

Übersichtsarbeit

In-vitro-Fertilisations-Technologien und Kindergesundheit

Risiken, Ursachen und mögliche Konsequenzen

Michael von Wolff, Thomas Haaf

Zusammenfassung

Hintergrund: In Deutschland werden knapp 3 % und in Ländern wie Dänemark circa 6 % der Kinder mithilfe einer In-vitro-Fertilisations(IVF)-Technologie gezeugt. Neben dem erhöhten Risiko von organischen Fehlbildungen gibt es inzwischen auch Hinweise für funktionelle Veränderungen aufgrund epigenetischer Modifikationen.

Methode: Literaturrecherche der aktuellen Erkenntnisse zu den Assoziationen von Fehlbildungen und funktionellen Veränderungen mit einer IVF-Therapie sowie Diskussion möglicher Konsequenzen für Sterilitätstherapien.

Ergebnisse: Nach Einsatz von IVF-Technologien ist das Fehlbildungsrisiko von Kindern um circa ein Drittel erhöht im Vergleich zur Spontankonzeption, insbesondere bei Herzfehlern (Odds Ratio [OR]: 1,29; 95-%-Konfidenzintervall [1,03; 1,60]), muskuloskelettalen (Relatives Risiko [RR]: 1,35 [1,12; 1,64]) und genitourinären (RR: 1,58 [1,28; 1,94]) Fehlbildungen. Das Risiko für Frühgeburten und niedriges Geburtsgewicht beträgt bei IVF-Einlingsschwangerschaften das 1,7- beziehungsweise 1,5-Fache. Bei den funktionellen Störungen dominieren kardiovaskuläre Veränderungen. Einige der Risiken haben sich in den letzten Jahren verringert. Kardiovaskuläre Veränderungen werden mit epigenetischen Modifikationen in Zusammenhang gebracht. Als Ursachen werden neben maternalen und paternalen Faktoren auch IVF-Techniken angesehen. Durch eine Modifikation der IVF-Therapien können möglicherweise die Risiken reduziert werden, allerdings kann dies zu einer Reduktion der IVF-Erfolgsraten führen.

Schlussfolgerung: Da die genauen Ursachen der gesundheitlichen Risiken der IVF-Kinder unklar sind, sollte eine IVF-Therapie unter Berücksichtigung des Kindeswohls nur bei einer anderweitig nicht behandelbaren Sterilität durchgeführt werden.

Zitierweise

von Wolff M, Haaf T: In vitro fertilization technology and child health—risks, mechanisms and possible consequences. Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 23–30. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0023

Mittlerweile werden in Deutschland knapp 3 % und in Ländern mit einer sehr liberalen Kostenerstattungspolitik wie Dänemark sogar circa 6 % aller Kinder mithilfe einer In-vitro-Fertilisations(IVF)-Technologie gezeugt. In anderen Worten: In jeder Schulklasse ist ein IVF-Kind anzutreffen.

Aufgrund der großen Anzahl an IVF-Kindern wäre eine IVF-induzierte gesundheitliche Beeinträchtigung der Nachkommen medizinisch und gesellschaftlich relevant. Neue Studien einer Schweizer Arbeitsgruppe (1, 2) zu funktionellen kardiovaskulären Veränderungen resultierten in einer internationalen medialen Diskussion über die Gesundheitsrisiken durch IVF-Therapien und verunsicherten damit viele Paare. Als Ursachen für die kardiovaskulären Veränderungen werden epigenetische Modifikationen postuliert, die sowohl maternaler und paternaler Natur zu sein scheinen als auch durch die IVF-Therapie induziert sein könnten.

Aufgrund dessen werden in dem vorliegenden Artikel neben den Wahrscheinlichkeiten von Fehlbildungen und funktionellen Störungen bei IVF-Kindern auch die Ursachen sowie die Relevanz epigenetischer Modifikationen beschrieben und schließlich die möglichen Konsequenzen für Sterilitätstherapien diskutiert.

Methode

Analysiert wurden die Risiken der IVF-Technologien. Als IVF wurden gesamthaft alle In-vitro-Fertilisationen definiert, unabhängig von der Technik (Insemination oder intrazytoplasmatische Spermieninjektion [ICSI]) und unabhängig davon, ob die Embryonen frisch oder nach einer vorangegangenen Kryokonservierung verwendet wurden.

Die Risiken von kindlichen Fehlbildungen sowie die geburtshilflichen Risiken nach IVF-Therapien wurden bereits in zahlreichen Metaanalysen behandelt und sind wissenschaftlich belegt. Daher wurde die Literaturrecherche auf Metaanalysen aus dem Zeitraum von Januar 2015 bis Mai 2019 in der Datenbank PubMed begrenzt. Suchbegriffe waren „in vitro fertilisation“ AND „meta-analysis“ AND „malformation“.

Für funktionelle gesundheitliche Einschränkungen, die bereits seit Jahren als IVF-induziert diskutiert werden, existieren nur wenige Metaanalysen. Deshalb

Abteilung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern, Schweiz; Prof. Dr. med. Michael von Wolff

Institut für Humangenetik, Julius Maximilians Universität, Würzburg; Prof. Dr. med. Thomas Haaf

wurde die Literaturrecherche auf systematische Reviews ausgedehnt. Suchbegriffe waren „in vitro fertilisation“ AND „meta-analysis“ OR „systematic review“ AND „offspring“ OR „babies“ AND „blood pressure“ OR „obesity“ OR „glucose“ OR „lipid“ OR „cognitive development“ OR „bone age“ OR „depression“ OR „attention deficit disorder“ OR „thyroid“ OR „autism“ OR „cerebral palsy“ OR „neurodevelopmental delay“.

Neue Hinweise auf epigenetische Modifikationen durch den Prozess der IVF finden sich bisher nur in Einzelreferenzen, sodass diese Thematik in Form einer selektiven Literaturrecherche durchgeführt wurde.

Ergebnisse

Fehlbildungen bei durch In-vitro-Fertilisations-Technologien gezeugten Kindern

Generelles Fehlbildungsrisiko

Qin et al. (3) schlossen 57 Kohortenstudien mit überwiegend IVF-Kindern und Kindern nach einer Spontankonzeption in einer Metaanalyse ein (Tabelle 1). Das Relative Risiko (RR) für eine kongenitale Fehlbildung betrug bei den IVF-Kindern 1,33 (95%-Konfidenzintervall [1,24; 1,43]).

Das generell erhöhte Risiko persistierte, wenn ausschließlich Einlinge untersucht (RR: 1,38 [1,30; 1,47]), größere Fehlbildungen berücksichtigt (RR: 1,47 [1,29; 1,68]), gematchte/adjustierte Studien eingeschlossen (RR: 1,37 [1,27; 1,47]) und Studien mit einer hohen Qualität berücksichtigt wurden (RR: 1,40 [1,27; 1,55]). Das gesteigerte Risiko war niedriger, aber weiterhin signifikant, wenn IVF-Zwillinge (RR: 1,18 [1,06; 1,32]) mit Spontanschwangerschaften verglichen wurden.

Letzteres Ergebnis bestätigte weitgehend auch die Metaanalyse von Zheng et al. (4), die allerdings bei Mehrlingsschwangerschaften auch ein erhöhtes Risiko für chromosomale Veränderungen fanden (RR: 1,36 [1,04; 1,77]).

Hoorsan et al. (5) untersuchten das Risiko für spezifische Fehlbildungen und stellten einen Anstieg der Risiken für Malformationen des Zentralnervensystems (Odds Ratio [OR]: 1,36 [1,10; 1,70]), für urogenitale Malformationen (OR: 1,58 [1,28; 1,94]) und für muskuloskeletale Malformationen (OR: 1,35 [1,12; 1,64]), nicht jedoch für chromosomale Aberrationen (OR: 1,14 [0,90; 1,44]) fest.

Risiko für kongenitale Herzfehler

Giorgione et al. (6) schlossen acht Kohortenstudien mit Kindern nach einer IVF und Kindern nach einer Spontankonzeption in eine Metaanalyse ein (Tabelle 1). Berücksichtigt wurden Einlings- und Mehrlingsschwangerschaften. Herzfehler wiesen 1,3 % der IVF-Kinder und 0,68 % der Kinder nach einer Spontanschwangerschaft auf (gepoolte OR: 1,45 [1,20; 1,76]). Das erhöhte Risiko persistierte, wenn nur Einlingsschwangerschaften eingeschlossen (OR: 1,55 [1,21; 1,99]) und multiple Adjustierungen durchgeführt wurden (gepoolte OR: 1,29 [1,03; 1,60]).

Geburtshilfliche Risiken bei durch In-vitro-Fertilisations-Technologien gezeugten Kindern

Generelle geburtshilfliche Risiken

Die Metaanalyse von Hoorsan et al. (5) umfasste 30 Studien mit überwiegend IVF-Kindern und Kindern nach einer Spontankonzeption (Tabelle 1). Das Risiko für eine Frühgeburt (< 37. Schwangerschaftswoche) wurde mit einer OR von 1,79 [1,21; 2,63] und jenes für ein niedriges Geburtsgewicht (< 2 500 g) mit einer OR von 1,89 [1,36; 2,62] beziffert.

Geburtshilfliche Risiken von Einlingen und Mehrlingen

In einer Metaanalyse mit insgesamt 4 636 508 Einlingsspontanschwangerschaften wurden 52 Kohortenstudien mit 181 741 IVF-Einlingen verglichen (7). Die Prävalenz für eine Frühgeburt war bei IVF-Schwangerschaften (10,9 % [10,0; 11,8]) im Vergleich zu Spontanschwangerschaften (6,4 % [5,8; 7,0]) circa 1,7-fach höher. Die Prävalenz für ein niedriges Geburtsgewicht war 8,7 % [7,4; 10,2] beziehungsweise 5,8 % [4,8; 6,9], was dem circa 1,5-Fachen entsprach.

Die geburtshilflichen Risiken waren auch bei Mehrlingsschwangerschaften gesteigert, wenngleich geringer als bei Einlingsschwangerschaften. Qin et al. (8) schlossen 39 Kohortenstudien zu Mehrlingsschwangerschaften mit insgesamt 38 053 Kindern nach einer IVF und 107 955 Kindern nach einer Spontankonzeption in eine Metaanalyse ein. Das erhöhte Risiko für eine Frühgeburt nach einer IVF lag bei einem RR von 1,08 [1,03; 1,14] und jenes für ein niedriges Geburtsgewicht bei einem RR von 1,04 [1,01; 1,07].

Risiken durch spezifische

In-vitro-Fertilisations-Techniken

Geburtshilfliche Risiken nach dem Transfer kryokonservierter Embryonen

Maheshwari et al. (9) verglichen in 26 Studien knapp 80 000 Einlinge nach IVF-Auftauzyklen, also Embryotransfers zuvor kryokonservierter Embryonen, mit circa 200 000 Einlingen nach IVF-Frischzyklen. Die Risiken für eine Frühgeburt (RR: 0,90 [0,84; 0,97]) und für ein niedriges Geburtsgewicht (RR: 0,72 [0,67; 0,77]) waren in Auftauzyklen niedriger (Tabelle 1). Hingegen stiegen die Risiken für ein „large for gestational age“ (LG), das heißt ein Geburtsgewicht über dem 90. Perzentil (RR: 1,54 [1,48; 1,61]), und für eine Makrosomie (> 4 000 g) (RR: 1,85 [1,46; 2,33]) an.

Fehlbildungsrisiko nach einer Fertilisierung per intrazytoplasmatischer Spermieninjektion

In einer Metaanalyse mit 22 Studien stellten Massaro et al. (10) Kinder, die durch IVF-Technologien mit oder ohne einer ICSI gezeugt wurden, gegenüber (Tabelle 1). Die ICSI war mit einem erhöhten Risiko für genitourinäre Fehlbildungen assoziiert (OR: 1,27 [1,02; 1,59]). Wenn allerdings nur Studien mit einem geringen Risiko für einen Bias (IVF mit ICSI: n = 7 727, IVF ohne ICSI n = 14 308 analysiert wurden, bestand zwar weiterhin ein Trend in Richtung eines erhöhten Risikos

TABELLE 1

Risiko von gesundheitlichen Veränderungen des Kindes nach Einsatz von In-vitro-Fertilisations-Behandlungen* gemäß aktueller Metaanalysen

Risikofaktoren	Referenzen	eingeschlossene Studien	Anzahl untersuchter Probanden	signifikante statistische Risikoerhöhungen	absolute Risikoerhöhungen (absolute Zahlen oder Kalkulation gemäß RR und OR)
generelles Risiko für Fehlbildungen	Qin et al. 2015 (4)	57 Studien	118 846 IVF-Kinder, 1 028 Kinder nach Insemination oder hormoneller Stimulation versus 1 212 320 Kinder nach Spontankonzeption	RR: 1,33; 95%-KI [1,24; 1,43]	Erhöhung von ca. 4,6 % (4) auf 6,1 % (gemäß RR [× 1,33])
Risiko für Herzfehler	Giorgione et al. 2018 (6)	8 Studien	25 856 IVF-Kinder versus 287 995 Kinder nach Spontankonzeption	OR: 1,45 [1,20; 1,76]	Erhöhung von ca. 0,7 % (6) auf ca. 1,0 % (gemäß OR [× 1,45])
Risiko für einen erhöhten Blutdruck	Guo et al. 2017 (11)	19 Studien	2 112 IVF-Kinder/Erwachsene versus 4 096 Kinder/Erwachsene nach Spontankonzeption	systolische Druckerhöhung: +1,88 mm Hg [0,27; 3,49] diastolische Druckerhöhung: +1,51 mm Hg [0,34; 2,70]	Erhöhung um Blutdruck systolisch: +1,88 mm Hg (11), Blutdruck diastolisch: +1,51 mm Hg (11)
Risiko für Frühgeburten (< 37. Schwangerschaftswoche) und niedriges Geburtsgewicht (< 2 500 g)	Hoorsan et al. 2017 (5)	30 Studien	297 440 IVF-Kinder, 17 962 Kinder nach Insemination oder hormoneller Stimulation versus 5 154 779 Kinder nach Spontankonzeption	Frühgeburten: OR: 1,79 [1,21; 2,63] niedriges Geburtsgewicht: OR: 1,89 [1,36; 2,62]	Erhöhung von ca. 7 % (Schweiz) (12) auf ca. 12,5 % (gemäß OR [× 1,79]), von ca. 6,5 % (Schweiz) (12) auf ca. 12,3 % (gemäß OR [× 1,89]), von ca. 1,7 % (13) auf ca. 2,7 % (gemäß OR [× 1,58]), von ca. 1,6 % (13) auf ca. 2,2 % (gemäß OR [× 1,35]), von ca. 0,4 % (13) auf ca. 0,54 % (gemäß OR [× 1,36])
Risiko für Fehlbildungen einzelner Organsysteme	Maheshwari et al. 2018 (9)	20 Studien	ca. 80 000 IVF-Einlingskinder nach Kryokonservierung der Embryonen versus ca. 200 000 Einlingskinder ohne Kryokonservierung	Urogenitaltrakt: OR: 1,58 [1,28; 1,94] muskuloskelettales System: OR: 1,35 [1,12; 1,64] Zentralnervensystem: OR: 1,36 [1,10; 1,70]	Veränderung von ca. 9,4 % (9) auf ca. 8,5 % (9) (gemäß RR [× 0,9]), von ca. 8,8 % (9) auf ca. 6,3 % (9) (gemäß RR [× 0,72]), von ca. 6,2 % (9) auf ca. 11,5 % (9) (gemäß RR [× 1,85])
Risiken für Frühgeburten und niedriges Geburtsgewicht nach Transfer von zuvor kryokonservierten Embryonen	Massaro et al. 2015 (10)	22 Studien	24 240 IVF-Kinder ohne ICSI-Fertilisierung versus 12 270 IVF-Kinder mit ICSI-Fertilisierung	OR: 1,27 [1,02; 1,59]	Erhöhung von ca. 0,8 % (10) auf ca. 1,0 % (gemäß OR [× 1,27])

ICSI: intrazytoplasmatische Spermieninjektion; IVF: In-vitro-Fertilisation; KI: Konfidenzintervall; OR, Odds-Ratio; RR, relatives Risiko
 * Als IVF-Behandlungen werden – wenn nicht anders beschrieben – alle IVF-Technologien bezeichnet, das heißt In-vitro-Fertilisationen, unabhängig von der Technik (Insemination oder intrazytoplasmatische Spermieninjektion) und unabhängig davon, ob die Embryonen kryokonserviert wurden oder nicht.

KASTEN

In-vitro-Fertilisations-Technologie und epigenetische Risiken

Sowohl in der normalen Neugeborenenpopulation als auch bei IVF-Kindern sind hochpenetrante – mit einer pathogenen Mutation vergleichbare – epigenetische Veränderungen in geprägten Genen, die mit bestimmten Imprintingkrankheiten einhergehen, sehr selten. Gemäß einer Metaanalyse von Lazaraviciute et al. (16) treten epigenetische Erkrankungen, eine Gruppe von seltenen kongenitalen Erkrankungen, nach einer IVF-Therapie gehäuft auf (OR: 3,67; 95%-KI: [1,39; 9,74]). Praktisch ist dies jedoch wenig relevant, da das Beckwith-Wiedemann-Syndrom selbst bei einem zehnfach erhöhten Risiko bei IVF-Kindern mit einem pro 1 126 (17) geborener Kinder selten ist. Hiura et al. (18) fanden bei IVF-Kindern mit Imprintingkrankheiten Mosaik von Methylierungsveränderungen, die auf eine Entstehung während der ersten Zellteilungen in der mehrtägigen Embryokultur hindeuten.

Epigenetische Veränderungen, die möglicherweise mit IVF-Therapien assoziiert sind, wurden auch in menschlichen Gameten und Embryonen festgestellt (19). Eine Metaanalyse von 24 Studien zeigte in Spermien von Männern mit idiopathischer Infertilität im Vergleich zu fertilen Kontrollen eine signifikante Hypomethylierung des geprägten *H19*-Gens sowie eine Hypermethylierung von *SNRPN* und *MEST* (20). Eine reduzierte *H19*-Methylierung wurde auch in der Plazenta von IVF/ICSI-Kindern gefunden (21). Es gibt nur wenige Studien an einer sehr begrenzten Zahl von menschlichen IVF-Oocyten, die epigenetische Effekte, insbesondere der hormonellen Stimulation auf die Methylierung geprägter Gene, wahrscheinlich machen (22). Die Plazenta scheint für die Induktion epigenetischer Abnormalitäten durch elterliche und Umweltfaktoren anfälliger zu sein als der Embryo/Fetus. Im Plazenta-Methylom wurden signifikante Unterschiede zwischen in vivo und in vitro erzeugten Schwangerschaften von infertilen Paaren nachgewiesen, unter anderem in zahlreichen für die Entwicklung relevanten Genen (23). Eine weitere Diskussion dieser Thematik findet sich im *eSupplement*.

für genitourinäre Fehlbildungen, der Unterschied war aber nicht mehr statistisch signifikant (OR: 1,28 [1,00; 1,64]). Eine Subanalyse wies auf gesteigerte Risiken für eine Hypospadie (OR: 1,21 [0,87; 1,69]) und einen Kryptorchismus (OR: 1,39 [0,97; 2,00]) hin, das Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht.

Funktionsstörungen bei durch In-vitro-Fertilisations-Technologien gezeugten Kindern

Blutdruck

Guo et al. (11) führten eine Metaanalyse mit 19 Studien durch, in denen 2 112 IVF-Kinder und junge Erwachsene mit 4 096 Personen nach einer Spontankonzeption verglichen wurden (*Tabelle 1*). Der systolische Blutdruck des IVF-Nachwuchses war um 1,88 mm Hg [0,27; 3,49] und der diastolische Blutdruck um 1,51 mm Hg [0,34; 2,70] erhöht. Des Weiteren waren gemäß fünf Studien mit 402 IVF-Kindern im Vergleich zu 382 Kindern nach Spontankonzeptionen die kardiale diastolische Funktion suboptimal und die Dicke der Gefäße höher.

Glukosestoffwechsel

Für eine Untersuchung des Glukosestoffwechsels wurden sieben Studien mit 477 IVF-Kindern mit 1 852 Kindern, die nach Spontankonzeption geboren wurden, verglichen (11). Die Nüchtern-Insulin-Werte der IVF-Kinder waren signifikant höher (0,38 mIU/L [0,08; 0,68]), nicht jedoch die Nüchtern-Glukose-Konzentrationen (-0,03 mM [-0,13; 0,06]) und die mittels des „homeostasis model assessment“ (HOMA)-Index ermittelte Insulinresistenz (0,02 [-0,06; 0,12]). Gesamthaft liegt somit nur eine Tendenz, die auf eine gestörte Glukosemetabolisierung hinweist, vor.

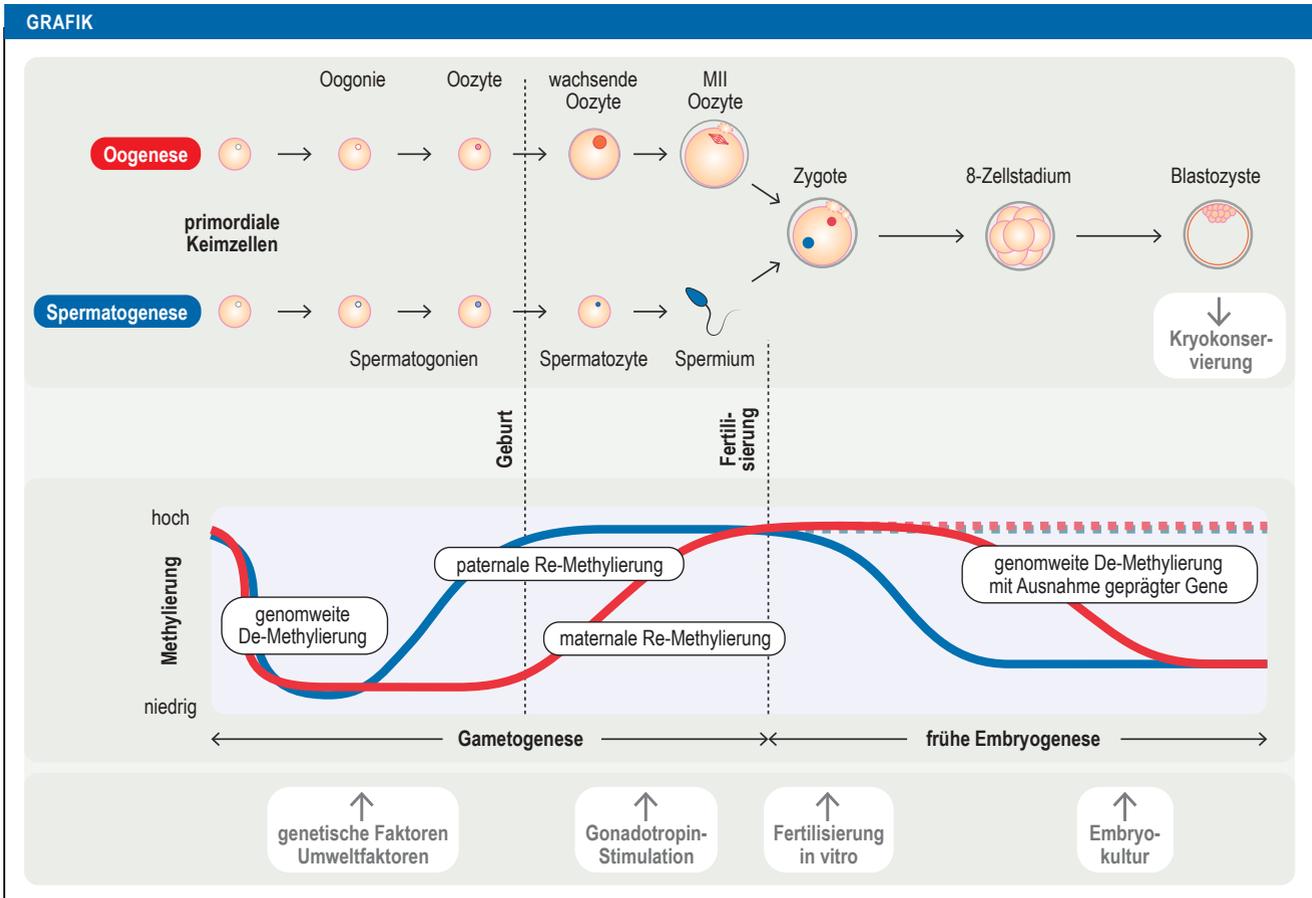
Adipositas und Lipidstoffwechsel

Ein höheres Geburtsgewicht oder eine relevante Veränderung des Lipidstoffwechsels konnten nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Kognitive Entwicklung

Rumbold et al. (14) führten ein systematisches Review mit sieben Studien zur kognitiven Entwicklung von IVF-Kindern durch. Die kognitive Entwicklung war bei Kindern nach einer IVF-Therapie ohne eine Fertilisierung per ICSI nicht eingeschränkt. Bei IVF-Therapien mit einer Fertilisierung per ICSI war die Datenlage weniger klar. In drei Studien wurden IVF-mit IVF/ICSI-Kindern verglichen. Eine Studie zeigte eine signifikante Risikozunahme für eine mentale Retardierung bei IVF/ICSI-Kindern, eine Arbeit ermittelte einen um durchschnittlich drei Punkte niedrigeren Intelligenzquotienten bei IVF/ICSI-Kindern und eine Untersuchung wies keinen Unterschied nach.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Catford et al. (15) in einem systematischen Review, in welchem die psychosoziale Gesundheit gezielt bei IVF-Kindern ohne und mit einer ICSI-Fertilisierung untersucht wurde. In 22 Studien wurde die neurologische Entwicklung der Kinder im Alter von zwei Monaten bis 7,5 Jahren überwacht. In 14 Studien dienten Kinder nach einer Spontankonzeption als Vergleichskollektiv. ICSI-Kinder schienen ein höheres Risiko für eine intellektuelle Einschränkung (5/14-Studien) und einen Autismus (zwei Studien) zu haben. Das Risiko für einen Autismus war besonders hoch bei der Verwendung von Spermien nach einer testikulären Sper-



Grafik: Pablo Genuax, Studio Bureau

Keimzellentwicklung und zeitliche Assoziation von genetischen und Umweltfaktoren sowie In-vitro-Fertilisations-Prozessen auf die De- und Remethylierung (grau). Während der Gameto- und frühen Embryogenese finden zwei epigenetische Reprogrammierungswellen statt (37, in denen (fast) das gesamte Genom zunächst demethyliert und anschließend wieder remethyliert wird. Die Keimbahnmethylierungsmuster werden mit Ausnahme von 100–200 geprägten Genen im frühen Embryo wieder gelöscht und durch somatische Muster ersetzt. Während dieser Reprogrammierungsprozesse ist das Epigenom besonders empfindlich gegenüber externen Faktoren.

mienextraktion (RR: 3,29 [1,58; 6,87]), aber auch bei Durchführung der ICSI ohne einen andrologischen Faktor (RR: 1,57 [1,10; 2,09]). Allerdings war dieser Effekt in beiden Kollektiven nicht mehr signifikant, wenn nur Einlinge in die Analyse eingeschlossen wurden.

Epigenetische Risiken durch In-vitro-Fertilisations-Techniken

Epigenetische Risiken sowie die zeitliche Assoziation von IVF-Prozessen und epigenetischen Programmierungen werden im *Kasten* und in der *Grafik* dargestellt.

Diskussion

In dieser Publikation wird ein Bogen geschlagen von Fehlbildungen und funktionellen Störungen der IVF-Kinder über das Risiko epigenetischer Veränderungen bis hin zu möglichen therapeutischen Konsequenzen. Die Breite dieser Themen reduziert den Detailgrad, der allerdings für die generelle Diskussion der Risiken in der täglichen Praxis nur eine untergeordnete Rolle spielt.

Ursachen der erhöhten Risiken

Die in dieser Studie beschriebenen Arbeiten zeigen eine Vielzahl erhöhter Gesundheitsrisiken bei IVF-Kindern (*Tabelle 1*). Bedeutet dies, dass die IVF-Technik per se ursächlich ist? Oder sind die Infertilität beziehungsweise andere Risikofaktoren wie das paternale Alter verantwortlich dafür (24)?

Um diese Fragen versuchsweise zu beantworten, liegen zwei mögliche Studienansätze vor. Zum einen können IVF-Kinder verglichen werden mit Kindern, die nach einer Spontankonzeption geboren wurden und deren Eltern eine Subfertilität aufwiesen. Letzteres ist unter anderem durch eine Dauer von über einem Jahr bis zum Eintritt der Schwangerschaft definiert. Zum anderen können Geschwister der gleichen leiblichen Mutter, die sowohl nach einer IVF als auch nach einer Spontankonzeption Kinder gebar, untersucht werden.

Für den ersten Ansatz wurden zwei von sechs mehrfach adjustierten Studien von Pinborg et al. (25) zu einer Metaanalyse zusammengefasst. Das Risiko für eine Frühgeburt war bei den IVF-Kindern mit einer adjustierten OR (aOR) von 1,55 [1,30; 1,85] im Vergleich zu

TABELLE 2

Zu diskutierende Modifikationen von Risikofaktoren zur Verringerung gesundheitlicher Risiken der Kinder, die mittels einer In-vitro-Fertilisations-Behandlung gezeugt werden

mögliche Risikofaktoren	Effekt auf die Methylierung	mögliche Modifikation der Risikofaktoren	Modifikation sinnvoll?
genetische Faktoren	Ja	keine	Nein
Umweltfaktoren	wahrscheinlich (Nikotin, Alkohol, Gewicht, Alter, Umweltgifte)	Abstinenz, Vermeidung, Gewichtsabnahme	Ja
Gonadotropinstimulation	möglich	Reduktion/Vermeidung der Stimulation	fraglich, da ggf. Reduktion der IVF-Erfolgchancen
Fertilisierung (ICSI)	möglich	ICSI nur bei schwerem andrologischen Faktor	fraglich, da ICSI bei schwerem andrologischen Faktor erforderlich ist
Embryokultur	möglich	Verkürzung der Embryokultur auf 2–3 Tage Optimierung der Zusammensetzung des Kulturmediums	fraglich, da ggf. Reduktion der IVF-Erfolgchance bei fehlender Möglichkeit einer Embryoselektion Medium kaum optimierbar, da Informationen über Zusammensetzung bei Herstellern nicht erhältlich sind
Kryokonservierung	möglich	reduzierte Gonadotropin-Stimulationsdosis zur Reduktion der Anzahl zu konservierender Zygoten/Embryonen	fraglich, da ggf. Reduktion der IVF-Erfolgchance

ICSI, intrazytoplasmatische Spermieninjektion; IVF, In-vitro-Fertilisation

Kindern von Spontanschwangerschaften bei einer Subfertilität erhöht. Luke et al. (26) verglichen 10 149 IVF-Einlinge (davon 8 054 Einlinge einer subfertilen Population) mit 441 420 Einlingen einer fertilen Population. Die Risiken einer Frühgeburt und eines niedrigen Geburtsgewichts waren mit einem adjustierten RR (aRR) von 1,26 [1,14; 1,39] beziehungsweise 1,21 [1,08; 1,36] im Vergleich zur subfertilen Population erhöht. Dabei wurde die subfertile Population als Frauen definiert, die Medikamente zur Verbesserung der Fertilität einnahmen, aber keine IVF durchführten.

Für den zweiten Ansatz, den Vergleich von Geschwistern, führten Pinborg et al. (25) zwei Studien, adjustiert unter anderem nach dem maternalen Alter, der Parität und dem Geburtsjahr, zu einer Metaanalyse zusammen. Der Anteil der spontan konzipierten Kinder, die vor und nach einem IVF-Kind geboren wurden, war ungefähr gleich groß. Die IVF-Kinder hatten ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt mit einer aOR von 1,27 [1,08; 1,49].

Zusammenfassend zeigen beide Studienansätze, dass die Risiken für ein ungünstiges peripartales Outcome auch bei der Wahl möglichst identischer Kontrollgruppen erhöht, insgesamt aber geringer als bei einem Vergleich mit allen Kindern nach einer Spontankonzeption ist. Das bedeutet, dass sowohl die Infertilität als auch die IVF-Technik ein Risikofaktor zu sein scheinen.

Trends der Risiken in den letzten Jahren

In dieser Publikation wurden bewusst nur Metaanalysen oder gegebenenfalls systematische Reviews analysiert, um mithilfe einer großen Anzahl von Studien klare Antworten zu gesundheitlichen Risiken zu finden.

Das Problem dieser großen Metaanalysen liegt jedoch gegebenenfalls darin, Veränderungen im Zeitverlauf nicht zu erkennen.

Henningsen et al. (27) verglichen deswegen das geburtshilfliche Outcome von 62 379 IVF-Einlingen mit 362 215 Einlingen nach einer Spontankonzeption in Schweden, Dänemark, Finnland und Norwegen von 1988 bis 2007 im zeitlichen Verlauf. Bei Einlingen fiel unter anderem die Wahrscheinlichkeit von Frühgeburten und von Kindern mit einem niedrigen Geburtsgewicht im Vergleich zu Kindern nach Spontankonzeptionen in den Jahren 1988–1992 (aOR: 2,47 [2,09; 2,92] beziehungsweise 2,94 [2,44; 3,54]) sowie in den Jahren 2003–2007 (aOR: 1,50 [1,43; 1,58] beziehungsweise 1,49 [1,40; 1,58]) auf.

Ähnlich gingen Guo et al. (11) bei der Untersuchung des Blutdrucks im zeitlichen Verlauf vor. Der systolische und diastolische Blutdruck war zwar gesamthaft bei IVF-Kindern im Vergleich zu Kindern nach Spontanschwangerschaften erhöht, wie bereits erläutert. Bei einer getrennten Untersuchung der Jahrgänge 1990–1999 und 2000–2009 zeigte sich jedoch, dass bei den älteren Jahrgängen, nicht aber mehr bei den jüngeren Jahrgängen, der Blutdruck erhöht war (2000–2009: systolischer RR: –0,19 [–1,38; 1,00]; diastolischer RR: –0,19 [–1,38; 1,00]). Diese Beobachtung war unabhängig von dem Anteil der ICSI-Fertilisierungen und dem Alter der untersuchten Kinder.

Insgesamt schien das Risiko für einige IVF-induzierte gesundheitliche Einschränkungen mit den Jahren abzunehmen. Die Ursachen sind weitgehend spekulativ. Eine Änderung des Patientenkollektivs sowie der IVF-Techniken könnten als Ursachen in Frage kommen.

Aktive Minimierung der Risiken

Die IVF-Technik selbst scheint auch einen Einfluss auf die Gesundheitsrisiken zu haben. Inwieweit durch die IVF bedingte epigenetische Modifikationen ursächlich sind oder andere Faktoren eine Rolle spielen, ist unklar. Sicher ist aber, dass für jede IVF-Technik Daten vorliegen, teilweise aber nur im Tiermodell, die diese als potenziell ursächlich infrage kommen lassen. Aufgrund dessen wurden in *Tabelle 2* die einzelnen IVF-Techniken, aber auch die genetischen sowie Umweltfaktoren aufgeschlüsselt und die Möglichkeit einer Modifikation zur Risikominderung vorgeschlagen. Allerdings reicht der jetzige Wissensstand nicht aus, definitive Handlungsoptionen abzuleiten.

Schlussfolgerung

Die IVF geht mit einem erhöhten gesundheitlichen Risiko für die Kinder in Form von Fehlbildungen, funktionellen Störungen und einem schlechteren peripartalen Outcome einher. Ursächlich sind vermutlich sowohl parentale Faktoren, aber auch die IVF-Technik. Obwohl sich einige der Risiken mit den Jahren verringert haben, ist dennoch weiterhin von einem erhöhten Gesundheitsrisiko auszugehen. Daher sollte eine IVF nur durchgeführt werden, wenn anderweitig eine Schwangerschaft nicht erzielt werden kann.

Interessenkonflikt

Prof. von Wolff bekam Beraterhonorare von Merck Serono und Ferring. Er erhielt Kongressgebühren- sowie Reisekostenerstattung und Studienunterstützung (Drittmittel) von IBSA Institut Biochimique. Für Vorträge wurde er honoriert von TEVA, Theramex und Ferring. Er leitet das IVF-Naturrelle-Kompetenznetz.

Prof. Haaf erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 7. 6. 2019, revidierte Fassung angenommen: 16. 10. 2019

Literatur

1. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E, et al.: Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation* 2012; 125: 1890–6.
2. Meister TA, Rimoldi SF, Soria R, et al.: Association of assisted reproductive technologies with arterial hypertension during adolescence. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 1267–74.
3. Qin J, Sheng X, Wang H, Liang D, Tan H, Xia J: Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a meta-analysis based on cohort studies. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292: 777–98.
4. Zheng Z, Chen L, Yang T, Yu H, Wang H, Qin J: Multiple pregnancies achieved with IVF/ICSI and risk of specific congenital malformations: a meta-analysis of cohort studies. *Reprod Biomed Online* 2018; 36: 472–82.
5. Hoorsan H, Mirmiran P, Chaichian S, Moradi Y, Hoorsan R, Jesmi F: Congenital malformations in infants of mothers undergoing assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis study. *J Prev Med Public Health* 2017; 50: 347–60.
6. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, et al.: Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51: 33–42.
7. Qin JB, Sheng XQ, Wu D, et al.: Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295: 285–301.
8. 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. *Fertil Steril* 2015; 103: 1492–508.e1–7.

Kernaussagen

- Die Risiken für Fehlbildungen des Herzens, des muskuloskeletalen und des Zentralnervensystems sowie für Frühgeburten und niedrige Geburtsgewichte sind bei Kindern, die mithilfe einer In-vitro-Fertilisations(IVF)-Technologie gezeugt wurden, erhöht.
- Zum einen scheinen die Risiken auf maternalen und paternalen Faktoren, zum anderen aber auch auf der IVF selbst zu beruhen.
- Inwieweit eine Modifikation der IVF-Technologie, wie zum Beispiel die Reduktion der Stimulationsdosis, die gesundheitlichen Risiken der Kinder nachhaltig verringert, kann noch nicht abgeschätzt werden.
- Eine IVF-Therapie sollte nur durchgeführt werden, wenn eine Schwangerschaft anderweitig nicht erzielt werden kann.

9. Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, Shetty A, Hamilton M, Bhat-tacharya S: Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update* 2018; 24: 35–58.
10. Massaro PA, MacLellan DL, Anderson PA, Romao RL: Does intracytoplasmic sperm injection pose an increased risk of genitourinary congenital malformations in offspring compared to in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2015; 193 (5 Suppl): 1837–42.
11. Guo XY, Liu XM, Jin L, et al.: Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017; 107: 622–31.
12. Schweizerische Eidgenossenschaft: Geburten. www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/bevoelkerung/geburten-todesfaelle/geburten.html (last accessed on 8 September 2019).
13. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al.: Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012; 366: 1803–13.
14. Rumbold AR, Moore VM, Whitrow MJ, et al.: The impact of specific fertility treatments on cognitive development in childhood and adolescence: a systematic review. *Hum Reprod* 2017; 32: 1489–507.
15. Catford SR, McLachlan RI, O'Bryan MK, Halliday JL: Long-term follow-up of intra-cytoplasmic sperm injection-conceived offspring compared with in vitro fertilization-conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *Andrology* 2017; 5: 610–21.
16. Lazaraviciute G, Kausar M, Bhattacharya S, et al.: A systematic review and meta-analysis of DNA methylation levels and imprinting disorders in children conceived by IVF/ICSI compared with children conceived spontaneously. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 840–52.
17. Mussa A, Molinatto C, Cerrato F, et al.: Assisted reproductive techniques and risk of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatrics* 2017; 140: e20164311.
18. Hiura H, Okae H, Miyauchi N, et al.: Characterization of DNA methylation errors in patients with imprinting disorders conceived by assisted reproduction technologies. *Hum Reprod* 2012; 27: 2541–8.
19. El Hajj N, Haaf T: Epigenetic disturbances in in vitro cultured gametes and embryos: implications for human assisted reproduction. *Fertil Steril* 2013; 99: 632–41.
20. Santi D, De Vincentis S, Magnani E, Spaggiari G: Impairment of sperm DNA methylation in male infertility: a meta-analytic study. *Andrology* 2017; 5: 695–703.
21. Nelissen EC, Dumoulin JC, Daunay A, Evers JL, Tost J, van Montfort AP: Placentas from pregnancies conceived by IVF/ICSI have a reduced DNA methylation level at the H19 and MEST differentially methylated regions. *Hum Reprod* 2013; 28: 1117–26.
22. Fauque P: Ovulation induction and epigenetic anomalies. *Fertil Steril* 2013; 99: 616–23.
23. Choufani S, Turinsky AL, Melamed N, et al.: Impact of assisted reproduction, infertility, sex and paternal factors on the placental DNA methylome. *Hum Mol Genet* 2019; 28: 372–85.
24. Oldereid NB, Wennerholm UB, Pinborg A, et al.: The effect of paternal factors on perinatal and paediatric outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2018; 24: 320–89.

25. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, et al.: Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 87–104.

26. Luke B, Gopal D, Cabral H, Stern JE, Diop H: Pregnancy, birth, and infant outcomes by maternal fertility status: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 327. e1–327.e14.

27. Henningsen AA, Gissler M, Skjaerven R, et al.: Trends in perinatal health after assisted reproduction: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod* 2015; 30: 710–6.

28. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh K, Wadsworth ME: Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298: 564–7.

29. Roseboom T, de Rooij S, Painter R: The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev* 2006; 82: 485–91.

30. McMillen IC, MacLaughlin SM, Muhlhauser BS, Gentili S, Duffield JL, Morrison JL: Developmental origins of adult health and disease: the role of periconceptional and foetal nutrition. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102: 82–9.

31. Lehnen H, Zechner U, Haaf T: Epigenetics of gestational diabetes mellitus and offspring health: the time for action is in early stages of life. *Mol Hum Reprod* 2013; 19: 415–22.

32. Gluckman PD, Hanson MA, Buklijas T, Low FM, Beedle AS: Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 401–8.

33. El Hajj N, Schneider E, Lehnen H, Haaf T: Epigenetics and life-long consequences of an adverse nutritional and diabetic intrauterine environment. *Reproduction* 2014; 148: R111–20.

34. Lillycrop KA, Slater-Jefferies JL, Hanson MA, Godfrey KM, Jackson AA, Burdge GC: Induction of altered epigenetic regulation of the hepatic glucocorticoid receptor in the offspring of rats fed a protein-restricted diet during pregnancy suggests that reduced DNA methyltransferase-1 expression is involved in impaired DNA methylation and changes in histone modifications. *Br J Nutr* 2007; 97: 1064–73.

35. Waterland RA, Travisano M, Tahiliani KG, Rached MT, Mirza S: Methyl donor supplementation prevents transgenerational amplification of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 1373–9.

36. Khulan B, Cooper WN, Skinner BM, et al.: Periconceptional maternal micronutrient supplementation is associated with widespread gender related changes in the epigenome: a study of a unique resource in the Gambia. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 2086–101.

37. Hiura H, Okae H, Chiba H, et al.: Imprinting methylation errors in ART. *Reprod Med Biol* 2014; 13: 193–202.

38. Estill MS, Bolnick JM, Waterland RA, Bolnick AD, Diamond MP, Krawetz SA: Assisted reproductive technology alters deoxyribonucleic acid methylation profiles in bloodspots of newborn infants. *Fertil Steril* 2016; 106: 629–39.

39. El Hajj N, Haertle L, Dittrich M, et al.: DNA methylation signatures in cord blood of ICSI children. *Hum Reprod* 2017; 32: 1761–9.

40. Ungewitter E, Scrable H: Antagonistic pleiotropy and p53. *Mech Ageing Dev* 2009; 130: 10–7.

Anschrift für die Verfasser
 Prof. Dr. med. Michael von Wolff
 Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 Friedbühlstraße 19, CH-3010 Bern
 Michael.vonWolff@insel.ch

Zitierweise
 von Wolff M, Haaf T: In vitro fertilization technology and child health—risks, mechanisms and possible consequences. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 23–30.
 DOI: 10.3238/arztebl.2020.0023

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter:
www.aerzteblatt-international.de

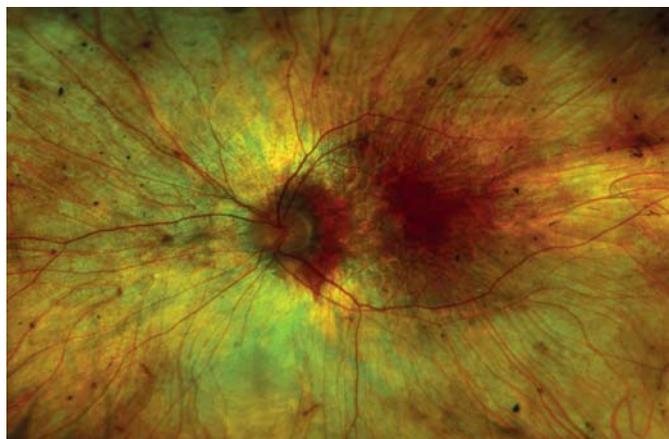
Zusatzmaterial
eSupplement:
www.aerzteblatt.de/20m0023 oder über QR-Code



KLINISCHER SCHNAPPSCHUSS

Gentherapeutische Ansätze für seltene Netzhauterkrankung – Choroideremie

Ein 28-jähriger Patient stellte sich mit seit der Kindheit bestehender Nachtblindheit, zunehmenden Gesichtsfeldeinschränkungen, Blendung und einer bestkorrigierten Sehschärfe von beidseits 0,63 (ETDRS) vor. Bei der funduskopischen Untersuchung zeigten sich beidseits ein heller Fundus mit ausgeprägter chorioretinaler Atrophie, die einen Blick auf die Sklera und große Aderhautgefäße ermöglichte, Pigmentierungen sowie eine zentrale Restinsel relativ erhaltener Netzhaut. Diese klinisch ophthalmologischen Befunde wiesen auf eine Choroideremie hin, was sich in der multimodalen retinalen Bildgebung, den elektrophysiologischen Untersuchungen sowie der genetischen Diagnostik bestätigte. Die Choroideremie ist eine voranschreitende, durch Mutationen im *CHM*-Gen verursachte, X-chromosomal rezessiv vererbte Netzhauterkrankung. Beim Verdacht auf eine Choroideremie ist eine umfassende klinische Charakterisierung einschließlich einer molekulargenetischen Diagnostik essenziell. Unter anderem aufgrund der Zugänglichkeit des Auges, des großen therapeutischen Fensters mit einer zumeist lange gut erhaltenen zentralen Sehschärfe, eignet sich die Erkrankung gut für gentherapeutische Ansätze. Zurzeit befinden sich Gentherapiestudien in unterschiedlichen Phasen der klinischen Entwicklung.



Weitwinkelaufnahme des linken Auges

Dr. med. Johannes Birtel, MBA, Prof. Dr. med. Frank G. Holz, Dr. med. Philipp Herrmann, PhD, Universitäts-Augenklinik Bonn, Universität Bonn, johannes.birtel@ukbonn.de

Interessenkonflikt

Die Autoren erhielten Gelder auf ein Drittmittelkonto zur Durchführung von Studien von Nightstar Therapeutics.

Zitierweise: Birtel J, Holz FG, Herrmann P: Gene therapy approaches to a rare retinal disease: choroideremia. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 30.
 DOI: 10.3238/arztebl.2020.0030

► Vergrößerte Abbildung und englische Übersetzung unter: www.aerzteblatt.de

Zusatzmaterial zu:

In-vitro-Fertilisations-Technologien und Kindergesundheit

Risiken, Ursachen und mögliche Konsequenzen

Michael von Wolff, Thomas Haaf

Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 23–30. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0023

eSUPPLEMENT

Epigenetische Risiken der In-vitro-Fertilisation (IVF) auf die spätere Gesundheit der Kinder

Im Jahr 1989 publizierte der britische Epidemiologe David Barker seine Hypothese (28), dass Erkrankungen der Erwachsenen wie ein erhöhter Blutdruck zumindest zum Teil pränatale Ursachen haben. Eine Vielzahl von Tierexperimenten und epidemiologischen Studien am Menschen haben seitdem den Zusammenhang zwischen ungünstigen Expositionen in der frühen (perikonzeptionellen und intrauterinen) Entwicklung und lebenslang erhöhten Risiken für metabolische, kardiovaskuläre und andere Volkskrankheiten bestätigt.

Ein Vorbild für die Erforschung möglicher perikonzeptioneller Gesundheitseffekte sind die holländischen Hungerwinterstudien mit einer Kohorte von > 2 000 Kindern, die zwischen 1943 und 1947 in Amsterdam geboren wurden. Seit den 1990-er Jahren werden bei den Überlebenden dieser Kohorte die Langzeitfolgen einer fetomaternalen Unterernährung erfasst (29). Adverse pränatale Expositionen, zum Beispiel Ernährung und Stress, sind mit erhöhten Risiken für metabolische, kardiovaskuläre und andere Volkskrankheiten im späteren Leben assoziiert.

Wenn die maternale Ernährung in der perikonzeptionellen Periode Effekte auf lebenslange Krankheitsrisiken hat (30), ist es plausibel anzunehmen, dass dies für verschiedene IVF-Therapien auch zutrifft. Bei der Embryokultur wird die maternale Ernährung durch das Kulturmedium ersetzt. Dabei scheint ein perikonzeptioneller Mangel sowie ein Überschuss an Nährstoffen die Krankheitsrisiken im späteren Leben in einem ähnlichen Maß zu erhöhen (31).

In der Gameto- und frühen Embryogenese finden zwei epigenetische Reprogrammierungswellen statt, in denen (fast) das gesamte Genom zunächst demethyliert und anschließend wieder remethyliert wird (*Grafik*). Die Keimbahnmethylierungsmuster werden mit Ausnahme von 100–200 geprägten Genen im frühen Embryo wieder gelöscht und durch somatische Muster ersetzt. Während dieser Reprogrammierungsprozesse ist das Epigenom besonders empfindlich gegenüber externen Faktoren. Die Plastizität des Epigenoms nimmt im Laufe der Entwicklung von der Befruchtung bis zum Tod des Individuums kontinuierlich ab (32, 33).

Die verschiedenen IVF-Techniken greifen in sensible Phasen der Keimbahnreprogrammierung, insbesondere in späte Stadien der Oozytenreifung, und der postzygotischen Reprogrammierung ein. Möglicherweise finden also adverse Expositionen zum frühestmöglichen Zeitpunkt der Entwicklung statt und führen zu persistierenden epigenetischen Veränderungen. Dass Kinder nach einer IVF-Therapie gesamthaft, wie oben beschrieben, eine Tendenz zu einem höheren Blutdruck und einer gestörten Glukosemetabolisierung aufweisen, ist mit der Barker-Hypothese vereinbar.

Zahlreiche Studien im Maus- und Großtiermodell zeigen, dass die IVF mit aberranten DNA-Methylierungs- und Expressionsmustern in entwicklungsrelevanten, geprägten Genen in Eizellen, Embryonen und Feten einhergehen, wodurch die Entwicklung und das Verhalten der resultierenden Nachkommen beeinflusst werden kann (18–23). Zwar lassen sich im Tiermodell für jeden einzelnen IVF-Schritt (*Grafik*) die epigenetischen Effekte nachweise beziehungsweise schätzen, diese Untersuchungen können aber nur bedingt auf den Menschen transferiert werden.

Epigenetische Veränderungen sind im Prinzip reversibel. In Tiermodellen konnte eindrucksvoll demonstriert werden, dass sich die Langzeitfolgen adverser Expositionen durch relativ einfache Interventionen, zum Beispiel bestimmte Ergänzungen der maternalen Diät, verringern lassen (34, 35). Auch beim Menschen hat die Einnahme solcher Supplemente in der perikonzeptionellen Periode spezifische Effekte auf das Epigenom der Nachkommen (36).

Bei Kindern, die durch In-vitro-Fertilisations-Technologien gezeugt wurden, konnten sowohl auf Kandidatenebene als auch genomweit Methylierungsveränderungen nachgewiesen werden (37–39). Allerdings waren die beobachteten Effektstärken durchweg gering. Dies spricht für ein Schwellenwertmodell, in dem sich ein metabolischer oder kardiovaskulärer Phänotyp manifestiert, wenn eine bestimmte Grenze von ungünstigen genetischen, epigenetischen und Umweltfaktoren überschritten wird. Möglicherweise wird durch die zusätzlichen IVF-induzierten epigenetischen Modifikationen ein kritischer Schwellenwert überschritten (37). Aufgrund der Vielzahl von anderen modulierenden Faktoren, die bei einer Untersuchung der IVF-induzierten Methylierungsveränderungen als ausgeprägtes Hintergrundrauschen in Erscheinung treten, können die Auswirkungen der IVF auf das Epigenom der damit gezeugten Kinder als Gruppenunterschiede, aber nicht auf Ebene des Individuums festgestellt werden.

In der Reproduktionsmedizin werden große Anstrengungen unternommen, das Entwicklungspotenzial von Embryonen in vitro zu optimieren, um die Chancen für einen Embryotransfer zu steigern. Die Selektion der besten Embryonen in vitro ist aber nicht notwendigerweise deckungsgleich mit der Selektion in Bezug auf den Gesundheitszustand im späteren Leben. Nach dem Prinzip der antagonistischen Pleiotropie gibt es Genvarianten und – extrapoliert – auch epigenetische Veränderungen, die sich in der frühen Entwicklung positiv auswirken und die Überlebenschancen steigern, aber im späteren Leben nachteilige Folgen haben (40).