresien/Stenosen des Rektums/Dickdarms (aRR: 2,39; 95% CI: 1,38 bis 4,12; p=0,01). Somit konnte die Verwendung von ART mit einem gesteigerten Vorkommen von muskuloskelettalen und gastrointestinalen Fehlbildungen in Verbindung gebracht werden, wobei eine zugrundeliegende Infertilität als Ursache dieser Assoziation nicht ausgeschlossen werden konnte.

Des Weiteren wurden die chromosomalen Fehlbildungen (Trisomie 13,18 und 21) in dieser Kohortenstudie (53) ausgewertet, mit dem Ergebnis, dass Frauen unter 35 Jahren nach ART ein gesteigertes Aufkommen von Trisomie 21 hatten. Allerdings blieb dieser Wert nicht signifikant nach angepasster Analyse (p=0,18).

Bei Frauen  $\geq 35$ .Lebensjahr ergab sich nach durchgeführter ART eine *niedrigere* Prävalenz des Down-Syndroms als bei Frauen nach SC in diesem Altersbereich (in Tabelle 3 mit Stern gekennzeichnet). Als mögliche Erklärung wird auf die häufigere Inanspruchnahme der Präimplantationsdiagnostik bei älteren Frauen, welche sich durch assistierte Reproduktionstechniken helfen lassen, hingewiesen (53).

In der 2018 veröffentlichten retrospektiven Kohortenstudie von Yu *et al.* (75) wurde das Auftreten von Fehlbildungen nach ART in der chinesischen Bevölkerung untersucht. Dabei wurden insgesamt 2.243.125 Geburten analysiert, wobei 6.372 Geburten durch die Anwendung von assistierten Reproduktionstechniken zustande kamen. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Verwendung von ART das Risiko für das Auftreten von Fehlbildungen signifikant erhöht war (im Vergleich zu SC). Fehlbildungen traten bei 19,73 pro 1.000 Lebendgeburten nach ART und bei nur 10,82 pro 1.000 Lebendgeburten der restlichen Bevölkerung auf. Selbst nach angepasster Analyse an mögliche Confounder, wie dem maternalen Alter, wurde dieses Risiko nur leicht abgeschwächt (aRR: 1,36; 95% CI: 1,14 bis 1,62). Allerdings blieb das Risiko nur bei Einlingen signifikant erhöht und nicht bei Mehrlingen. Bei der Betrachtung welche Fehlbildungen im Speziellen durch ART häufiger auftraten, wurde eine signifikante Steigerung von muskuloskelettalen, gastrointestinalen und genitalen Defekten (häufiger bei Einlingen) und von kardialen Septumdefekten (häufiger bei Mehrlingen) beobachtet. Nur bei dem Auftreten von Lippen- Gaumenspalten konnte keine Assoziation zu ART gefunden werden (75).

In der großen amerikanischen retrospektiven Kohortenstudie von Shechter-Maor *et al.* aus dem Jahr 2018 (90) wurde ebenfalls das Vorkommen von Fehlbildungen nach ART und nach SC miteinander verglichen. Die Daten wurden von 11.862.780 Lebendgeburten zwischen 2011 und 2013 erhoben und auf grundlegende Charakteristika, wie dem mütterlichen Alter, aufeinander abgeglichen. Davon wurden 11.791.730 Neugeborene spontan und 71.050 durch IVF/ICSI empfangen. Shechter-Maor *et al.* (90) gingen bei ihrer Recherche auf folgende Fehlbildungen ein: zyanotische Herzfehler, Lippen- Gaumenspalten, Omphalozele, Hypospadie und Neuralrohrdefekte. Im Gesamten konnte nach ART ein vermehrtes Auftreten

dieser Defekte gefunden werden, mit einer Prävalenz von 77 pro 10.000 im Vergleich zu 25 pro 10.000 bei spontaner Konzeption (OR: 2,14; 95% CI: 1,94 bis 2,35). Somit steigerte die Anwendung von ART das Risiko für eine solche Fehlbildung auf das Doppelte. Bei der Betrachtung der einzelnen Fehlbildungen, kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass der häufigste Defekt nach ART der zyanotische Herzfehler ist (ART: 0,50%; SC: 0,07%). Zusätzlich konnte ein signifikant erhöhtes Risiko von Lippen- Gaumenspalten und Hypospadie nach ART gezeigt werden (90).

In dem systemischen Review aus dem Jahr 2016 von Qin *et al.* (64) wurde gezeigt, dass es nach einer IVF und/oder einer ICSI ein signifikant höheres Risiko für Fehlbildungen gibt (RR: 1,37; 95% CI: 1,29 bis 1,45). Es wurde bei Einlingen eine Risikosteigerung von 37% für Fehlbildungen nach ART im Vergleich zu SC errechnet (64).

In der Meta-Analyse, die im Jahr 2015 von Qin *et al.* (66) veröffentlicht wurde, sind dieselben Parameter bei 135.695 Mehrlingsschwangerschaften analysiert worden. Mit dem Ergebnis, dass auch bei Mehrlingen die Durchführung von ART einen signifikanten Risikofaktor dargestellt hat und dass das Fehlbildungsrisiko nach ART verglichen mit SC um ganze 11% höher ist (66). Ein leicht vermehrtes Auftreten von Fehlbildungen bei Mehrlingsschwangerschaften nach IVF konnte auch von Luke *et al.* (68) in deren Studie von 2017 gefunden werden. Verglichen wurden dabei die Zwillinge nach IVF mit solchen nach SC (68). In der Studie von Heisey *et al.* (87) war das Relative Risiko für angeborene Fehlbildungen bei Zwillingsschwangerschaften nach ART ebenfalls höher als nach SC (RR: 1,26; 95% CI: 1,01 bis 1,57) (87).

Yan *et al.* (77) setzten sich in deren Studie, die im Jahr 2019 veröffentlicht wurde, u.a. mit der Frage auseinander, welchen Einfluss das „vanishing twin“ Syndrom auf die Rate an Fehlbildungen hat. Untersucht wurden dabei 127.597 Zyklen, mit dem Ergebnis, dass es keinen Unterschied der angeborenen Fehlbildungsrate bei Kindern mit und ohne VTS gab (77).

In der bevölkerungsbasierten Studie von Parazzini *et al.* (91) aus dem Jahr 2015 wurden 277.043 Neugeborene von 2010 bis 2012 bei ihrer Entlassung auf

kongenitale Malformationen untersucht. 2,5% davon wurden mittels IVF, ICSI, induzierter Ovulation, IUI und anderen nicht genauer beschriebenen Methoden gezeugt (n=7057). Fehlbildungen traten bei 4,4% der spontanen Konzeptionen und bei 6,7% nach ART auf (OR: 1,67; 95% CI: 1,50 bis 1,90). Obwohl dabei ein gesteigertes Auftreten von Fehlbildungen nach ART erkenntlich war, blieb diese Assoziation nach dem Miteinbeziehen von möglichen Confoundern, wie u.a. dem mütterlichen Alter, der Parität und möglichen Mehrlingsschwangerschaften, nicht mehr bestehen. Eine einzige Untergruppe der angeborenen Malformationen blieb in der ART-Gruppe deutlich (aber ohne Signifikanz) erhöht, nämlich die muskuloskelettalen Fehlbildungen (91). Somit ist diese Studie eine der wenigen, bei der die Anwendung von ART nicht mit einem generell gesteigerten Auftreten von kongenitalen Malformationen einhergeht.

Ein weiterer invasiver Eingriff in die Integrität der Gameten ist das „Assisted Hatching“ (siehe Kapitel „Assisted Hatching“). Ob die Schlüpfhilfe sich negativ auf die Unversehrtheit des Fetus auswirkt oder ob die Rate an kongenitalen Fehlbildungen unverändert bleibt, untersuchten Boulet *et al.* (53) und Liberman *et al.* (92) in deren Studien. In der amerikanischen Studie von Boulet *et al.* (53) wurden die Neugeborenen nach assistierter Reproduktionstechnik auf die Auswirkung von AH zum Auftreten von ausgewählten non-chromosomalen Fehlbildungen hin untersucht. Dabei konnte eine grenzwertige Steigerung dieser Defekte nach AH vermerkt werden. Allerdings war der p-Wert nach angepasster Analyse >0.05 und der Zusammenhang somit nicht signifikant (53). In der Studie von Liberman *et al.* (92) konnte eine leicht erhöhte Prävalenz von non-chromosomalen Fehlbildungen nach AH im Vergleich zu anderen ART Verfahren gezeigt werden (92).

## **4.2 IVF vs. ICSI**

Obwohl die In-Vitro-Fertilisation und die intrazytoplasmatische Spermieninjektion zu den assistierten Reproduktionstechniken gehören, sind sie in ihrer Durchführung doch verschieden (siehe Kapitel „In-Vitro-Fertilisation“ und „Intrazytoplasmatische Spermieninjektion“). Ob sie sich bezogen auf die Fehlbildungsrate voneinander unterscheiden, wird anhand relevanter Studien in diesem Kapitel behandelt.

In einer japanischen Studie von Ooki (93) aus dem Jahr 2015 wurde das Auftreten von angeborenen Fehlbildungen nach IVF mit dem nach ICSI verglichen. Dazu wurden die Daten von 2.725 Tot- und Lebendgeburten mit diagnostizierten Fehlbildungen von 2004 bis 2012 herangezogen. Es konnte dabei gezeigt werden, dass Neugeborene nach ICSI über die gesamte Zeitspanne eine gering, aber signifikant höhere Prävalenz für Malformationen aufwiesen als solche nach IVF (RR:1,15; 95 % CI: 1,02 bis 1,29). Allerdings wurde in dieser Studie kein Bezug auf mögliche Fehlerquellen (mütterliches Alter, Raucher-Anamnese, Vorgeschichte, sozioökonomischer Status) genommen und 470 Fehlbildungen bei abgetriebenen Feten wurden ebenfalls nicht miteinbezogen (93).

Bei der getrennten Betrachtung von IVF und ICSI kamen Davies *et al.* (65) zu dem Ergebnis, dass nur die intrazytoplasmatische Spermieninjektion nach Multivarianzanalyse mit einem signifikant höheren Risiko für Fehlbildungen einhergeht (aOR: 1,57; 95% CI: 1,30 bis 1,90). Die Anwendung einer In-Vitro-Fertilisation konnte nicht länger mit einem signifikant gesteigerten Risiko in Verbindung gebracht werden (aOR: 1,07; 95% CI: 0,90 bis 1,26) (65).

In einer großen retrospektiven Studie von Zhu *et al.* (82) wurden 18.221 Geburten aus der Zeit von 2005 bis 2017 ausgewertet. Dafür wurden alle Säuglinge miteinbezogen, die mit Hilfe von IVF oder ICSI gezeugt wurden, sich mindestens in der 23 Schwangerschaftswoche befanden und über 500g Geburtsgewicht aufwiesen. In der Studie wurde berechnet, dass das unangepasste Risiko einer angeborenen Fehlbildung jeglicher Art mit 1,57% bei IVF und 1,67% bei ICSI liegt (82). Im Vergleich dazu lagen diese Werte bei der Studie von Davies *et al.* (65) mit 1,26% bei IVF und 1,77% bei ICSI. Nach angepasster Analyse zeigte sich allerdings im Gegensatz zur Studie von Davies *et al.* (65) bei der chinesischen Studie kein signifikanter Unterschied bei dem Auftreten von Fehlbildungen zwischen IVF und ICSI (aOR: 0,97; 95% CI: 0,72 bis 1,30) (82). Bei der Prävalenz von multiplen angeborenen Malformationen konnte ebenfalls keine signifikante Assoziation mit den einzelnen ART Methoden in der Studie von Zhu *et al.* (82) gezeigt werden (aOR: 0,78; 95% CI: 0,22 bis 2,74). In Tabelle 4 sieht man die einzelnen Subkategorien der untersuchten kongenitalen Fehlbildungen der Studie aufgelistet, aufgeteilt in Gruppen nach IVF und ICSI, für jeweils einen oder zwei

Feten. 1,15% der Schwangerschaften mit einem Fetus nach IVF und 1,38% nach ICSI wiesen eine kongenitale Malformation auf. Bei den Zwillingen kam man auf die Prozentzahlen 2,74% nach IVF und 2,58% nach ICSI. Trotzdem gab es nur eine einzige Subkategorie mit signifikant erhöhtem Risiko nach durchgeführter ICSI im Vergleich zur IVF und das waren die kongenitalen Malformationen des Kreislaufsystems bei Einlingen (in Tabelle 4 rot hervorgehoben) (82).

**Tabelle 4:** Auflistung von verschiedenen Fehlbildungen nach IVF und ICSI übernommen von Zhu et al. (82)

Logistic regression for birth defects of singleton and twins infants conceived with ICSI compared with IVF, 2005–2017.

	Singleton			Twins		
	IVF n(%)	ICSI n(%)	aOR(95%CI) <sup>a</sup> ICSI VS. IVF	IVF n(%)	ICSI n(%)	aOR(95%CI) <sup>a</sup> ICSI VS. IVF
Number	9327	4216		3316	1354	
Any defect	107(1.15)	58(1.38)	1.12(0.76,1.64)	91(2.74)	35(2.58)	0.84(0.52,1.33)
Multiple defects	7(0.08)	1(0.02)	0.56(0.06,5.25)	5(0.15)	3(0.22)	1.02(0.21,4.88)
Congenital malformations of the nervous system Q00-Q07	1(0.01)	2(0.05)	4.11(0.22,78.12)	5(0.15)	1(0.07)	0.32(0.03,3.10)
Congenital malformations of eye, ear, face, and neck Q10-Q18	10(0.11)	0	-b	3(0.09)	1(0.07)	0.58(0.05,7.10)
Congenital malformations of the circulatory system Q20-Q28	41(0.44)	34(0.81)	1.82(1.06,3.12)	48(1.45)	24(1.77)	1.12(0.62,2.01)
Congenital malformations of the respiratory system Q30-Q34	13(0.14)	4(0.09)	0.47(0.12,1.82)	9(0.27)	5(0.37)	0.80(0.21,3.09)
Cleft lip and cleft palate Q35-Q37	4(0.04)	5(0.12)	1.75(0.35,8.73)	1(0.03)	0	-b
Congenital malformations of the digestive system Q38-Q45	10(0.11)	2(0.05)	0.38(0.07,1.90)	8(0.24)	2(0.15)	0.56(0.09,3.57)
Congenital malformations of genital organs Q50-Q56	4(0.04)	1(0.02)	0.73(0.07,7.87)	5(0.15)	1(0.07)	0.67(0.06,6.95)
Congenital malformations of the urinary system Q60-Q64	5(0.05)	2(0.05)	1.02(0.16,6.50)	2(0.06)	0	-b
Congenital malformations of the musculoskeletal system Q65-Q79	17(0.18)	6(0.14)	0.64(0.20,2.00)	7(0.21)	1(0.07)	0.37(0.04,3.44)
Chromosomal abnormalities, not elsewhere classified Q90-Q99	3(0.03)	1(0.02)	1.26(0.11,14.56)	2(0.06)	1(0.07)	0.90(0.07,12.09)
Hematologic abnormalities D50-D89	1(0.01)	2(0.05)	6.32(0.39,102.72)	4(0.12)	1(0.07)	0.57(0.05,5.97)
Metabolic abnormalities E00-E90	3(0.03)	0	-b	2(0.06)	1(0.07)	1.81(0.12,27.82)
Other congenital malformations Q80-Q89	2(0.02)	1(0.02)	2.06(0.18,23.84)	0	0	-b

<sup>a</sup>Adjusted by maternal age, infertility type, causes of infertility, and year of birth; IVF as reference.

<sup>b</sup>Not applicable due to no cases.

In der Meta-Analyse von Wen *et al.* (89) wurden die beiden assistierten Reproduktionstechniken ebenfalls etwas genauer analysiert. 46.890 Neugeborene nach IVF und 27.754 Neugeborene nach ICSI wurden aus 24 miteinbezogenen Studien auf die Differenz ihres Fehlbildungsrisikos miteinander verglichen. Das relative Risiko für Fehlbildungen nach ICSI verglichen mit spontaner Konzeption (RR: 1,58) war zwar höher als das nach IVF verglichen mit SC (RR:1,30), aber diese Assoziation erreichte keine statistische Signifikanz (p=0,113). Somit konnte in dieser Meta-Analyse (89) gleich wie bei der Studie von Boulet *et al.* (53) und von Liberman *et al.* (92) zwar ein höheres Risiko für kongenitale Fehlbildungen nach durchgeführter ART im Vergleich zur spontanen Empfängnis gezeigt werden, aber kein höheres Risiko nach einer ICSI im Vergleich zu einer IVF (89, 92).

Eine Studie, die ebenfalls den Unterschied zwischen IVF und ICSI untersuchte, war die Studie von Parazzini *et al.* (91) aus dem Jahr 2015. Dabei kamen die Autoren nicht nur zu dem Ergebnis, dass ART keinen Risikofaktor für Fehlbildungen darstellt, sondern auch dass IVF und ICSI keine unterschiedlichen

kongenitalen Fehlbildungsrisiken aufweisen (91). Des Weiteren wurde von Halliday *et al.* (88) auch kein Unterschied, der eine starke Evidenz aufweisen würde (bezogen auf die Rate an früh entwickelten Fehlbildungen bei der fetalen Entwicklung) gefunden (88). Eine weitere Studie, die zu diesem Ergebnis kam, war die Studie von Tatsumi *et al.* (72) aus dem Jahr 2017, womit eine ICSI in diesem Sinne nicht risikoreicher wäre als eine IVF (72).

### **4.3 Infertilität vs. ART**

Einige Studien haben sich nicht nur auf das Fehlbildungsrisiko bezogen, das von ART ausgeht, sondern auch auf das mögliche Fehlbildungsrisiko der zugrundeliegenden Infertilität der Eltern. Es besteht nämlich die Möglichkeit, dass nicht die Anwendung von assistierten Reproduktionstechniken an sich das Risiko für Malformationen erhöht, sondern die Faktoren, die zu einer Infertilität der Eltern führen. In diesem Kapitel werden einige wichtige Studiendaten zu diesem Thema angeführt.

Bei dem Vergleich des Risikos zwischen fertilen Frauen mit SC und Frauen mit SC und Infertilität in der Vorgeschichte<sup>4</sup>, zeigte sich bei Davies *et al.* (65) für die zuletzt genannten in der jetzigen Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für kongenitale Malformationen (aOR: 1,25; 95% CI: 1,01 bis 1,56). Allerdings zeigte sich auch bei ehemals infertilen Frauen mit jetziger Schwangerschaft, die nie eine ART in Anspruch nahmen, ein leicht erhöhtes Risiko (aOR: 1,29; 95% CI: 0,99 bis 1,68) (65).

In der retrospektiven Kohortenstudie von Liberman *et al.* (92) wurde einerseits ermittelt, ob die Anwendung von ART Methoden mit non-chromosomalen Fehlbildungen assoziiert werden kann und andererseits, wie viel sich von dem Fehlbildungsrisiko nach ART durch Mehrlingsschwangerschaften und die Infertilität der Mutter erklären lässt. Dafür wurden 17.829 Geburten nach ART und 9.431 Geburten nach diagnostizierter Infertilität, mit 445.080 Geburten von fertilen Müttern verglichen. Schwangerschaftsabbrüche wegen Fehlbildungen wurden dabei nicht miteinbezogen. Die Prävalenz für Fehlbildungen lag in der ART-Gruppe bei 199,1 pro 10.000 Geburten, in der Gruppe mit

---

<sup>4</sup> Definiert durch: erfolgreiche Schwangerschaft nach ART in der Vergangenheit

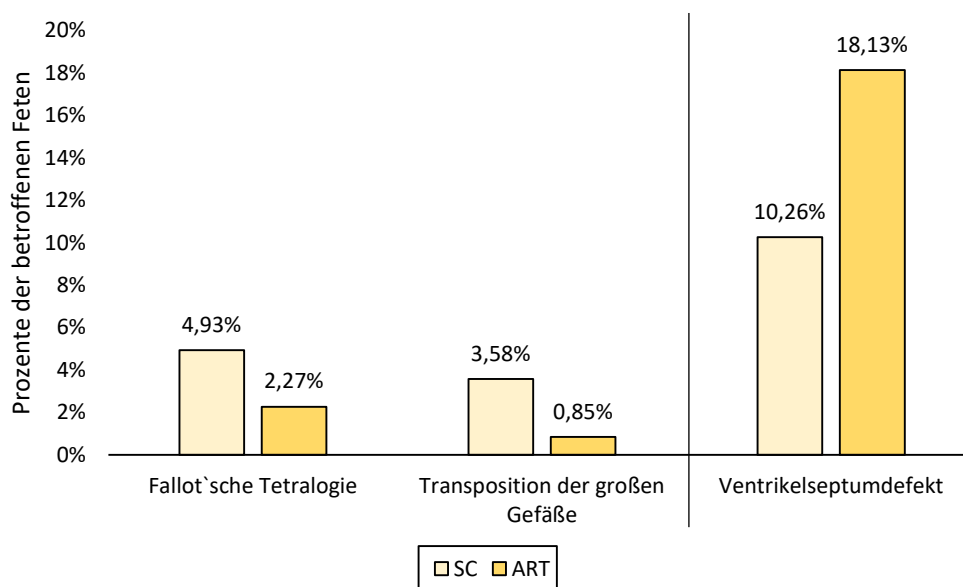
Fruchtbarkeitsschwierigkeiten bei 171,8 pro 10.000 und in der Vergleichsgruppe bei 138,9 pro 10.000. Diese Zahlen zeigten sowohl eine erhöhte Prävalenz für Malformationen nach ART als auch in geringerem Ausmaß nach diagnostizierter Infertilität (ohne durchgeführte ART). Nachdem auf Confounder, wie das Alter der Mütter, eingegangen wurde, untersuchten Liberman *et al.* (92) auch die verschiedenen Arten von angeborenen Fehlbildungen. In der ART-Gruppe kam es generell zu einer erhöhten Prävalenz von kardialen und nicht-kardialen Fehlbildungen. Im Speziellen kam es häufiger zu kardiovaskulären, gastrointestinalen, urogenitalen und muskuloskelettalen Fehlbildungen. Die Infertilität per se wurde mit einem gesteigerten Auftreten von orofazialen Fehlbildungen in Verbindung gebracht. Demnach scheint eine zugrundeliegende Infertilität laut Autoren auch eine wichtige Rolle bei der erhöhten Prävalenz von Fehlbildungen nach ART zu spielen (92).

#### **4.4 Kardiovaskuläre Fehlbildungen**

Die häufigsten kongenitalen Organmalformationen sind die kongenitalen Herzfehler, welche laut EUROCAT mit einer Prävalenz von 79.76 pro 10.000 Geburten auftreten und oft Ursache für perinatale Mortalität darstellen (94, 95). Chromosomale Anomalien (Down-, Edward-, Patau-, Turner- und Di George-Syndrom) und genetische Mutationen sind ursächlich für unter 15% der kongenitalen Herzfehler. In den meisten Fällen bleibt die Ursache unklar, daher ist es umso wichtiger, potenzielle Risikofaktoren der angeborenen Herzfehler, wie die Anwendung assistierter Reproduktionstechniken, zu analysieren (94).

Die Autoren mehrerer großer Studien gingen auf diese Thematik genauer ein. Dabei kamen Davies *et al.* in ihrer Kohortenstudie (65) zu demselben Ergebnis wie Heisey *et al.* in deren Kohortenstudie (87), nämlich dass bei Schwangerschaften nach ART das Risiko für kardiovaskuläre Defekte höher ist als ohne ART (65, 87). Die untersuchten Neugeborenen aus der Studie von Liberman *et al.* (92) wiesen nach einer IVF oder ICSI ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Herzfehler auf. Im Speziellen kam es häufiger zu atrialen und ventrikulären Septumdefekten und zur Fallot'schen Tetralogie (92).

Giorgione *et al.* (94) untersuchten in ihrer Meta-Analyse ebenfalls den Zusammenhang von IVF/ICSI mit kongenitalen Herzfehlern. Die Daten von Neugeborenen nach ART (n=25.856) wurden mit denen nach SC (n=287.995) verglichen. Angeborene Herzfehler wurden bei 1,3% Kindern nach ART und bei 0,68% Kindern nach SC diagnostiziert. Die Anwendung einer assistierten Reproduktionstechnik steigerte also das Risiko für kongenitale Herzfehler verglichen mit SC signifikant um ca. 50% (p=0,0001). Bei der Analyse der Subgruppen, kam es zu teils widersprüchlichen Ergebnissen. Die Ventrikelseptumdefekte kamen in der ART-Gruppe deutlich häufiger vor als in der SC-Gruppe (p<0,0001), was dem Gesamtergebnis, nämlich dass das kardiale Fehlbildungsrisiko durch ART ansteigt, entspricht. Die Fallot'sche Tetralogie und die Transposition der großen Gefäße kamen wiederum in der SC-Gruppe häufiger vor als nach ART (jeweils p<0,05) (siehe Abbildung 11) (94).



**Abbildung 11:** Verteilung von verschiedenen Herzfehlern mit und ohne durchgeführter ART  
Daten übernommen aus Giorgione *et al.* (94)

Trotzdem sprechen die Autoren, Giorgione *et al.* (94), von einer generellen Risikosteigerung von kardialen Malformationen durch ART. Diese signifikante Risikosteigerung blieb auch nach angepasster Analyse an mögliche Fehlerquellen (p=0,43), wie fortgeschrittenes mütterliches Alter oder mütterliche Vorerkrankungen und nach reiner Betrachtung von Einlingsschwangerschaften bestehen (p=0,18) (94).

#### **4.5 Fehlbildungsrisiko nach den verschiedenen Arten des Embryonentransfers**

Davies *et al.* untersuchten in ihrer Studie (65) den Zusammenhang zwischen Malformationen und der Art des Embryotransfers nach IVF/ICSI, mit dem Ergebnis, dass es zwar einen signifikanten Anstieg der Fehlbildungen bei direktem Embryonentransfer nach ART verglichen mit SC gibt, aber keinen beim „frozen“ Embryotransfer (65).

In der chinesischen Kohortenstudie von Yu *et al.* (75) wurde vor allem ein signifikant erhöhtes Risiko von Fehlbildungen nach direktem ET bei IVF und nach FET bei ICSI beobachtet. Somit hat sich in dieser Studie die Theorie der Selektion durch den Auftauprozess nicht bewahrheitet, weil durch den „frozen“ Embryotransfer nach ICSI sehr wohl ein signifikant erhöhtes Risiko für Malformationen gezeigt wurde (75).

Im Gegensatz dazu konnte in der Studie von Zhu *et al.* (82) kein signifikanter Unterschied zwischen FET und dem Transfer „frischer“ Embryonen erfasst werden, weder bei IVF noch bei ICSI. Zusätzlich wurde beim FET auf die Anzahl und die möglichen Stadien des Embryos während des Transfers eingegangen, aber sowohl für den Embryonentransfer im Teilungsstadium als auch im Blastozystenstadium wurde kein vermehrtes Auftreten von Geburtsdefekten gefunden. Laut dieser Studie (82) ist es bezogen auf das Fehlbildungsrisiko irrelevant, ob man sich für einen FET oder einen direkten ET entscheidet (1, 82).

Roque *et al.* (61) untersuchten in ihrer Meta-Analyse von 2019 das Auftreten von kongenitalen Malformationen nach eFET und ET ohne Kryokonservierung als Nebenparameter bei 3.665 Patienten und konnten zwischen diesen beiden Varianten keinen signifikanten Unterschied beschreiben (RR:0,88; 95% CI: 0,46 bis 1,69) (61).

Boulet *et al.* (53) untersuchten in ihrer Studie, ob es bei den Neugeborenen nach ART durch die Implantation von mehr als zwei Embryonen im Vergleich zur Implantation von nur einem Embryo ein gesteigertes Auftreten von non-chromosomalen Fehlbildungen gibt. Mit einem p-Wert von  $>0.99$  bei angepasster Analyse konnte hierfür keine Signifikanz gezeigt werden. Auch das jeweilige

Stadium des Embryotransfers war in dieser Studie nicht mit einem gesteigerten bzw. gesenkten Risiko für kongenitale Malformationen verbunden (53).

In der australischen Studie von Halliday *et al.* (88) wurde das Risiko einer kongenitalen Malformation der beiden Gruppen (i) frischer Embryotransfer und (ii) FET miteinander verglichen. Dabei konnte kein Unterschied mit starker Evidenz für das generelle Auftreten einer kongenitalen Malformation gezeigt werden. Allerdings war die Anzahl an einer speziellen Gruppe von Fehlbildungen bei „frischem“ Embryonentransfer signifikant erhöht (aOR: 3,65; 95% CI: 2,02 bis 6,59) und beim FET nicht (aOR: 1,60; 95% CI: 0,69 bis 3,69), verglichen mit einer Kontrollgruppe ohne ART. Diese Gruppe waren Fehlbildungen aus der Zeit der Blastogenese, den ersten 4 Wochen der embryonalen Entwicklung nach der Befruchtung. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass es bei der Anwendung von ART zum Zeitpunkt der Implantation zu einem Mechanismus kommt, der den Embryo in diesem frühen Stadium negativ beeinflusst. Dieser Mechanismus scheint bei der Durchführung eines FET wegzufallen, wodurch das Risiko für Defekte der Blastogenese durch den Gefrierprozess auf ein normales Level gesenkt wird (88).

In der japanischen Studie von Ooki (93) konnte gezeigt werden, dass in der Zeit von 2004 bis 2006 signifikant mehr angeborene Fehlbildungen bei frischen ET als bei FET vorkamen (RR:1,39; 95 % CI: 1,12 bis 1,72). Der Autor weist allerdings darauf hin, dass im Laufe der Studie tendenziell mehr FET als direkte ET durchgeführt worden sind und dass diese Zahlendifferenz das Ergebnis stark beeinflusst hat. Derselbe Vergleich wurde nämlich bei Mehrlingsschwangerschaften angestellt, mit dem Ergebnis, dass kongenitale Malformationen bei FET signifikant öfter als bei direktem ET aufgetreten sind (RR: 0,70; 95 % CI: 0,55 bis 0,90). Das legt den Verdacht nahe, dass Mehrlinge nach einem Gefrierprozess vulnerabler als Mehrlinge bei direktem ET sind (93).

## **5 Imprinting-Störungen**

Die Epigenetik gilt als das Bindeglied zwischen Genen und Umwelteinflüssen, denn es werden dadurch die Auswirkungen möglicher Umwelteinflüsse auf unser Erbgut beschrieben. Epigenetische Faktoren bestimmen welches Gen „eingeschaltet“ oder „ausgeschaltet“ wird, wann gewisse Erbinformationen

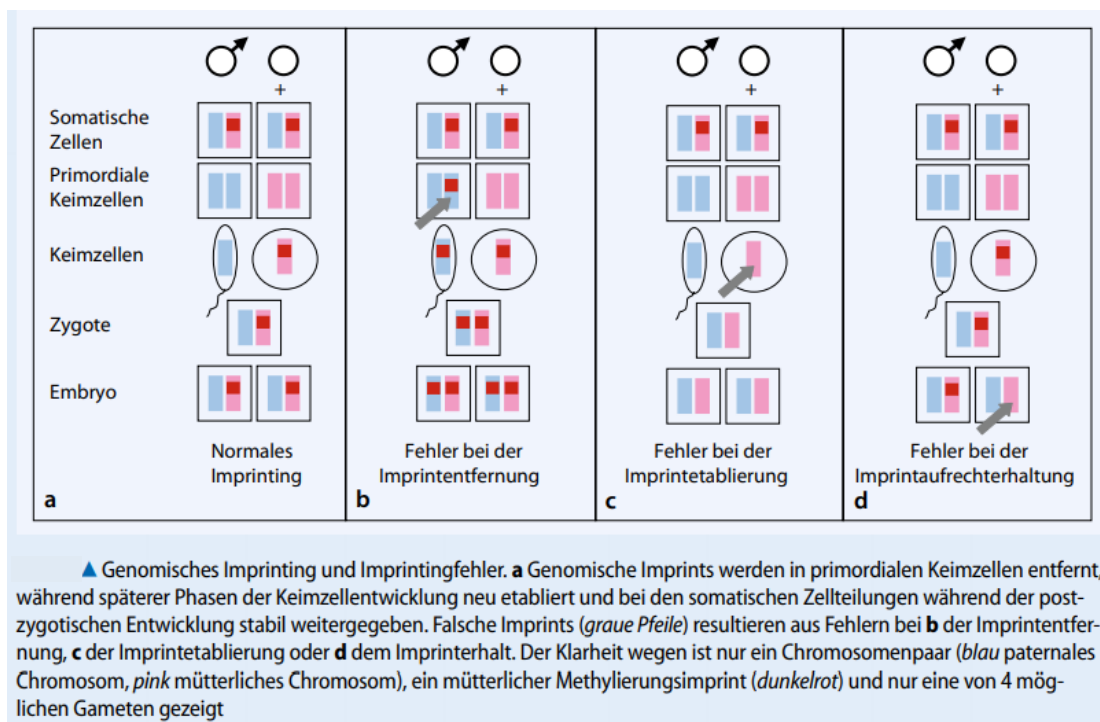
zugänglich sind und wann nicht. Diese Regulation der Genexpression erfolgt mit DNA-Methylierung, Modifikation von Histonen und RNA-Interferenz. Das hat zur Folge, dass die unterschiedlichen Zellen unseres Körpers trotz gleicher Erbinformation unterschiedliche Funktionen und Aufgaben erfüllen können. Ein Spezialfall der Inaktivierung von Genen ist das „genomische Imprinting“. Dabei wird entweder das maternale oder das paternale Allel durch DNA-Methylierung stillgelegt. Dieser Prozess bewirkt, dass Nachkommen trotz gleicher Nukleotid-Basensequenz in ihren Genen unterschiedliche Phänotypen aufweisen können. Sollte dieser Prozess der genomischen Prägung bei Embryonen bzw. Feten fehlerhaft ablaufen, kann es zu den insgesamt seltenen „Imprinting-Störungen“ kommen (96). Diese Erkrankungen können in bereits pränatal durch Auffälligkeiten im Ultraschall, wie einem Poly- oder Oligohydramnion, einem Makrozephalus, einer Omphalozele, einer Plazentamegalie, einer Makrosomie, einer intrauterinen Wachstumsretardierung oder einem asymmetrischen intrauterinen Wachstum, auffällig werden. Bei ausreichendem Verdacht kann eine pränatale Diagnostik mit genetischer Analyse vom Gewebe des Embryos bzw. des Fetus angeschlossen werden. Allerdings gilt dabei zu bedenken, dass zusätzlich zu den Schwierigkeiten der Pränataldiagnostik noch die Möglichkeit dazukommt, dass Imprinting-Störungen erst postnatal im ersten Lebensjahr klinisch auffällig werden, was eine Diagnosestellung erheblich erschwert. Ein Krankheitsbild, welches erst nach sechs Monaten durch Probleme bei der Ernährung, Hypotonie und geistige Entwicklungsverzögerungen mit schweren Stimmungsstörungen, auffällig wird, ist das Angelman-Syndrom (97).

Erkrankungen, die überhaupt erst sehr spät im Leben auftreten, aber ebenfalls in Verbindung mit epigenetischen Veränderungen während der Schwangerschaft stehen, sind Diabetes mellitus Typ 2, Bluthochdruck, kardiovaskuläre Erkrankungen und die Entstehung von Tumoren (98, 99).

Als Ursachen für Imprinting-Störungen werden Umwelteinflüsse wie Stress, Nährstoffmangel, chemische Substanzen, Rauchen, Infertilität der Eltern und die Anwendung von ART diskutiert (96, 99). Die Infertilität der Eltern ist insofern relevant, als dass erbliche epigenetische Defekte in den Gameten bei infertilen Eltern möglicherweise häufiger auftreten als in den Gameten von fertilen Eltern,

was für eine Risikosteigerung für epigenetische Defekte des Kindes spricht (99). Die assistierten Reproduktionstechniken werden ebenfalls als Risikofaktor diskutiert, weil durch die Manipulation, die dabei unausweichlich ist, könnte es zur Änderung von epigenetischen Modifikationen an den Gameten oder dem Embryo kommen. Sowohl die Durchführungen von IVF oder ICSI, die Kulturmedien für Gameten und Embryonen als auch das Einfrieren und Auftauen von Embryonen stehen in Verdacht die Aufrechterhaltung der genomischen Prägung der Embryonen zu stören. Selbst die ausschließliche Anwendung von ovarieller Stimulation wird mit einer Beeinträchtigung der mütterlichen genomischen Prägung während der Oogenese und einer Abweichung der DNA-Methylierung in Verbindung gebracht (98, 100).

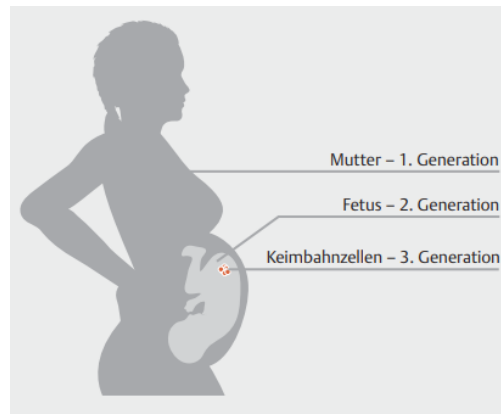
In Abbildung 12 sind der Unterschied zwischen normalem und fehlerhaftem genomischen Imprinting und die unterschiedlichen Arten von Fehlern ersichtlich.



**Abbildung 12:** Genomisches Imprinting und Imprintingfehler  
übernommen aus Horsthemke et al. (101)

Zu bedenken gilt, dass die dabei entstandenen epigenetischen Veränderungen nicht nur die schwangere Frau und den Fetus, sondern auch die Nachkommen in der 3. Generation betreffen (durch die Beeinflussung der Keimbahnzellen) (96).

Daher ist der Einfluss, den die Reproduktionsmedizin auf die Epigenetik ausübt, von großem Forschungsinteresse.



**Abbildung 13:** Epigenetik - Einfluss von Umweltfaktoren auf drei Generationen  
übernommen aus Brune et al. (96)

Imprinting-Störungen sind generell sehr selten, mit einem jeweiligen Auftreten von ca. 10 pro 100.000 Neugeborenen. Dazu kommt, dass Imprinting-Störungen nicht nur wegen ihrer Seltenheit schwer zu diagnostizieren sind, sondern auch aufgrund ihrer großen klinischen Variabilität und der Möglichkeit, dass klassische genetische Veränderungen, wie Mikrodeletionen und Punktmutationen, eine Rolle in deren Entstehung spielen könnten. Unter Imprinting-Störungen versteht man demnach eine Gruppe von angeborenen Erkrankungen, bei denen es durch die oben erwähnten Veränderungen zu klinischen Auffälligkeiten in Wachstum, Stoffwechsel und Entwicklung kommt (99).

Zu den vier wichtigsten Imprinting-Störungen zählen das Beckwith-Wiedeman-Syndrom (BWS) das Angelman-Syndrom (AS), das Prader-Willi-Syndrom (PWS) und das Silver-Russell-Syndrom (SRS) (99). Die häufigste Erkrankung dieser Gruppe ist das Beckwith-Wiedeman-Syndrom. Diese Wachstumsstörung, die mit einem vermehrten Auftreten von Tumoren einhergeht, kann sich unter anderem mit Makrosomie, Makroglossie, Hypoglykämie, Bauchwand-Defekten, Anomalien der Ohren und Hemihyperplasien präsentieren (102). Neben DNA-Methylierungsfehlern wird bei ca. 20% der Fälle eine uniparentale Disomie als Ursache vermutet (99).

Mussa *et al.* (102) untersuchten in ihrer Studie aus dem Jahr 2017 das Auftreten dieser Imprinting-Störung und deren Zusammenhang zu modernen Reproduktionstechniken in Italien. Dabei wurden 379.872 Lebendgeburten

untersucht, wobei 38 davon ein Beckwith-Wiedeman-Syndrom aufwiesen. Das absolute Risiko für das Auftreten dieses Syndroms betrug bei den Neugeborenen nach SC 83,3 pro 1.000.000, bei den Neugeborenen nach einer künstlichen Befruchtung oder einer anderen reproduktiven Maßnahme 887,9 pro 1.000.000, was einem mehr als 10-fachen Risiko entspricht. Die Prävalenz dieser Störung war somit in der Gruppe mit Fertilitäts-Maßnahmen signifikant höher als in der Vergleichsgruppe (1 pro 12.254 zu 1 pro 1.126) ( $p < 0.001$ ). Ein Unterschied, der von Mussa *et al.* gefunden wurde, war, dass Kinder nach ART weniger häufig eine Makroglossie aufwiesen. Eine eher untypische Ausprägungsform des Beckwith-Wiedeman-Syndroms, denn die Makroglossie ist ein wichtiges Charakteristikum für diese Erkrankung (102).

Eine weitere Studie, die den Zusammenhang dieses Syndroms mit ART genauer untersucht hat, wurde von Tenorio *et al.* (103) im Jahr 2016 veröffentlicht. Dabei wurden 156 Kinder mit BWS, 17 davon nach ART, miteinbezogen. Mit dem Ergebnis, dass die Erkrankung bei Kindern nach ART rund 7-mal häufiger auftrat als bei Kindern nach SC (103).

Einige relevante Studien befassten sich zusätzlich zum Beckwith-Wiedeman-Syndrom mit dem Silver-Russell-Syndrom und deren Zusammenhang mit ART. Eine dieser Studien wurde von Hattori *et al.* (98) im Jahr 2019 veröffentlicht und es konnte bei der Analyse von 931 Patienten mit Imprinting-Störungen ein vorhandener Zusammenhang zu ART definiert werden. Das Beckwith-Wiedeman-Syndrom kam mit einer 4,46-fach erhöhten und das Silver-Russell-Syndrom mit einer 8,91-fach erhöhten Frequenz in der ART-Gruppe vor. Außerdem konnten signifikant mehr Methylierungsfehler bei ART-Kindern gefunden werden und es wurde sowohl ein hohes mütterliches Alter als auch die Anwendung einer assistierten Reproduktionstechnik als möglicher Risikofaktor für Imprinting-Störungen herausgefiltert (98). Die andere Studie wurde von Uk *et al.* (97) im Jahr 2018 veröffentlicht und auch hier konnte trotz kleiner Fallzahl ( $n=46$ ) ein höheres Risiko für das Auftreten dieser beiden Störungen durch die Anwendung von assistierten Reproduktionstechniken erkannt werden. Die Autoren definierten ein dreimal höheres Risiko für Imprinting-Störungen bei ART-Neugeborenen (97). Die Autoren Hara-Isono *et al.* (100) definierten die Anwendung von ART in ihrer Studie aus dem Jahr 2020 als einen Risikofaktor für das Auftreten von Imprinting-

Störungen, allerdings wurden dabei nur Mütter über dem 30. Lebensjahr betrachtet. Besonders auffällig war auch hier das vermehrte Auftreten des Silver-Russell-Syndroms und des Beckwith-Wiedeman-Syndroms bei ART-Kindern (100).

Henningsen *et al.* (99) veröffentlichten 2020 eine große Kohortenstudie über das Auftreten der vier wichtigen Imprinting-Störungen (BWS, AS, PWS, SRS). Dazu wurden insgesamt 74.637 Lebendgeburten nach IVF/ICSI mit 2.775.542 Lebendgeburten nach SC (wobei hierzu die OS und die Insemination gezählt wurden) aus Dänemark und Finnland analysiert. Bei 388 von allen miteinbezogenen Kindern wurde eine der vier Erkrankungen diagnostiziert, 16 davon nach einer ART-Anwendung. Die Prävalenz für die Imprinting-Störungen betrug 13,4 pro 100.000 in der SC-Gruppe und 21,4 pro 100.000 in der ART-Gruppe. Das generelle Risiko für Imprinting-Störungen wurde nach ICSI Anwendung dreifach höher als nach IVF Anwendung beschrieben, wobei hier die geringe Fallzahl zu bedenken gilt. Trotzdem konnte nur bei einer dieser vier Erkrankungen nach angepasster Analyse, bei der u.a. auf das mütterliche Alter, Parität und Rauchverhalten eingegangen wurde, eine signifikante Risikosteigerung durch ART gefunden werden – dem Beckwith-Wiedeman-Syndrom (aOR: 2,84; 95% CI: 1,34 bis 6,01). Die Autoren vermuten, dass manche Genabschnitte möglicherweise anfälliger für äußere Einflüsse sind als andere. Das würde erklären, warum die Anwendung von IVF oder ICSI das Risiko für ein BWS steigert, aber das Risiko für andere Imprinting-Störungen unverändert bleibt (99).

Wiederum andere Studien konnten für alle untersuchten Imprinting-Störungen eine Risikosteigerung durch ART-Anwendungen definieren. Beispielsweise kamen Cortessis *et al.* (104) in ihrer Meta-Analyse von 23 Studien zu dem Ergebnis, dass alle vier der oben erwähnten Imprinting-Störungen nach Anwendung von Techniken aus der Reproduktionsmedizin häufiger als nach SC auftreten. Das generelle Risiko für das Auftreten von einer dieser Erkrankungen liegt bei geschätzten 2,0 pro 10.000 Kindern. Mit ART in der Vorgeschichte steigert sich dieses Risiko auf 11,5 pro 10.000 Kindern (104).

Obwohl sich das Risiko für Imprinting-Störungen durch assistierte reproduktive Techniken steigert, ist das Gesamtrisiko einer solchen Erkrankung dennoch sehr gering (99, 104).

## **Diskussion**

Einen großen Anteil der Reproduktionsmedizin, der heute beim unerfüllten Kinderwunsch nicht mehr wegzudenken ist, machen die assistierten Reproduktionstechniken aus. Dennoch stehen die In-Vitro-Fertilisation und die intrazytoplasmatische Spermieninjektion seit jeher im Verdacht, einen schlechten Einfluss auf das neonatale Outcome zu haben.

Bekannt ist, dass es nach künstlichen Befruchtungen zu einem erhöhten Aufkommen von Mehrlingen kommt. Ursache dafür ist der Transfer von zwei oder mehr Embryonen pro Zyklus, eine Praxis, die noch weit verbreitet ist, um die Schwangerschaftsrate in der Reproduktionsmedizin zu maximieren (77).

Mehrlingsschwangerschaften sind bekannterweise mit einem schlechteren neonatalen Outcome assoziiert (105) und erklären zumindest teilweise das schlechtere Outcome nach der Anwendung einer assistierten

Reproduktionstechnik. Inwiefern sich unabhängig davon die kindlichen Parameter, einschließlich der perinatalen Mortalität, Frühgeburtlichkeit, das Geburtsgewicht, Fehlbildungen und Imprinting-Störungen, durch den Einfluss von künstlicher Befruchtung verändern, ist Thema dieser Arbeit.

### **Frühgeburten und Geburtsgewicht:**

Wichtige geburtshilfliche Parameter, wie die Dauer der Schwangerschaft und das kindliche Gewicht bei der Geburt, könnten durch die Anwendung von assistierten Reproduktionstechniken und/oder durch die zugrundeliegende Infertilität der Eltern negativ beeinflusst werden. Da diese Faktoren für den weiteren Werdegang des Kindes, sowie dessen Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko entscheidend sind, ist der Einfluss den die Techniken der künstlichen Befruchtung an sich auf den Nachwuchs haben, entscheidend.

Ob die zugrundeliegende Infertilität der Eltern oder die künstliche Befruchtung selbst die Ursache für das gesteigerte Aufkommen von Frühgeburten und niedrigem Geburtsgewicht ist, bleibt in vielen Fällen fraglich. Zwei Studien, eine von Declercq *et al.* (67) und eine von Luke *et al.* (68) konnten sowohl die vorbestehende Infertilität der Mutter als auch die ART-Anwendung an sich mit einem gesteigerten Risiko für diese Parameter errechnen (eine Studie bei Mehrlingen (68), die andere bei Einlingen (67)). Womit die diagnostizierte

Infertilität der Eltern, bzw. die Dauer vom Auftreten eines Kinderwunsches bis zur Empfängnis, als eigenständiger Risikofaktor für den Nachwuchs betitelt werden kann (105).

Die ovarielle Stimulation ist ein wichtiger erster Schritt bei vielen Fruchtbarkeits-Behandlungen (13) und obwohl es die Erfolgchancen der anschließenden Befruchtung erhöht (1) und es zu mehr Mehrlings- und Einlingsschwangerschaften kommt (36), müssen diverse Nebenwirkungen und Komplikationen dieser Behandlung beachtet werden. Dabei handelt es sich nicht nur um mütterliche Komplikationen, wie dem vermehrten Auftreten eines OHSS (15), sondern es werden auch kindliche Komplikationen befürchtet, wie häufigere Frühgeburten oder zu niedrigem Geburtsgewicht.

In zwei Studien, eine von Tatsumi *et al.* (72), eine von Sunkara *et al.* (36), wird ein Zusammenhang zwischen der ovariellen Stimulation und einem höheren Risiko für Frühgeburten und niedrigem Geburtsgewicht vermutet, ohne diese Vermutungen jedoch bestätigen zu können. Eine andere Studie, von Ombelet *et al.* (55), brachte wiederum schon für die alleinige Anwendung der ovariellen Stimulation, ohne nachfolgender IVF oder ICSI, bei Einlingen ein häufigeres Auftreten von Frühgeburten und niedrigerem Geburtsgewicht im Vergleich zu spontanen Konzeptionen hervor und beschreibt auch keinen Unterschied des neonatalen Outcomes zwischen einer alleinigen ovariellen Stimulation und einer künstlichen Befruchtung. Dieses Ergebnis zeigt, dass sich nicht nur die Durchführung einer IVF oder einer ICSI negativ auf geburtshilfliche Parameter des Kindes auswirkt, sondern auch die hormonelle Stimulation der Ovarien. Eine vermutete Ursache dafür ist der hohe Östradiol-Spiegel bei der Implantation, der durch die vermehrte Anzahl an Oozyten zustande kommt und der bei direktem Embryotransfer auf den Embryo und die Mutter Auswirkungen hat (36).

Das würde auch erklären, warum der „frozen“ Embryotransfer, bei dem es zu einem zeitlichen Abstand zwischen der Befruchtung und der Implantation kommt, manchmal sogar mit einem geringeren Risiko für Frühgeburten (60), niedrigem Geburtsgewicht (60, 78) und „small for gestational age“ (60, 78) als der direkte Transfer des Embryos einhergeht. Die indessen zurückkehrende „natürliche“ Uterusumgebung scheint insofern einen besseren Einfluss auf den Embryo zu haben.

Generell gilt also die Vermutung, dass der Nachwuchs nach einem „frozen“ Embryotransfer größer als der Nachwuchs nach einem direkten Embryotransfer ist. Diese Vermutung bestätigt sich dadurch, dass es nach dem Kryokonservierungsprozess des Embryos häufiger zum Auftreten eines „large for gestational age“(78) Kindes kommt (mit einem Geburtsgewicht über der 90. Perzentile (81)). Dabei wurde bei etwa 4,0% der Einlinge nach direktem ET und bei 5,8% der Einlinge nach FET ein LGA beobachtet (78). Im Vergleich dazu wurde SGA bei 4,3% der Einlinge nach direktem ET und bei nur 2,5% der Einlinge nach FET beobachtet (78).

Theorien über mögliche Ursachen für das Auftreten von LGA nach Kryokonservierung sind, dass epigenetische Veränderungen im frühen Embryonalstadium durch die Einfrier- und Auftauprozesse eine Auswirkung auf den Embryo haben und dass die unterschiedliche Reife zwischen Embryo und Endometrium bei der Implantation die Ursache für diese Wachstumsveränderungen sind (78). Eines scheint jedoch sicher, nämlich dass nicht nur mütterliche Faktoren ausschlaggebend für das gesteigerte Auftreten von LGA sind, sondern auch die Kryokonservierung an sich dazu beiträgt. In einer Studie von Pinborg *et al.* (78) wurden dafür Geschwister miteinander verglichen, bei denen ein Kind nach FET und ein Kind nach direktem ET in den Mutterleib implantiert worden ist, mit dem Ergebnis, dass auch in diesen Fällen der Nachwuchs nach FET ein höheres Risiko für LGA hatte als seine Geschwister. Der Prozess der Kryokonservierung der Embryonen per se kann somit als Risikofaktor für LGA angesehen werden.

Neugeborene, welche in die Kategorie eines „small for gestational age“ fallen, also unter der 10. Perzentile der bevölkerungsbezogenen Wachstumskurve liegen (79, 80), werden nach einer künstlichen Befruchtung in manchen Studien, wie etwa in der Studie von Qin *et al.* (64) aus dem Jahr 2016 öfter beobachtet (vor allem bei Einlingen) und in anderen Studien, wie in der von Qin *et al.* (66) aus dem Jahr 2015, gibt es zwischen ART und spontaner Konzeption keine wesentlichen Unterschiede (vor allem bei Mehrlingen). Eine Studie von Declercq *et al.* (67) beschreibt das Risiko für SGA nach ART-Anwendung und auch bei infertilen Eltern als 15-20% niedriger als bei SC bei fertilen Eltern ohne reproduktive Maßnahme.

Ein gesteigertes Risiko für das Auftreten von Frühgeburten in Zusammenhang mit assistierten Reproduktionstechniken im Allgemeinen wird in einigen Studien (53, 64, 66, 73-75, 78) im Vergleich zu spontanen Konzeptionen beschrieben. Dabei ist die Rede von einem 80% höheren Aufkommen von Fehlgeburten (74), einem 71% höherem Aufkommen von Geburten vor der 37.SSW (PTB) (64) und ein bis zu 112% höheres Aufkommen Geburten vor der 32.SSW (VPTB) (64) bei Einlingen nach ART. Bei Mehrlingen sind diese Risiken nach ART auch höher als nach natürlicher Konzeption, allerdings nicht in solch hohem Maße (8% höheres Risiko für PTB (66) und 18% höheres Risiko für VPTB (66)).

Da Frühgeburten häufig mit niedrigem Geburtsgewicht einhergehen, ist es nicht verwunderlich, dass diverse Studien (53, 64-67, 73, 75, 76, 83) auch von einem vermehrten Risiko für ein Geburtsgewicht <2.500g (LBW) bzw. <1.500g (VLBW) nach Inanspruchnahme einer assistierten Reproduktionstechnik berichten. Dabei steigt bei Einlingen das Risiko durch ART um 61% für LBW (64), 112% für VLBW (64) und bei Mehrlingen um 4% für LBW (66), 13% für VLBW (66) im Vergleich zu einer natürlichen Befruchtung an.

Daten, die dafür sprechen würden, dass der Nachwuchs nach ART durchschnittlich schwerer ist als nach einer spontanen Konzeption (67), sind eher selten und beziehen sich nur auf Mehrlinge.

Allerdings werden nicht alle Arten von künstlicher Befruchtung immer mit der gleichen Risikoerhöhung eines negativen neonatalen Outcomes assoziiert. In Studie von Zhu *et al.* (82) ist der Nachwuchs bei der Geburt nach einer IVF durchschnittlich leichter als nach einer ICSI. Ein Grund dafür könnte sein, dass es bei der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion zu keiner natürlichen Selektion der männlichen Gameten kommt, wohingegen bei der In-Vitro-Fertilisation zumindest ein selbstständiges Eindringen in die Oozyte erfolgen muss, was den Selektionsdruck erhöht.

Während die höhere Inzidenz von Mehrlingsschwangerschaften nach IVF oder ICSI eine der Hauptursachen für das gehäufte Auftreten von Frühgeburten und von zu leichten Neugeborenen ist (55), ist auch bei der ausschließlichen Betrachtung von Einlingen, ein Unterschied zu spontanen Konzeptionen zu

erkennen. Die Gründe dafür sind vielfältig und noch nicht ausreichend geklärt. Einerseits gibt es die Vermutung, dass epigenetische Faktoren der reproduktiven Techniken Einfluss darauf haben (36) (siehe Abschnitt „Imprinting-Störungen“). Andererseits sind Einlingsschwangerschaften nach ART häufiger das Ergebnis eines „vanishing twin“ Syndroms (55) und könnten deshalb ein schlechteres Outcome als Einlinge ohne ART haben. Denn es ist bekannt, dass das Absterben des Zwillings im Mutterleib einen Einfluss auf den verbleibenden Fetus hat (36). Wenn mehrere Embryonen implantiert werden, kann es trotz Absterben der Mehrlinge im Mutterleib, bei dem verbleibenden Einling zu einem höheren Risiko von Frühgeburten, niedrigem Geburtsgewicht und Aufenthalt auf der Intensivstation für Neugeborene kommen. Was die Ursachen für dieses Phänomen sind, ist derzeit noch nicht ausreichend erforscht. Es gibt Vermutungen von einem schädlichen Effekt der Blutgefäßverbindungen in der Plazenta des überlebenden Zwillings und von einem schlechten Einfluss einer unerklärlichen chronischen Inflammation durch das „vanishing twin“ Syndrom. Beobachtet wurde auch, dass es nach der Totgeburt des ersten Embryos in der mittleren oder späten Schwangerschaft zu einem baldigen Nachkommen seines lebenden Zwillings kommt - was die oben erwähnten negativen perinatalen Parameter erklären würde (zu früh und zu leicht Geborene) (77).

### **Perinatale Mortalität:**

Die Rate der perinatalen Mortalität ist in einigen Studien (55, 64, 65) bei Neugeborenen nach der Verwendung einer künstlichen Befruchtung höher als bei spontanen Konzeptionen. Dabei ist die Rede von einem bis zu 64% höherem Risiko (64) für Totgeburten und neonatalen Todesfällen in der ersten Lebenswoche durch ART.

In der Studie von Ombelet *et al.* (55) ist die perinatale Mortalität nach ART sogar signifikant höher als nach ovarieller Stimulation ohne ART, was gegen die Infertilität der Eltern als Ursache für die gesteigerte Mortalität nach ART spricht. In den Studien von Declercq *et al.* (67) und von Luke *et al.* (68) wird hingegen die Infertilität der Eltern als das größte Risiko für die hohe Mortalität angesehen und die Verwendung einer assistierten Reproduktionstechnik bei Zwillingschwangerschaften sogar mit einem 85% niedrigeren Mortalitätsrisiko (67) in Verbindung gebracht.

Generell sind sich viele Autoren jedoch einig, dass das gesteigerte perinatale Mortalitätsrisiko nach ART vor allem bei Einlingen auftritt. Bei Mehrlingen wiederum wurde häufig entweder kein Unterschied zwischen SC und ART gesehen (55, 66) oder es wurde sogar eine niedrigere perinatale Mortalitätsrate nach ART (67, 69) vermerkt.

Was die Ursache dafür sein könnte, dass die perinatale Mortalität bei ART-Schwangerschaften manchmal niedriger ist als bei spontanen Schwangerschaften, lassen die Autoren oft offen. Allerdings gilt die Vermutung, dass bei den assistierten Reproduktionstechniken häufiger dichoriale Zwillinge entstehen. Dichoriale Zwillinge haben bessere Voraussetzungen als monochoriale Zwillinge (67). Monochoriale Schwangerschaften treten nach ART nur bei 2% der Zwillinge auf, wohingegen die Rate bei spontan entstandenen Zwillingen bei 22% liegt (66). Somit kompensiert möglicherweise dieser Umstand das schlechtere neonatale Outcome nach ART.

Eine andere Erklärung bietet die Hypothese des „speziellen Babys“. Diese Hypothese beschreibt die besondere Aufmerksamkeit und Betreuung, die den Schwangeren und Neugeborenen nach ART von Eltern und Gesundheitspersonal zuteilwird, was automatisch das Outcome des Kindes verbessert (67). Die engmaschigere Schwangerschaftsvorsorge und Betreuung führt zu einer früheren Detektion von kindlichen oder mütterlichen Erkrankungen, was dazu führt, dass diese Erkrankungen auch früher behandelt werden können. Das würde erklären, warum in manchen Studien (69) auch Einlinge nach ART eine niedrigere perinatale Mortalitätsrate als Einlingen nach spontaner Konzeption aufweisen.

### **Angeborene Fehlbildungen:**

Ob die Verwendung von assistierten Reproduktionstechniken für sich einen relevanten Risikofaktor für das Entstehen angeborener Fehlbildungen darstellt, ist seit vielen Jahren eine Frage, welche die Wissenschaft beschäftigt. Dadurch kam es seit den ersten Erfolgen in der IVF-Behandlung vor gut 40 Jahren zu zahlreichen Studien, die sich mit dieser Thematik auseinandersetzen. Auch in dieser Literaturrecherche werden einige wichtige Studien, die erst kürzlich veröffentlicht wurden, erwähnt. Einen Überblick über die verwendete

Primärliteratur und deren Ergebnisse bezogen auf die Fehlgeburtenrate bietet  
Tabelle 5.

**Tabelle 5:** Übersicht über die besprochenen Studien – Auswirkung von ART auf kongenitale Fehlbildungen

**rot** = gesteigertes Risiko  
**gelb** = gleichbleibendes Risiko  
(Daten aus den angegebenen Studien übernommen)

Studien nach Publikationsjahr gereiht (ansteigend)	Studiengröße	ART vs. SC und/oder IVF vs. ICSI	ART vs. Spontane Konzeption Verhältnis	Besondere Auffälligkeiten
	Anzahl nach ART		ICSI vs. IVF Verhältnis	
	Anzahl IVF / ICSI			
Halliday <i>et al.</i> , 2010 (88)	27.784	ART vs. SC	Gesteigertes Risiko für angeborene Fehlbildungen nach ART	-
	6.946		Kein Unterschied zwischen IVF und ICSI	
	3.312 / 3.634			
Davies <i>et al.</i> , 2012 (65)	308.974	Beides	Gesteigertes Risiko für kongenitale Fehlbildungen nach ART	-
	6.163		Kein gesteigertes Risiko nach IVF verglichen mit SC	
	2.301 / 1.407		Gesteigertes Risiko nach ICSI verglichen mit SC	
Wen <i>et al.</i> , 2012 (89)	-	Beides	Signifikant erhöhtes Risiko für Fehlbildungen nach ART	Besonders hohes Risiko für Fehlbildungen des Nervensystems nach ART
	124.468		Kein signifikanter Unterschied zwischen IVF und ICSI	
	46.890 / 27.754			
Parazzini <i>et al.</i> , 2014 (91)	277.043	Beides	Gesteigertes Auftreten von Fehlbildungen nach ART	-
	7.057		aber keine Signifikanz nach Multivarianzanalyse	
	2.194 / 3.005		Kein Unterschied zwischen den einzelnen ART Methoden	
Heisey <i>et al.</i> , 2015 (87)	1.137.172	ART vs. SC	Signifikant erhöhtes Risiko für Fehlbildungen nach ART	Betroffen sind dabei vor allem das kardiovaskuläre System und das Urogenitalsystem (persistierender Ductus arteriosus, Hypospadie, Epispadie, Obstruktionen im Nierenbecken und im Ureter)
	7.120		1,4-fach erhöhtes Risiko für Fehlbildungen bei Einlingen nach ART vs. SC	
	-		-	
Ooki, 2015 (93)	2.725	IVF vs. ICSI	-	-
	1.144		Durch ICSI gering, aber signifikant höheres Risiko für kongenitale Fehlbildungen	
	534 / 610			
Qin <i>et al.</i> , 2015 (66)	135.695	ART vs. SC	Signifikant erhöhtes Risiko für Fehlbildungen nach ART bei Mehrlingen	-
	35.669		-	
	-			

Boulet <i>et al.</i> , 2016 (53)	4.618.076	Beides	Signifikant erhöhtes Risiko für non-chromosomale Fehlbildungen nach ART Erhöhte Prävalenz für Trisomie 21 nach ART bei Müttern <35 Jahren – keine Signifikanz nach Multivarianzanalyse	Bei Müttern ≥35 Jahren nach ART geringere Prävalenz für Trisomie 21 als nach spontaner Konzeption
	64.861		Kein Unterschied zwischen den ART Methoden	
	-			
Qin <i>et al.</i> , 2016 (64)	2.441.611	ART vs. SC	Signifikant erhöhtes Risiko für Fehlbildungen nach IVF und/oder ICSI	-
	161.370		-	
	-			
Tatsumi <i>et al.</i> , 2016 (72)	3.928	IVF vs. ICSI	-	-
	3.827		Kein Unterschied zwischen IVF und ICSI	
	1.940 / 1.887			
Tenorio <i>et al.</i> , 2016 (103)	156	ART vs. SC	Das Beckwith-Wiedeman-Syndrom tritt nach ART häufiger auf	-
	17		-	
	-			
Liberman <i>et al.</i> , 2017 (92)	472.340	Beides	Erhöhte Prävalenz von non-chromosomalen Fehlbildungen nach ART	Mehrlingsschwangerschaften machen 36% der Fehlbildungsrisikos nach ART aus; zugrundeliegende Infertilität spielt auch eine Rolle
	17.829		Keine Änderung der Prävalenz zwischen IVF und ICSI	
	-			
Luke <i>et al.</i> , 2017 (68)	10.352	IVF vs. SC	Leicht vermehrtes Auftreten von Fehlbildungen bei Zwillingen nach IVF	-
	-		-	
	3.538 / -			
Mussa <i>et al.</i> , 2017 (102)	379.872	ART+ andere vs. SC	10-fach höheres Risiko für das Auftreten eines Beckwith-Wiedeman-Syndroms nach reproduktionsmedizinischen Techniken	-
	7.884		-	
	-			
Cortessis <i>et al.</i> , 2018 (104)	-	ART vs. SC	Imprinting-Störungen treten nach ART häufiger auf	Häufigeres Auftreten von: Beckwith-Wiedeman-Syndrom, Angelman-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom und Silver-Russell-Syndrom
	-		-	
	-			
Giorgione <i>et al.</i> , 2018 (94)	313.851	ART vs. SC	Signifikant höheres Risiko für kongenitale Herzfehler nach ART	-
	25.856		-	
	-			
Shechter-Maor <i>et al.</i> , 2018 (90)	11.862.780	ART vs. SC	Gesteigertes Risiko für Fehlbildungen nach ART	Höheres Risiko besonders für zyanotische Herzfehler, Lippen- Gaumenspalten und Hypospadie nach ART
	71.050		-	
	-			
Uk <i>et al.</i> , 2018 (97)	46	ART vs. SC	ART ist ein Risikofaktor für Imprinting-Störungen	3-faches Risiko für Beckwith-Wiedeman-Syndrom und
	4			

	-		-	Silver-Russell-Syndrom durch ART
Yu <i>et al.</i> , 2018 (75)	2.243.125	ART vs. SC	Signifikant höheres Risiko für Fehlbildungen nach ART	Einlinge: höheres Risiko für muskuloskeletale, gastrointestinale und genitale Defekte Mehrlinge: höheres Risiko für kardiale Septumdefekte
	6.372			
	-			
Zhu <i>et al.</i> , 2018 (82)	18.221	IVF vs. ICSI	-	Ausnahme: Geburtsdefekte des Kreislaufsystems bei Einlingen nach ICSI signifikant häufiger als nach IVF
	18.221		Kein signifikanter Unterschied zwischen IVF und ICSI	
	12.649 / 5572			
Hattori <i>et al.</i> , 2019 (98)	931	ART vs. SC	Imprinting-Störungen waren nach ART häufiger	4,46-faches Risiko für das Beckwith-Wiedeman-Syndrom und 8,91-faches Risiko für das Silver-Russell-Syndrom
	-			
	-			
Hara-Isono <i>et al.</i> , 2020 (100)	136	ART vs. SC	ART steigert das Risiko für Imprinting-Störungen bei Müttern über dem 30.Lebensjahr	Betrifft vor allem das Silver-Russell-Syndrom und das Beckwith-Wiedeman-Syndrom
	-			
	-			
Henningsen <i>et al.</i> , 2020 (99)	2.850.179	Beides	ART steigert das Risiko für Imprinting-Störungen im Gesamten nicht	-
	74.637		Das Risiko für ein Beckwith-Wiedeman-Syndrom wird signifikant gesteigert	
	-		ICSI hat ein dreifach höheres Risiko für Imprinting-Störungen als IVF	

Beim Betrachten von Tabelle 5 wird offensichtlich, dass die verschiedenen Publikationen trotz einiger Gemeinsamkeiten zu den unterschiedlichsten Ergebnissen kamen. Es gibt nicht nur eine große Varianz bei den Arten von Fehlbildungen, sondern auch bei den Fehlbildungsraten. Was dabei sicher eine Rolle spielt, ist, dass diese Literaturrecherche sich nicht nur auf Studien eines geographischen Bereiches beschränkt hat, sondern weltweite Forschungsergebnisse miteinbezogen wurden. Was zählt zu den angeborenen Fehlbildungen, wann und wie werden diese erkannt, werden Fehlgeburten in die Recherche miteinbezogen und welche Maßnahmen in der Reproduktionsmedizin fallen in den Bereich der assistierten Reproduktionstechniken? Fragen, die in den jeweiligen Studien unterschiedlich beantwortet wurden und unter Umständen zu den variablen Ergebnissen geführt haben.

Eines zeigt sich jedoch eindeutig an der roten Färbung in Tabelle 5, nämlich dass sich bei der künstlichen Befruchtung das Risiko für angeborene Fehlbildungen im Vergleich zu natürlichen Konzeptionen erhöht. Bei der Literatursuche fand sich außerdem keine einzige Studie, welche die Anwendung von assistierten Reproduktionstechniken mit einem niedrigeren Risiko für angeborene Fehlbildungen assoziierte.

Obwohl viele Studienergebnisse ähnlich sind und die Verwendung von assistierten Reproduktionstechniken als ein Fehlbildungsrisiko einschätzten, sind nicht alle Fehlbildungen gleichermaßen mit ART assoziiert. Die in den einzelnen Studien durchgeführten Subgruppen-Analysen der betroffenen Organsysteme, zeigten ein gesteigertes Auftreten von kardiovaskulären (53, 65, 75, 87, 92, 94), muskuloskelettalen (53, 65, 75, 91, 92), neurologischen (65, 89), respiratorischen (53, 65), urogenitalen (65, 75, 87, 92) und gastrointestinalen (53, 65, 75, 92) Fehlbildungen nach Inanspruchnahme von assistierten Reproduktionstechniken. Bei den kardiovaskulären Malformationen wurden folgende Untergruppen des Öfteren mit ART in Verbindung gebracht: zyanotische Herzfehler (90), wie die Fallot'sche Tetralogie (92) und die Transposition der großen Gefäße (53) aber auch Herzfehler, wie die atrialen oder ventrikulären Septumdefekte (75, 92, 94). Außer den kardialen Fehlbildungen ist auffällig, dass zwei spezifische Fehlbildungen des Öfteren mit ART in Verbindung gebracht werden, nämlich die Hypospadie (87, 90) und die Lippen- Gaumenspalte (90).

Warum in vielen Studien die Rate von angeborenen Fehlbildungen bei ART-Nachwuchs höher ist als bei Neugeborenen nach SC, bleibt bis dato nicht vollständig geklärt. Jedoch kursieren diverse Theorien zu dieser Thematik. Eine davon ist, dass die Anwendung von IVF oder ICSI an sich ein Grund für ein schlechteres Outcome ist. Wobei hier vom Grad der Manipulation der Gameten und des Embryos, über die Zusammensetzung des Kulturmediums, bis hin zu der Art des Embryonentransfers, alles eine Rolle spielen könnte (64). Als mögliche Ursachen gibt es unter anderem zu bedenken, dass (i) durch die ovarielle Stimulation bei assistierten Reproduktionstechniken eine unnatürliche Uterusumgebung für den Embryo hervorgerufen werden könnte, (ii) die Gameten sich durch ART ihrem natürlichen Selektionsprozess entziehen, (iii) bei der

Anwendung von ART meist eine Infertilität eines oder beider Elternteile vorliegt (90). Bei letzterem Punkt ist die Studie von Davies *et al.* (65) erwähnenswert, welche zu dem Ergebnis kam, dass das Fehlbildungsrisiko nicht nur bei den assistierten Reproduktionstechniken signifikant erhöht war, sondern auch bei weniger invasiven Maßnahmen der Reproduktionsmedizin, wie der ovariellen Stimulation und der Intrauterinen Insemination. Was wiederum die Wahrscheinlichkeit, dass die elterliche Infertilität per se einen großen Einfluss auf das Fehlbildungsrisiko hat, erhöht. Infertile Eltern sind beispielsweise mit schlechteren Spermienparametern, wie Azoospermie oder Oligospermie, assoziiert, was das Auftreten von chromosomalen Anomalien erhöht (91). Diese chromosomalen Abweichungen könnten ursächlich für diverse angeborene Fehlbildungen sein. Das Fehlbildungsrisiko von reproduktionsmedizinischen Maßnahmen müsste dementsprechend niedriger eingestuft werden, nämlich abzüglich des Risikos, das von der Infertilität per se ausgeht.

Zusätzlich werden Schwangere nach einer künstlichen Befruchtung einem engmaschigeren Monitoring als Schwangere nach natürlicher Zeugung unterzogen (66, 94). Dabei besteht die Möglichkeit, dass kindliche Erkrankungen und Beeinträchtigungen einfach häufiger bemerkt und vermerkt werden, was die Rate an kongenitalen Fehlbildungen nach ART steigert. Denn in den meisten verwendeten Studien werden diese Fehlbildungen nur bis zur ersten Entlassung aus dem Krankenhaus vermerkt, alle später diagnostizierten Malformationen wurden oft nicht miteinbezogen. Das bedeutet, dass die gesteigerte Durchführung von pränatalen Ultraschalluntersuchungen nach ART (91) die Wahrscheinlichkeit für diagnostizierte Fehlbildungen ansteigen lässt.

Andere elterliche Faktoren, wie das Alter der Mutter, welches bei Frauen mit Inanspruchnahme von IVF/ICSI deutlich höher ist als bei einer ovariellen Stimulation oder einer spontanen Konzeption (53, 55, 65, 67, 91), haben ebenfalls einen entscheidenden Einfluss auf die Fehlbildungsrate. Das ansteigende Fehlbildungsrisiko bei höherem Alter der Mutter ist ein bekanntes Phänomen (91). Allerdings wurde das mütterliche Alter in den angepassten Analysen der verwendeten Studien beinahe immer (Ausnahme: Ooki (93)) berücksichtigt und ist somit als Fehlerquelle nach angepasster Analyse eher auszuschließen.

Eine mögliche Erklärung dafür, dass Einlinge nach künstlicher Zeugung manchmal mit einem erhöhten Risiko für angeborene Malformationen einhergehen, aber Mehrlinge nicht, bietet das gehäufte Auftreten von dizygoten Zwillingen bei ART (im Vergleich zum Auftreten von dizygoten Zwillingen bei spontanen Konzeptionen). Dizygote Zwillinge haben ein niedrigeres Risiko für Fehlbildungen als monozygote Zwillinge (65, 106). 70% der monozygoten Zwillinge sind zusätzlich monochorial und bezüglich Morbidität und Mortalität die risikoreichste Gruppe dieser Zwillinge (68). Interessant ist allerdings, dass in manchen Studien (66, 68, 87) auch Mehrlinge nach ART ein höheres Risiko für Fehlbildungen ausweisen. Dieses Ergebnis widerspricht der oben erwähnten Erklärung mit den dizygoten Zwillingen.

Generell ist weltweit das Auftreten von Mehrlingsschwangerschaften aller Art durch die Einführung der ART angestiegen (53, 91), von 4 pro 1.000 Lebendgeburten auf 8-9 pro 1.000 Lebendgeburten. Damit hat sich die Rate an Zwillingen durch die Anwendung von ART mehr als verdoppelt. Da Zwillinge im Durchschnitt 3,5 Wochen früher und 950g leichter und damit 10mal wahrscheinlicher mit LBW, VLBW und VPTB, bzw. 8mal wahrscheinlicher mit PTB geboren werden, steigt die Morbidität und Mortalität bei steigender Anzahl von Mehrlingsschwangerschaften an. Die Mehrlingsschwangerschaft ist für Mutter und Kind der wichtigste iatrogen verursachte Risikofaktor der assistierten Reproduktionstechniken (68). Unter anderem beeinflusst eine Mehrlingsschwangerschaft auch das Auftreten von angeborenen Fehlbildungen. Liberman *et al.* (92) konnten die Größe dieses Einflusses sogar errechnen, nämlich 36% der auftretenden Fehlbildungen nach ART sind durch Mehrlingsschwangerschaften erklärbar (92). Um dieses und andere Risiken zu minimieren, ist eine Reduktion der Anzahl an den transferierten Embryonen pro Zyklus anzustreben (55), was in Österreich mit der steigenden Anzahl von nur einem transferierten Embryo pro Zyklus immer besser umgesetzt wird (56).

Die geringere Anzahl an Mehrlingsschwangerschaften und deren Komplikationen sprechen demnach eher für den Transfer eines Embryos pro Zyklus. Ob dieser Transfer direkt nach der Zusammenführung der Gameten erfolgt oder erst nach

einer Kryokonservierung, hat allen Anschein nach auch Einfluss auf die angeborene Fehlbildungsrate. Das gesteigerte Auftreten von frühen Fehlbildungen nach ART, welche sich in der Blastogenese der Feten entwickeln, lässt vermuten, dass Mechanismen zur Zeit der Implantation die Entwicklung der Embryonen beeinflussen (88). Diese Theorie verhärtet sich dadurch, dass in diversen Studien die Kryokonservierung des Embryos mit einem niedrigeren Risiko für angeborene Fehlbildungen (65, 88, 93) und einer höheren Lebendgeburtenrate (82) vergesellschaftet ist, im Vergleich zum direkten Embryonentransfer. Der direkte Embryonentransfer wird also im Vergleich zur spontanen Konzeption mit einem gesteigerten Fehlbildungsaufkommen assoziiert, der „frozen“ Embryotransfer oft nicht. Zwei Hypothesen, warum der Gefrierprozess die Rate an angeborenen Malformationen senken könnte, sind:

- (i) Viele Embryonen mit Entwicklungsstörungen überleben den Auftauprozess nicht, was dazu führt, dass weniger beeinträchtigte Embryonen für die Implantation zur Verfügung stehen. Nur die fittesten Embryonen überleben diesen Prozess (65).
- (ii) Durch die zeitliche Trennung von ovarieller Stimulation und der Implantation des Embryos, ist dieser im Mutterleib nicht den hormonellen Schwankungen durch die Medikamente ausgesetzt (65).

Wiederum andere Studien (61, 82) fanden in ihren Analysen keinen nennenswerten Unterschied des Fehlbildungsrisikos nach FET oder direktem ET.

Inwiefern sich der Transfer von mehreren Embryonen auf resultierende Einlinge und deren Fehlbildungstendenz auswirkt, untersuchten Yan *et al.* (77) in ihrer Studie. Im Gegensatz zu anderen neonatalen Outcome-Parametern, wie Frühgeburtlichkeit und LBW, konnte zwischen Einlingen und solchen nach einem „vanishing twin“ Syndrom, bezogen auf angeborene Missbildungen kein Unterschied gefunden werden. Ein negativer Einfluss, den der Transfer von mehreren Embryonen auf eine resultierende Einlingsschwangerschaft haben könnte, konnte somit nicht bestätigt werden (77).

### **Fehlbildungsrisiko ICSI vs. IVF:**

In einigen Studien (65, 93) werden intrazytoplasmatische Spermieninjektionen mit einem höheren Fehlbildungsrisiko als In-Vitro-Fertilisationen assoziiert, zum

Beispiel mit einem gesteigerten Auftreten von Geburtsdefekten des Kreislaufsystems (82). Gründe dafür könnten einerseits die technischen Unterschiede dieser beiden Reproduktionsvarianten sein. Denn bei der ICSI wird ein ausgewähltes Spermium mit einer Nadel direkt in die Eizelle gebracht, was die natürliche Selektion funktionseingeschränkter Spermien beim Durchtritt durch die Eizellmembran umgeht, die Oozyte schädigt und fremdem Material, wie dem Kulturmedium, ermöglicht in diese einzudringen (49, 107). Andererseits könnten die Faktoren, die zur männlichen Unfruchtbarkeit und damit zur Anwendung einer ICSI führen, der Grund für die gesteigerte Fehlbildungsrate nach ICSI sein (65). Die intrazytoplasmatischen Spermieninjektionen werden aber nicht immer mit einem schlechteren neonatalen Outcome in Verbindung gebracht. Bei einigen Studien (72, 82, 88, 91) erscheint es egal, ob man sich für eine IVF oder ICSI entscheidet, denn das Fehlbildungsrisiko bleibt gleich.

### **Imprinting-Störungen:**

In der Entstehung von Fehlbildungen spielt nicht nur die Genetik eine große Rolle, sondern zusätzlich die Epigenetik. Äußere Einflüsse können zu Störungen der „Lesbarkeit der Gene“ und damit zu Imprinting-Störungen führen. Dieses defekte Imprinting äußert sich durch diverse Störungen, wie dem Beckwith-Wiedeman-Syndrom, dem Angelman-Syndrom, dem Prader-Willi-Syndrom oder dem Silver-Russell-Syndrom. Welche Faktoren Einfluss auf diese Vorgänge nehmen, ist noch nicht ausreichend geklärt. Vermutet werden im Zusammenhang mit der Fortpflanzungsmedizin unter anderem ein hohes mütterliches Alter (97, 98), Infertilität in der Vorgeschichte der Eltern (97, 99) und die Manipulationen an den Gameten oder am Embryo, die während der Durchführung einer assistierten Reproduktionstechnik unvermeidlich sind. Letztere sind die Einflüsse, die direkt auf eine medizinische Maßnahme zurückzuführen sind und möglichst vermieden werden sollten. Es wird von verschiedenen Prozessen vermutet, dass sie Einfluss auf das genomische Imprinting nehmen: (i) die ovarielle Stimulation (97, 98, 100), (ii) die chemische Zusammensetzung des Kulturmediums, in dem der Embryo sich während der IVF oder ICSI befindet (97, 98, 100), (iii) der verzögerte Zeitpunkt des Embryotransfers (im Blastozystenstadium) (97), (iv) der Einfrier- und Auftauprozess des Embryos (98) und (v) die Manipulationen bei IVF und ICSI (98, 100).

Für das Beckwith-Wiedeman-Syndrom konnte in einigen Studien eine Verbindung mit der Anwendung von assistierten Reproduktionstechniken und dem gesteigerten Auftreten eines solchen hergestellt werden (97-100, 102, 103). Dabei wurde unter anderem ein über 4-faches (98), ein 7-faches Risiko (103) und ein über 10-faches Risiko (102) für das Auftreten eines BWS durch die Inanspruchnahme einer Fortpflanzungshilfe errechnet. In einigen Studien (97, 98, 100) wurde zusätzlich zum BWS auch eine gesteigerte Häufigkeit des Silver-Russell-Syndroms nach ART vermerkt. Dabei wird von einem nahezu 9-fachen Risiko (98) für ein SRS durch ART-Anwendung gesprochen.

Da manchmal nicht bei allen Imprinting-Störungen eine Risikosteigerung durch ART gezeigt werden konnte (99), lässt das die Autoren vermuten, dass manche Genabschnitte für äußere Einflüsse anfälliger sind als andere und nur gewisse Gene auf den epigenetischen Einfluss von ART reagieren. In wiederum anderen Studien (97, 98, 100, 104) treten alle untersuchten Imprinting-Störungen nach ART häufiger auf, was dieser Theorie widerspricht. So ist von einer bis zu 3-fachen Risikosteigerung (97) für alle Imprinting-Störungen durch ART-Anwendung die Rede.

Ob die Anwendung einer intrazytoplasmatischen Spermieninjektion eher zu einer Imprinting-Störung führt als eine In-Vitro-Fertilisation wird kontrovers diskutiert. Es wird einerseits von einem bis zu 3-fach höherem Risiko durch ICSI gesprochen (99) und andererseits werden beide ART-Varianten mit demselben Risiko für Imprinting-Störungen assoziiert (97).

Obwohl eine Risikosteigerung für das Auftreten von Imprinting-Störungen durch die Anwendung von assistierten Reproduktionstechniken sehr wahrscheinlich ist, bleibt das Gesamtrisiko trotzdem sehr gering, weil diese Erkrankungen auch nach ART nur sehr selten auftreten. Ein generelles Screening auf Imprinting-Störungen erscheint deshalb als nicht sinnvoll.

## **Conclusio**

Seit dem Beginn der assistierten Reproduktionstechniken stellt sich die Frage, ob deren Anwendung die Gesundheit der Nachkommen beeinflusst.

Diese Arbeit befasst sich mit ebendieser Fragestellung und geht mit Hilfe einer Literaturrecherche genauer auf diese Thematik ein und obwohl die verwendeten Studien die unterschiedlichsten Ergebnisse aufweisen, was sicher zum Teil auf die mannigfaltigen Methoden, die Qualitätsunterschiede der einzelnen Länder, demographischen Charakteristika, unterschiedliche Arten von Gesundheitssystemen und Geburtshilfe-Techniken zurückzuführen ist, kann man trotzdem gewisse Fazits aus dieser Literaturrecherche ziehen.

Das neonatale Outcome kann durch mehrere Faktoren der Reproduktionsmedizin negativ beeinflusst werden: (i) durch die Infertilität und das fortgeschrittene Alter der Eltern, (ii) durch die ovarielle Stimulation vor ART, (iii) durch die Manipulation bei IVF und ICSI an den Gameten und am Embryo, (iv) durch das verwendete Kulturmedium (Gameten oder Embryo) und (v) durch das vermehrte Auftreten von Mehrlingsschwangerschaften und „vanishing twin“ Syndromen bei künstlichen Befruchtungen.

Das neonatale Outcome kann allerdings durch mehrere Faktoren der Reproduktionsmedizin auch positiv beeinflusst werden: (i) durch das Auftreten von mehr dichorialen als monochorialen Mehrlingen nach ART und (ii) durch das intensivierete Monitoring und die engmaschigeren Untersuchungen von Schwangeren nach IVF oder ICSI.

Wichtig ist, dass Eltern mit unerfülltem Kinderwunsch über die vorhandenen Daten der assistierten Reproduktionstechniken aufgeklärt werden.

## Literaturverzeichnis

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care. Human reproduction (Oxford, England). 2017;32(9):1786-801.
2. Bansal S, Goyal M, Sharma C, Shekhar S. Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in anovulatory women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2021;152(3):345-50.
3. Breckwoldt M, Keck C. Störungen der Fruchtbarkeit. In: Breckwoldt M, Gätje R, Karck U et al. editors. Gynäkologie und Geburtshilfe. 5th edition. Stuttgart: Thieme; 2008. p. 84-100.
4. Spitzer D. Begriffsbestimmung und Pathogenese: Sterilität-Infertilität. Journal für Fertilität und Reproduktion. 2001. p. 37-39;11(5).
5. Beyer DA, Amari F, Ludwig AK. et al. Fertilitätsstörungen und Sterilität. In: Kaufmann M, Costa S D, Scharl A editors. Die Gynäkologie. 3th edition. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p. 163-204.
6. Rudnik-Schöneborn S, Tüttelmann F, Zschocke J. Genetische Diagnostik vor assistierter Reproduktion – Empfehlungen der neuen S2k-Leitlinie 2019. Gynäkologische Endokrinologie. 2020;18(2):97-107.
7. Ludwig M, Dietrich K, Nawroth F. Was ist »Sterilität« – eine Begriffsbestimmung. In: Dietrich K, Ludwig M, Griesinger G editors. Reproduktionsmedizin. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p. 2-6.
8. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clinical biochemistry. 2018;62:2-10.
9. World Health Organization. [Internet] Infertility definitions and terminology. o.D. [cited 2020 Dec 05]. Available from: <https://www.who.int/teams/sexual-and-reproductive-health-and-research/key-areas-of-work/fertility-care/infertility-definitions-and-terminology>.
10. Diagnostic and therapy before assisted reproductive treatments. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2K-Level, AWMF Registry No. 015/085, 02/2019). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-085.html>.
11. Katzorke T, Kolodziej FB. Significance of insemination in the era of IVF and ICSI. Journal Urologie A. 2010. p. 842-846.;49(7).

12. Gnath C, Mallmann P. Natürliche Fertilität und Kinderwunsch. Gynäkologische Endokrinologie. 2016. p. 70-77;14(2).
13. Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Human reproduction open. 2020;2020(2):1-13.
14. Griesinger G. e.Medpedia [Internet]. Reproduktionsmedizin. Ovulationsinduktion und ovarielle Stimulation. o.D. [cited 2021 Feb 09]. Available from: [https://www.springermedizin.de/emedpedia/reproduktionsmedizin/ovulationsinduktion-und-ovarielle-stimulation?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-55601-6\\_15](https://www.springermedizin.de/emedpedia/reproduktionsmedizin/ovulationsinduktion-und-ovarielle-stimulation?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-55601-6_15).
15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. Fertility and sterility. 2020;113(2):305-22.
16. Sonntag B, Segerer S, Keck C. Kinderwunsch: Beratung und Therapie in der gynäkologischen Praxis. Der Gynäkologe. 2019;52(3):217-28.
17. von Wolff M, Fink A, Kohl A. In-vitro-Fertilisation im natürlichen Zyklus. Wann, wie und wo? Gynäkologie. 2017;3:12-5.
18. Griesinger G. Ovarielle Stimulation. In: Dietrich K, Ludwig M, Griesinger G editors. Reproduktionsmedizin. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p. 109-131.
19. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of clomiphene citrate in women. Fertility and sterility. 2004;82 Suppl 1.
20. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Clinical endocrinology. 2018;89(3):251-68.
21. Wang R, Li W, Bordewijk EM, Legro RS, Zhang H, Wu X, et al. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis. Human reproduction update. 2019;25(6):717-32.
22. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. The Cochrane database of systematic reviews. 2018;5(5):Cd010287.
23. Ebner T, Dietrich K. In-vitro-Fertilisation und intrazytoplasmatische Spermieninjektion. In: Dietrich K, Ludwig M, Griesinger G editors. Reproduktionsmedizin. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p. 216-222.

24. Öffentliches Gesundheitsportal Österreichs. [Internet] Spermengewinnung & Insemination. o.D. [cited 2020 Nov 24]. Available from: <https://www.gesundheit.gv.at/leben/eltern/kinderwunsch/insemination-spermengewinnung>.
25. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Sperm retrieval techniques for assisted reproduction. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2011;37(5):570-83.
26. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, sixth edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
27. Schuppe H-C, Köhn F-M, Weidner W. Andrologie in der interdisziplinären Reproduktionsmedizin. In: Dietrich K, Ludwig M, Griesinger G editors. *Reproduktionsmedizin*. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p. 448-476.
28. Lepine S, McDowell S, Searle LM, Kroon B, Glujovsky D, Yazdani A. Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;7(7).
29. Allahbadia GN. Intrauterine Insemination: Fundamentals Revisited. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*. 2017;67(6):385-92.
30. Dorn C. Inseminationsbehandlung. In: Dietrich K, Ludwig M, Griesinger G editors. *Reproduktionsmedizin*. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p. 197-205.
31. Ombelet W, Van Robays J. Artificial insemination history: hurdles and milestones. *Facts, views & vision in ObGyn*. 2015;7(2):137-43.
32. Bundesministerium für Digitalisierung und Wirtschaftsstandort. [Internet] Bundesgesetz, mit dem Regelungen über die medizinisch unterstützte Fortpflanzung getroffen werden (Fortpflanzungsmedizingesetz – FMedG). 2021. StF: BGBl. Nr. 275/1992 (NR: GP XVIII RV 216 AB 490 S. 69. BR: AB 4255 S. 553.). [cited 2021 May 15]. Available from: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10003046#header>.
33. Wyns C, Bergh C, Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, Motrenko T, et al. ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE. *Human reproduction open*. 2020(3).
34. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK). Broschüre: Wir möchten ein Baby. Information über Kostenübernahme für medizinisch unterstützte Fortpflanzung durch den IVF-Fond. Wien. 2020.

35. Von Wolff M, Magaton I. Klassische IVF vs. Natural-Cycle- und Minimal-Stimulation-IVF. *Der Gynäkologe*. 2020.
36. Sunkara SK, LaMarca A, Polyzos NP, Seed PT, Khalaf Y. Live birth and perinatal outcomes following stimulated and unstimulated IVF: analysis of over two decades of a nationwide data. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2016;31(10):2261-7.
37. Fischl F. Klinische Studien/Klinische Praxis: GnRH-Antagonisten-versus GnRH-Agonistenprotokolle: Datenlage und neue Erkenntnisse. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie*. 2012.
38. Siristatidis CS, Gibreel A, Basios G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(11).
39. Findeklee S, Grewe S, Diedrich K. *Der Gynäkologe*. Ovarielle Stimulation bei unerfülltem Kinderwunsch. 2021.:1-7.
40. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Human reproduction update*. 2017;23(5):560-79.
41. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2011;26(7).
42. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;4:Cd001750.
43. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(10).
44. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, Camus M, Vernaev V, Van Steirteghem A, et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2005;20(3).
45. Ludwig M. Follikelpunktion und Eizellgewinnung. In: Dietrich K, Ludwig M, Griesinger G editors. *Reproduktionsmedizin*. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p. 210-213.

46. Ebner T, Diedrich K. Ultraschall. In: Dietrich K, Ludwig M, Griesinger G editors. Reproduktionsmedizin. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p. 154-167.
47. Rosenwaks Z, Pereira N. The pioneering of intracytoplasmic sperm injection: historical perspectives. *Reproduction Journal*. 2017;154(6).
48. Watanabe H. Risk of chromosomal aberration in spermatozoa during intracytoplasmic sperm injection. *The Journal of reproduction and development*. 2018;64(5):371-6.
49. Miller D, Pavitt S, Sharma V, Forbes G, Hooper R, Bhattacharya S, et al. Physiological, hyaluronan-selected intracytoplasmic sperm injection for infertility treatment (HABSelect): a parallel, two-group, randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10170):416-22.
50. Montag M, Toth B. »Assisted Hatching«. In: Dietrich K, Ludwig M, Griesinger G editors. Reproduktionsmedizin. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p. 262.
51. Primi MP, Senn A, Montag M, Van der Ven H, Mandelbaum J, Veiga A, et al. A European multicentre prospective randomized study to assess the use of assisted hatching with a diode laser and the benefit of an immunosuppressive/antibiotic treatment in different patient populations. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2004;19(10):2325-33.
52. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Role of assisted hatching in in vitro fertilization: a guideline. *Fertility and sterility*. 2014;102(2):348-51.
53. Boulet SL, Kirby RS, Reefhuis J, Zhang Y, Sunderam S, Cohen B, et al. Assisted Reproductive Technology and Birth Defects Among Liveborn Infants in Florida, Massachusetts, and Michigan, 2000-2010. *JAMA pediatrics*. 2016;170(6).
54. Beyer DA, Diedrich K. Embryonentransfer. In: Dietrich K, Ludwig M, Griesinger G editors. Reproduktionsmedizin. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p. 256-259.
55. Ombelet W, Martens G, Bruckers L. Pregnant after assisted reproduction: a risk pregnancy is born! 18-years perinatal outcome results from a population-based registry in Flanders, Belgium. *Facts, views & vision in ObGyn*. 2016;8(4):193-204.
56. Kern R. IVF-Register. Jahresbericht 2019. Wien: Gesundheit Österreich GmbH; 2020.
57. ÖGRM News. [Internet] Empfehlung für die maximale Anzahl zu transferierender Embryonen. 2018 [cited 2022 Mar 02]. Available from:

<https://www.oegrm.at/news.php?n=19>.

58. Brezinka C. Tipps und Tricks im Gyn-Ultraschall: Die frühe Zwillingsschwangerschaft und der „vanishing twin“. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie*. 2015;9(1):18-20.
59. Liebermann J, Nawroth F. Kryokonservierung. In: Dietrich K, Ludwig M, Griesinger G editors. *Reproduktionsmedizin*. Berlin Heidelberg: Springer; 2013. p. 233-243.
60. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Human reproduction update*. 2017;23(2):139-55.
61. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Human reproduction update*. 2019;25(1):2-14.
62. World Health Organization. [Internet] Maternal, newborn, child and adolescent health. Maternal and perinatal health. The perinatal period. o.D. [cited by 2021 May 14]. Available from: [https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/topics/maternal/maternal\\_perinatal/en/#:~:text=The%20perinatal%20period%20commences%20at,life%20\(early%20neonatal%20mortality\)](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/maternal/maternal_perinatal/en/#:~:text=The%20perinatal%20period%20commences%20at,life%20(early%20neonatal%20mortality)).
63. Lack N. [Internet]. SpringerMedizin. e.Medpedia. Die Geburtshilfe. Perinatale Mortalität. o.D. [cited 2021 Sept 16]. Available from: [https://www.springermedizin.de/emedpedia/die-geburtshilfe/perinatale-mortalitaet?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-44369-9\\_53](https://www.springermedizin.de/emedpedia/die-geburtshilfe/perinatale-mortalitaet?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-44369-9_53).
64. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertility and sterility*. 2016;105(1):73-85.e1-6.
65. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *The New England journal of medicine*. 2012;366(19):1803-13.
66. Qin J, Wang H, Sheng X, Liang D, Tan H, Xia J. Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a meta-analysis of cohort studies. *Fertility and sterility*. 2015;103(6):1492-508.e1-7.
67. Declercq E, Luke B, Belanoff C, Cabral H, Diop H, Gopal D, et al. Perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology: the Massachusetts

Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART). Fertility and sterility. 2015;103(4):888-95.

68. Luke B, Gopal D, Cabral H, Stern JE, Diop H. Adverse pregnancy, birth, and infant outcomes in twins: effects of maternal fertility status and infant gender combinations; the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology. American journal of obstetrics and gynecology. 2017;217(3).

69. Chang J, Zhang Y, Boulet SL, Crawford SB, Copeland GE, Bernson D, et al. Assisted Reproductive Technology and Perinatal Mortality: Selected States (2006-2011). American journal of perinatology. 2021.

70. Kim D, Saada A. The social determinants of infant mortality and birth outcomes in Western developed nations: a cross-country systematic review. International journal of environmental research and public health. 2013;10(6):2296-335.

71. World Health Organization. [Internet] Preterm births. Key facts. o.D. [cited by 2020 Nov 25]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.

72. Tatsumi T, Jwa SC, Kuwahara A, Irahara M, Kubota T, Saito H. No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology. Human reproduction (Oxford, England). 2017;32(1):125-32.

73. Wennberg AL, Opdahl S, Bergh C, Aaris Henningsen AK, Gissler M, Romundstad LB, et al. Effect of maternal age on maternal and neonatal outcomes after assisted reproductive technology. Fertility and sterility. 2016;106(5):1142-9.e14.

74. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, Inversetti A, Abu-Saba MM, Tiberio F, et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2018;51(1):43-53.

75. Yu HT, Yang Q, Sun XX, Chen GW, Qian NS, Cai RZ, et al. Association of birth defects with the mode of assisted reproductive technology in a Chinese data-linkage cohort. Fertility and sterility. 2018;109(5):849-56.

76. Spector LG, Brown MB, Wantman E, Letterie GS, Toner JP, Doody K, et al. Association of In Vitro Fertilization With Childhood Cancer in the United States. JAMA pediatrics. 2019;173(6):e190392.

77. Yan J, Guan Y, Fan H, Mu M, Sun S, Geng W, et al. Neonatal outcomes of singleton live births with vanishing twin syndrome following double embryos

transfer in assisted reproductive technology: a retrospective cohort study. *Journal of ovarian research*. 2019;12(1):67.

78. Pinborg A, Henningsen AA, Loft A, Malchau SS, Forman J, Andersen AN. Large baby syndrome in singletons born after frozen embryo transfer (FET): is it due to maternal factors or the cryotechnique? *Human reproduction (Oxford, England)*. 2014;29(3):618-27.

79. de Onis M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *The American journal of clinical nutrition*. 1996;64(4):650-8.

80. Report of a WHO Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. *World Health Organization technical report series*. 1995;854:1-452.

81. Hansmann G. Definitionen und Abkürzungen in Neonatologie, NNAD und Geburtshilfe. In: Hansmann G, Humpl T, Zimmermann A editors. *Neugeborenen-Notfälle*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2003. p. 17.

82. Zhu J, Zhu Q, Wang Y, Wang B, Lyu Q, Kuang Y. Comparative study on risk for birth defects among infants after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Systems biology in reproductive medicine*. 2019;65(1):54-60.

83. Henningsen AA, Bergh C, Skjaerven R, Tiitinen A, Wennerholm UB, Romundstad LB, et al. Trends over time in congenital malformations in live-born children conceived after assisted reproductive technology. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2018;97(7):816-23.

84. WHO/CDC/ICBDSR. Birth defects surveillance: atlas of selected congenital anomalies. Geneva: World Health Organization. 2014.

85. Fanghänel J, Behr M, Proff P, Kubein-Meesenburg D, Kirschneck C, Gersdorf N. Teratologie heute. In: Fanghänel J, Behr M, Proff P. editors. *Teratologie Symposium*. 2014. p. 15.

86. World Health Organization. [Internet] Congenital anomalies fact sheet. Geneva: WHO. 2016. [cited 2020 Nov 11] Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>.

87. Heisey AS, Bell EM, Herdt-Losavio ML, Druschel C. Surveillance of congenital malformations in infants conceived through assisted reproductive technology or other fertility treatments. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2015;103(2):119-26.

88. Halliday JL, Ukoumunne OC, Baker HW, Breheny S, Jaques AM, Garrett C, et al. Increased risk of blastogenesis birth defects, arising in the first 4 weeks of

pregnancy, after assisted reproductive technologies. *Human reproduction* (Oxford, England). 2010;25(1):59-65.

89. Wen J, Jiang J, Ding C, Dai J, Liu Y, Xia Y, et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2012;97(6).

90. Shechter-Maor G, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, Abenhaim HA. The effect of assisted reproductive technology on the incidence of birth defects among livebirths. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2018;297(6):1397-403.

91. Parazzini F, Cipriani S, Bulfoni G, Bulfoni C, Frigerio A, Somigliana E, et al. The risk of birth defects after assisted reproduction. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2015;32(3):379-85.

92. Liberman RF, Getz KD, Heinke D, Luke B, Stern JE, Declercq ER, et al. Assisted Reproductive Technology and Birth Defects: Effects of Subfertility and Multiple Births. *Birth defects research*. 2017;109(14):1144-53.

93. Ooki S. Birth defects after assisted reproductive technology according to the method of treatment in Japan: nationwide data between 2004 and 2012. *Environmental health and preventive medicine*. 2015;20(6):460-5.

94. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, Cipriani S, Candiani M, Inversetti A, et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018;51(1):33-42.

95. EUROCAT. [Internet] European Surveillance of Congenital Anomalies Registry. 2020. [cited 2020 Dez 06] Available from: [https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence\\_en](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en).

96. Brune B, Brune T. Epigenetik: Einfluss auf die fetale Entwicklung. *Neonatologie Scan*. Georg Thieme Verlag KG. 2017.;6(01):51-70.

97. Uk A, Collardeau-Frachon S, Scavion Q, Michon L, Amar E. Assisted Reproductive Technologies and imprinting disorders: Results of a study from a French congenital malformations registry. *European journal of medical genetics*. 2018;61(9):518-23.

98. Hattori H, Hiura H, Kitamura A, Miyauchi N, Kobayashi N, Takahashi S, et al. Association of four imprinting disorders and ART. *Clinical epigenetics*. 2019;11(1):21.

99. Henningsen AA, Gissler M, Rasmussen S, Opdahl S, Wennerholm UB, Spangsmose AL, et al. Imprinting disorders in children born after ART: a Nordic

study from the CoNARTaS group. *Human reproduction* (Oxford, England). 2020;35(5):1178-84.

100. Hara-Isono K, Matsubara K, Mikami M, Arima T, Ogata T, Fukami M, et al. Assisted reproductive technology represents a possible risk factor for development of epimutation-mediated imprinting disorders for mothers aged  $\geq 30$  years. *Clinical epigenetics*. 2020;12(1):111.

101. Horsthemke B. Genomisches Imprinting und Imprintingfehler. *Medizinische Genetik*. Springer-Verlag. 2010;22(4):385-91.

102. Mussa A, Molinatto C, Cerrato F, Palumbo O, Carella M, Baldassarre G, et al. Assisted Reproductive Techniques and Risk of Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Pediatrics*. 2017;140(1).

103. Tenorio J, Romanelli V, Martin-Trujillo A, Fernández GM, Segovia M, Perandones C, et al. Clinical and molecular analyses of Beckwith-Wiedemann syndrome: Comparison between spontaneous conception and assisted reproduction techniques. *American journal of medical genetics Part A*. 2016;170(10):2740-9.

104. Cortessis VK, Azadian M, Buxbaum J, Sanogo F, Song AY, Sriprasert I, et al. Comprehensive meta-analysis reveals association between multiple imprinting disorders and conception by assisted reproductive technology. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2018;35(6):943-52.

105. Passuello V, Seufert R, Fischl F. Von Kinderwunsch zur Geburt-mögliche Risiken und Probleme. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie*. 2009.;3(3):12-6.

106. Davies M, Norman R. Neurological sequelae in in-vitro fertilisation babies. *Lancet* (London, England). 2002;360(9334):718-9.

107. Bertelsmann H, de Carvalho Gomes H, Mund M, Bauer S, Matthias K. Fehlbildungsrisiko bei extra-korporaler Befruchtung. *Deutsches Ärzteblatt*. 2008;105(1):11.