

# ART-induzierte Veränderungen des kindlichen Phänotyps, Mechanismen, Klinik, Langzeitr Risiken

Urs Scherrer, Théo Meister, Rodrigo Soria,  
David Cerny, Emrush Rexhaj

Departement für Klinische Forschung und  
Klinik für Kardiologie, Inselspital Bern

## Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist es, die aktuelle Datenlage zu kardio-metabolischen Veränderungen bei ART-Kindern kurz darzulegen und ihre Bedeutung für die tägliche Praxis zu diskutieren.

Epidemiologische Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen pathologischen Ereignissen während der fötalen Periode und der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität im späteren Leben, und der Terminus «Fötale Programmierung von Herz-Kreislauf-Krankheiten» wurde zur Beschreibung dieses Phänomens eingeführt. Der Einsatz der Techniken der assistierten Reproduktion (assisted reproductive technology, ART) wächst derzeit exponentiell und 2 bis 5 % der Geburten in entwickelten Ländern werden mittels dieser Verfahren gezeugt. Immer mehr Studien zeigen, dass ART ein neues wichtiges Beispiel fötaler Programmierung darstellt. Die assistierte Reproduktion verändert den kardiovaskulären Phänotyp via zwei

distinkte Mechanismen: 1) ART impliziert die Manipulation des Embryos während einer Phase extremer Empfindlichkeit gegenüber externen schädlichen Einflüssen. In Übereinstimmung mit diesem Konzept verändert ART den kardiometabolischen Phänotyp beim Menschen (vorzeitige Arteriosklerose, Herzdysfunktion und Insulinresistenz). Studien bei der Maus zeigen, dass diese kardio-metabolischen Veränderungen auf ART-induzierte Veränderungen des epigenetischen Phänotyps des Embryos zurückzuführen sind. 2) ART ist mit einer deutlichen Erhöhung der Prävalenz von Schwangerschaftskomplikationen (Präeklampsie, Frühgeburt, niedriges Geburtsgewicht) verbunden, die bei natürlich konzipierten Personen das Risiko kardiometabolischer Morbidität und Mortalität im späteren Leben deutlich erhöhen. Es ist zu erwarten, dass diese Komplikationen bei ART-Personen zu einer vergleichbaren Risikoerhöhung führen werden. Studien am Tiermodell zeigen, dass auch diese Komplikationen mit Veränderungen des epigenetischen Phänotyps beim Kind einhergehen. Schliesslich bestehen Hinweise, dass neuere Entwicklungen von ART (Präimplantationsdiagnostik, Selektion eines

*möglichst fitten Embryos zur Implantation eines einzigen Embryos) mit zusätzlichen epigenetischen Veränderungen des Embryos verbunden sind.*

*Aufgrund des jungen Alters der ART-Population werden Daten zu harten kardiovaskulären Endpunkten erst in 20–30 Jahren verfügbar sein. Es ist aber bereits jetzt klar, dass ART ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist. Diese Tatsache erfordert die dringende Revision gegenwärtiger Meinungen zur Langzeitsicherheit von ART und eine profunde Diskussion zur Indikation dieser Techniken. Ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen und, damit verbunden, Verbesserungen der Technik zur Vermeidung schädlicher ART-induzierter Veränderungen des kindlichen Phänotyps sind unumgänglich. In Erwartung dieser Verbesserungen sollte das grundlegende Prinzip des *primum non nocere* auch in der Fortpflanzungsmedizin respektiert werden und ART so spärlich wie nur möglich eingesetzt werden.*

### **Résumé**

*Ce travail a pour but de présenter brièvement les données actuellement dis-*

*ponibles sur les risques de maladies cardiovasculaires des enfants issus d'une AMP, c'est-à-dire nés par FIV, et de discuter de leur impact pour la pratique de cette méthode au quotidien.*

*Des études épidémiologiques mettent en évidence un lien entre des événements pathologiques pendant la période fœtale et la morbidité cardiovasculaire ainsi que la mortalité précoce à l'âge adulte. Le terme de « programmation fœtale des maladies cardiovasculaires » a été lancé pour décrire ce phénomène. Le recours aux techniques de procréation assistée (assistance médicale à la procréation [AMP] ou procréation médicalement assistée [PMA]) croît de manière exponentielle et représente aujourd'hui 2 à 5 % des naissances dans les pays développés. De plus en plus d'études montrent que l'AMP est un nouvel exemple important de la programmation fœtale. La procréation assistée modifie le phénotype cardiovasculaire via deux mécanismes distincts : 1) L'AMP implique la manipulation de l'embryon pendant une phase d'extrême sensibilité aux influences extérieures, lesquelles sont potentiellement dommageables. Confirmant ce concept, l'AMP modifie le phé-*

notype cardiovasculaire des individus (artériosclérose précoce, insuffisance cardiaque et résistance à l'insuline). Des études effectuées sur des souris mettent en évidence le fait que ces dysfonctionnements du cardiométabolisme s'expliquent par des mutations du phénotype épigénétique provoquée lors de l'AMP. 2) L'AMP s'accompagne d'une prévalence nettement plus élevée de complications durant la grossesse (pré-éclampsie, naissance prématurée, faible poids à la naissance). De telles complications augmentent déjà le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire chez les personnes conçues naturellement, il faut donc s'attendre à ce qu'elles entraînent les mêmes risques chez les personnes nées par FIV, mais de manière plus prononcée encore. Des études réalisées sur des animaux montrent que ces complications provoquent des modifications du phénotype épigénétique chez l'enfant. Enfin, il semblerait que les dernières méthodes d'AMP (diagnostic préimplantatoire, sélection d'un embryon le plus sain possible en vue de l'implantation d'un seul embryon) comportent des risques supplémentaires de mutations épigénétiques de l'embryon.

La population issue de l'AMP étant relativement jeune, il faut attendre encore 20 à 30 ans avant de pouvoir disposer de données fiables sur ses problèmes cardiovasculaires. Mais l'on sait aujourd'hui déjà avec certitude que l'AMP comporte un risque important de maladies cardiovasculaires. Fort de ce constat, il nous faut d'urgence remettre en cause l'opinion courante selon laquelle l'AMP est une méthode sûre à tous points de vue et lancer une discussion de fond sur l'indication de telles techniques. La compréhension des mécanismes sous-jacents et, par conséquent, l'amélioration de la technique sont incontournables, car il s'agit de prévenir les mutations dangereuses du phénotype de l'enfant induites par l'AMP. En attendant de telles améliorations, la médecine de la procréation devrait avant tout respecter le précepte du *primum non nocere* (« d'abord, ne pas nuire ») et restreindre au maximum le recours à l'AMP.

### Einleitung

1978 erblickte Louise Joy Brown, das erste künstlich gezeugte Baby, das Licht der Welt. Seither wurde Millionen von sterilen Paaren ein Kinderwunsch erfüllt.

Währenddem die weltweite Infertilitätsprävalenz konstant auf ~9% geschätzt wird, nahm die Indikation für IVF über die letzte Dekade exponentiell zu. War IVF initial für Frauen mit Erkrankungen der Eileiter gedacht, so erlaubte die Einführung der intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) auch die Infertilität bei schlechter Spermienqualität erfolgreich zu behandeln. Zunehmend werden diese Techniken aber auch bei leichter und unklarer Subfertilität sowie Endometriose eingesetzt (1). Die Erhaltung der Fertilität nach Tumorbehandlung gehört ebenfalls zu den möglichen Anwendungsgebieten. Aus dem Silicon Valley wird nun sogar gefordert, jungen Frauen zwecks Karriereförderung, diese Techniken umfassend zur Fertilitäts-erhaltung bis ins höhere Alter zu empfehlen («social freezing»).

Bereits heute werden weltweit 2–5% aller Geburten mithilfe von In-vitro-Fertilisation (IVF) möglich gemacht und per Ende 2013 wurde die 5 Millionen-Grenze von IVF-Kindern überschritten.

In der letzten Zeit mehren sich jedoch kritische Stimmen, auch aus Fachkreisen, wegen möglicher schwerwiegender

Langzeitfolgen der IVF für das Kind. Basierend auf epidemiologischen Studien, die einen Zusammenhang zeigen zwischen schädlichen Einflüssen während der Fötalzeit und einer erhöhten Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen im späteren Leben, formulierte der Epidemiologe David Barker bereits vor 20 Jahren die Hypothese des «fetal programming of cardiovascular diseases» (2). Während diese epidemiologischen Studien bei Erwachsenen harte kardiovaskuläre Endpunkte untersuchten, haben sich neuere Studien für Veränderungen am kindlichen Herz-Kreislauf-System, lange vor dem Auftreten einer klinischen Manifestation, interessiert.

Die Früherkennung der Arteriosklerose ist von grosser Wichtigkeit, um Bevölkerungsgruppen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko zu identifizieren. Zuverlässige, nichtinvasive Methoden erlauben, funktionelle und strukturelle Veränderungen der Gefässe bei Risikopatienten bereits lange vor dem Auftreten klinischer Komplikationen zu identifizieren. Die Messung der flussvermittelten Dilatation (FMD), der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und der Intima-Media-Dicke (IMT) gehören zu den

**Tabelle 1**

ART-assoziierte perinatale Schädigungen, die bei natürlich konzipierten Kindern das kardiovaskuläre Risiko erhöhen

Perinatale Schädigungen bei ART Kindern	Odds ratio (95% CI)	Mit diesen Schädigungen verbundene Langzeitrisiken bei natürlich konzipierten Personen	
		Arterielle Hypertonie	Ischämische Herzkrankheit
	Odds ratio (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
<b>Frühgeburt (&lt; 37 Wochen)</b>	1,5 (1,5–1,6)	1,7 (1,3–2,2)	0,96 (0,80–1,16)
<b>Niedriges Geburtsgewicht (&lt; 2500 g)</b>	1,7 (1,6–1,8)	1,2 (1,1–1,3)	1,2 (0,88–1,44)
<b>Klein für das Gestationsalter</b>	1,4 (1,3–2,1)	–	1,6 (1,2–2,2)

ART: assistierte reproduktive Technologie

Goldstandard-Untersuchungen für vorzeitige Gefäßveränderungen, und die Bedeutung dieser Messungen für die Vorhersage zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse bei Risikopatienten ist unumstritten.

### **Vorzeitige kardiometabolische Veränderungen bei IV-Personen**

Studien an Mensch und Tiermodell haben verschiedene mögliche Ursachen für die vorzeitigen kardiometabolischen

Veränderungen bei IVF-Nachkommen identifiziert. Zum einen konnten bei der Maus epigenetische Veränderungen am Embryo nach IVF gezeigt werden. Diese Veränderungen sind verantwortlich für die vorzeitige Gefäßalterung und die nachfolgenden klinischen Manifestationen bei der IVF-Maus. Wir gehen davon aus, dass ähnliche epigenetische Veränderungen auch beim Menschen zur Ausbildung des erhöhten kardiovaskulären Risikos bei der IVF-Population beitragen.

Doch nicht nur frühe und schädliche Einflüsse auf den Embryo sind ein wichtiger Faktor für die spätere Gesundheit des Kindes, sondern auch schädliche Einflüsse auf den Fötus während der Schwangerschaft spielen eine wichtige Rolle. Beim Menschen erhöht IVF das Risiko für Frühgeburtlichkeit, Präeklampsie und niedriges Geburtsgewicht (<2500g) (**Tabelle 1**). Es ist bekannt, dass diese Schwangerschaftskomplikationen bei natürlich gezeugten Kindern das Risiko für arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit und zerebrovaskulären Insult im späteren Leben deutlich erhöhen (**Tabelle 1**).

Es ist anzunehmen, dass diese Komplikationen auch bei IVF-Personen zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen. Die Ursachen für das gehäufte Auftreten dieser Schwangerschaftskomplikationen sind nicht bekannt, möglicherweise werden sie durch eine IVF-induzierte Veränderung des intrauterinen Milieus begünstigt.

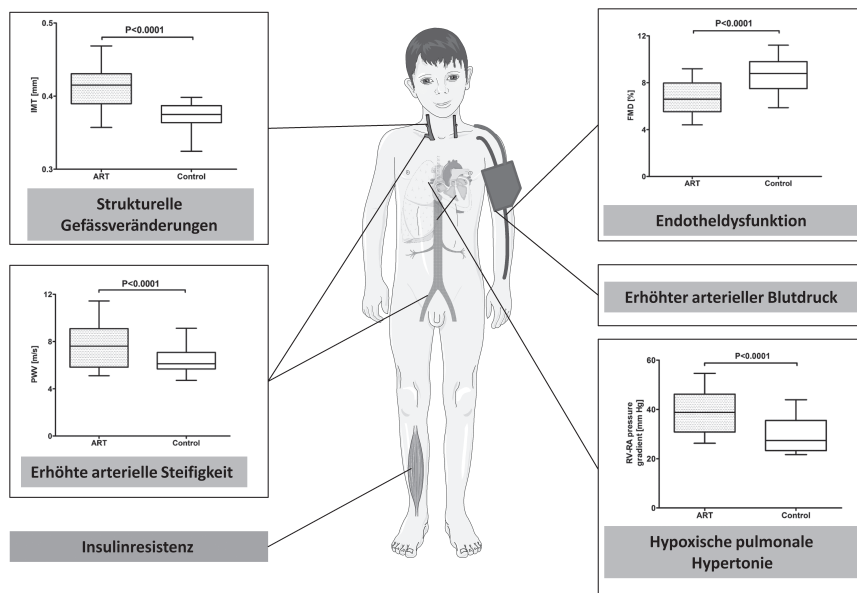
### 1. Vorzeitige Arteriosklerose

Junge (mittleres Alter 10 Jahre), gesunde, am Termin mit normalem Geburtsgewicht geborene IVF-Kinder weisen be-

reits sämtliche Zeichen einer vorzeitigen Arteriosklerose auf (**Abbildung 1**) (3, 4).

Die Messung der flussvermittelten Dilatation (flow-mediated dilation, FMD) erlaubt die Beurteilung der endothelialen Gefäßfunktion. Dazu wird per Ultraschall gemessen, wie stark sich die Arteria brachialis nach einer kurzen Blutstille ausdehnt. Bei IVF-Kindern ist die FMD im Vergleich zu Kontrollkindern um ca. 25 % reduziert. Die erhöhte arterielle Steifigkeit ist ein weiterer Faktor, der für arteriosklerotische Veränderungen charakteristisch ist und der unabhängig zur Entstehung vorzeitiger kardiovaskulärer Komplikationen beiträgt. Die arterielle Gefäßsteifigkeit wird mit der Messung der carotido-femorale Pulswellengeschwindigkeit ermittelt. Diese ist bei IVF-Kindern signifikant erhöht im Vergleich zu Kontrollen. Schliesslich sind morphologische Veränderungen der Gefäßwand, die mittels der Messung der Intima-Media-Dicke (IMT) der Carotisarterie erfasst werden können, ein weiterer unabhängiger Prädiktor der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Risikopatienten. Die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis ist bei IVF-Kindern signifikant erhöht.

## Veränderungen des kardiometabolischen Phänotyps bei ART Kindern



### Abbildung 1

Durch assistierte medizinische Fortpflanzung induzierte Veränderungen des kardiometabolischen Phänotyps in jungen, bei gesund scheinenden Kindern. Die assistierte medizinische Fortpflanzung führt zu vorzeitiger Alterung der Blutgefäße. In der systemischen Zirkulation prädisponiert dies zu erhöhtem arteriellem Blutdruck und Insulinresistenz, in der Lungenzirkulation zu pulmonal arterieller Hypertonie unter Sauerstoffmangel. Zudem bestehen bereits beim Fötus Zeichen einer Herzdysfunktion, die bis ins Erwachsenenleben persistieren. IMT, carotid intima-media thickness; PWV, pulse wave velocity; FMD, flow-mediated dilation; RV, right ventricle, RA right atrium.

Studien sowohl beim Menschen als auch bei Mäusen zeigen, dass diese IVF-induzierten Gefässveränderungen mit grosser Wahrscheinlichkeit auf epigenetische Veränderungen am Embryo zurückzuführen sind, welche durch schädliche Ereignisse verursacht werden, die im Zeitraum zwischen Keimzellgewinnung und Embryoimplantation auftreten (**Abbildung 2**).

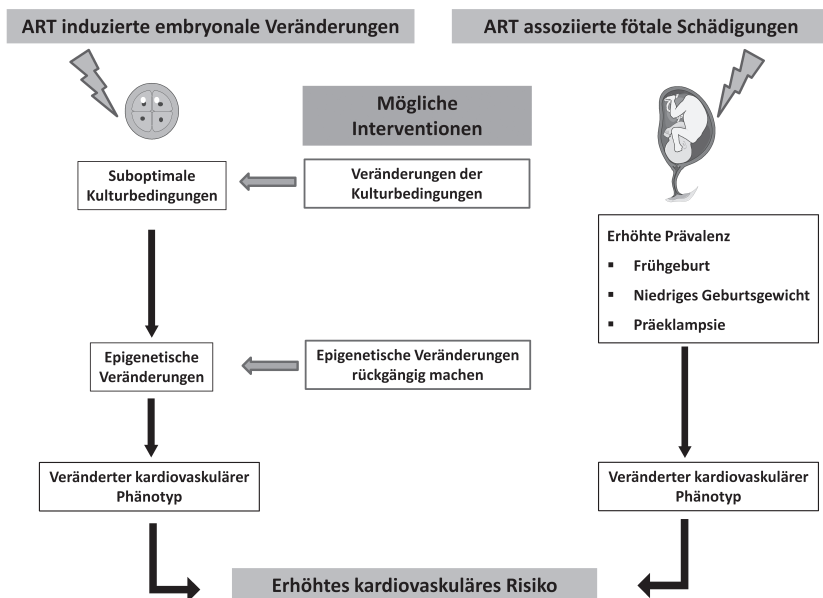
Bei der Maus führt IVF u.a. zu epigenetischen Veränderungen des Gens der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS), die zu einer verminderten endothelialen NO-Synthese, vorzeitiger Alterung der Arterien, arterieller Hypertonie und Insulinresistenz führt (5, 6). Modifikationen der Kulturbedingungen vermindern sowohl die epigenetischen Veränderungen des IVF-Embryos als auch die Abweichungen des kardiovaskulären Phänotyps bei der erwachsenen IVF-Maus (7). Es gibt derzeit keine gesicherten Hinweise, dass beim Menschen genetische Veränderungen der sterilen Eltern zum veränderten kardiovaskulären Phänotyp des ART-Kinds beitragen. Ebenso scheint die hormonelle Stimulation zur Eizellgewinnung keine wesentliche Rolle zu spielen.

Die vorzeitige Arteriosklerose bei IVF-Kindern ist vergleichbar mit derjenigen von Kindern, die nach einer Präeklampsie geboren wurden (8). Die Helsinki Birth Cohort Study konnte ein fast 3-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko im späteren Leben dieser Kinder zeigen. Diese Daten lassen befürchten, dass bei der IVF-Population eine ähnliche Erhöhung des Risikos für diese schwerwiegende Komplikation eintreten könnte. Ein weiterer möglicher Grund zur Beunruhigung sind Hinweise bei IVF-Mäusen, die zeigen, dass die Veränderungen des kardiovaskulären Phänotyps und die damit verbundenen Langzeitgesundheitsrisiken an die Nachkommen weitervererbt werden (6).

## **2. Erhöhter arterieller Blutdruck**

Als erste klinische Folge der arteriellen Gefässdysfunktion manifestiert sich bei IVF-Kindern bereits in jungen Jahren ein erhöhter arterieller Blutdruck im Vergleich zu Kontrollen. In einer grösseren Studie an 225 IVF-Kindern konnten erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte im Vergleich zu Kontrollkindern nachgewiesen werden (9). In Übereinstimmung mit dieser Beobachtung zeigte eine andere Studie nach drei-





**Abbildung 2**

Mechanismen, die den durch die assistierte medizinische Fortpflanzungstechnologie induzierten Veränderungen des kardiometabolischen Phänotyps zugrunde liegen und Möglichkeiten zu deren Verhinderung und / oder Therapie. Die medizinische Fortpflanzungstechnologie verändert den kindlichen Phänotyp und erhöht das kardiometabolische Risiko via zwei distinkte Mechanismen: 1) Suboptimale Bedingungen während der in-vitro-Phase (Eizellen- und Spermengewinnung, Befruchtung und Embryokultur) verändern den epigenetischen Phänotyp des Embryos. Modifikationen der Kulturbedingungen, die erlauben, die epigenetischen Veränderungen zu verhindern / minimalisieren oder die Verabreichung von Medikamenten, die epigenetische Veränderungen rückgängig machen, könnten erlauben, den kardiometabolischen Phänotyp und das Krankheitsrisiko im späteren Leben zu normalisieren. 2) Die assistierte medizinische Fortpflanzung erhöht die Prävalenz von Schwangerschaftskomplikationen, von denen bekannt ist, dass sie bei natürlich konzipierten Personen die kardiometabolische Morbidität und Mortalität im späteren Leben deutlich erhöhen.

tägiger hochkalorischer fettreicher Ernährung einen statistisch signifikanten, übersteigerten Anstieg des systolischen Blutdrucks bei IVF-Kindern (10). Da bekannt ist, dass arterielle Blutdruckwerte in der Kindheit Voraussagen über den arteriellen Blutdruck im Erwachsenenalter erlauben, sprechen diese Daten für eine wahrscheinliche Zunahme der Häufigkeit von arterieller Hypertonie in der IVF-Population bereits in jungen Jahren. Früh beginnende unbehandelte arterielle Hypertonie hat erwiesenermassen dramatische Auswirkungen auf die zukünftige Gesundheit. Deswegen ist eine regelmässige Kontrolle für dieses Problem bei ART-Personen sehr wichtig.

### 3. Pulmonale Hypertonie

Die oben beschriebene endotheliale Gefässdysfunktion bei IVF Kindern beschränkt sich nicht auf die systemische Zirkulation, sondern lässt sich auch in der Lungenstrombahn nachweisen, wo sie mit einer übermässigen Erhöhung des Lungenarteriendrucks bei Höhenexposition einhergeht (**Abbildung 1**) (4). Nebst einem erhöhten Risiko für das Höhenlungenödem (ein übersteigertes Anstieg des Lungenarteriendrucks ist das Kardinalsymptom und *conditio sine qua*

non dieser Krankheit) ist zu erwarten, dass bei IVF-Personen, die dauernd in grosser Höhe leben (> 2500 m. ü. M.) oder an Krankheiten leiden, die mit chronischer arterieller Hypoxämie einhergehen, das Risiko, an einer pulmonalen Hypertonie zu erkranken, erhöht ist.

### 4. Herzdysfunktion

Fötale Wachstumsretardierung und Frühgeburtlichkeit haben einen negativen Einfluss auf die Herzfunktion im späteren Leben. Frühgeburtlichkeit geht im jungen Erwachsenenalter mit morphologischen Veränderungen beider Ventrikel und verminderter rechts- und links-ventrikulärer Funktion einher. Diese Beobachtungen zeigen das Schädigungspotenzial frühkindlicher Ereignisse für die Herzfunktion im späteren Leben auf.

In Übereinstimmung mit diesem Konzept wurde bei IVF-Kindern bereits in utero eine eingeschränkte Funktion vor allem des rechten Ventrikels aufgezeigt, die nach der Geburt bei 6 Monate alten Säuglingen persistierte (11). Diese Veränderungen scheinen im Erwachsenenalter weiterzubestehen, wurden doch kürzlich unter sauerstoffarmen Bedingungen bei jungen IVF-Personen morphologische

und funktionelle Veränderungen des rechten Ventrikels nachgewiesen (12). Ob diese Veränderungen für eine spätere vorzeitige kardiale Dysfunktion prädestinieren oder im Zusammenhang mit Begleiterkrankungen dieses Problem begünstigen, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht beantwortet werden.

### **5. Insulinresistenz**

Eine Endothelfunktionsstörung führt oft zu einer peripheren Insulinresistenz. Unter normalen Bedingungen stimuliert Insulin den Blutfluss und den Glukosetransport zur Skelettmuskulatur via einen endothelialen, eNOS-abhängigen Mechanismus (13). Im Falle einer Störung der endothelialen Gefäßfunktion kann Insulin diese Wirkung nicht entfalten. Die verminderte Insulin-induzierte Vasodilatation und der damit verbundene geringere Blutfluss und Glukosetransport zur Skelettmuskulatur führt zu einer verminderten Glukoseaufnahme, was sich als Insulinresistenz manifestiert (14, 15). In Übereinstimmung mit diesem Konzept zeigen Studien an jungen IVF-Erwachsenen eine periphere Insulinresistenz (10) und Studien an IVF-Mäusen konnten direkt nachweisen, dass die Insulinresistenz in der Tat auf eine ver-

minderte Substratzufuhr zur Skelettmuskulatur zurückzuführen ist (5). Diese Daten lassen befürchten, dass das Risiko, im späteren Leben an einem Diabetes mellitus zu erkranken, bei der IVF-Population erhöht ist.

### **6. Präimplantationsdiagnostik und Implantation eines einzigen möglichst fitten Embryos**

Die Präimplantationsdiagnostik wird je länger, je häufiger eingesetzt, nicht nur mit dem Ziel, bekannte Erbkrankheiten auszuschließen, sondern auch, um möglichst fitter Embryonen zu selektionieren und dann nur noch diesen einen fitten statt mehrerer Embryonen zu implantieren und damit das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften und das damit verbundene erhöhte Risiko von Schwangerschaftskomplikationen zu reduzieren. Zur Selektion fitter Embryonen werden zunehmend mit grossem kommerziellem Aufwand propagierte, automatisierte, sehr kostspielige Systeme verwendet, die eine kontinuierliche Überwachung und Dokumentation der Embryoentwicklung erlauben (Time lapse imaging (TLI) systems for embryo development) (16). Diese prima vista positiv scheinenden Neuerungen sind nicht

unproblematisch. Es gibt Hinweise bei der Maus, dass eine Blastomer-Biopsie epigenetische Veränderungen beim Embryo induziert, die im späteren Leben negative Auswirkungen auf die Gehirnentwicklung und -funktion haben (17). Ebenso bestehen Hinweise, dass besonders fitte, sich rasch entwickelnde Embryonen gehäuft Veränderungen des epigenetischen Phänotyps aufweisen, die ungünstige Auswirkungen auf das Krankheitsrisiko im späteren Leben haben könnten (18). Es besteht ein dringender Bedarf an robusten prospektiven Daten zu den Auswirkungen dieser neuen Verfahren auf den kindlichen Phänotyp und das spätere Krankheitsrisiko. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich diese kommerziell sehr interessanten Verfahren bereits vor dem Vorliegen solcher Daten rasant ausbreiten werden, ist allerdings sehr gross.

Eine im Rahmen der Diskussion über mögliche Langzeitfolgen der IVF oft vergessene Tatsache ist, dass IVF mit einer deutlichen Häufung von Schwangerschaftskomplikationen einhergeht. Wenn diese Komplikationen bei natürlich gezeugten Individuen auftreten, führen sie zu einer deutlich erhöhten kardiome-

tabolischen Morbidität und Mortalität im späteren Leben.

### 7. Gehäuftes Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen nach IVF

IVF-Kinder weisen deutlich öfter ein niedriges Geburtsgewicht (<2500 g) auf und es kommt häufiger zu Präeklampsie und Frühgeburtlichkeit (**Abb. 2, Tabelle 1**). Die mancherorts zur Verbesserung der IVF-Erfolgsrate gepflegte Implantation mehrerer Embryonen führt gehäuft zu Mehrlingsschwangerschaften und trägt dadurch zu einer weiteren Häufung von Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit und vermindertem Geburtsgewicht bei.

**Tabelle 1** zeigt, dass diese Schwangerschaftskomplikationen bei natürlich gezeugten Personen mit deutlich erhöhtem kardiovaskulären Risiko einhergehen. Frühgeburtlichkeit erhöht nicht nur die kardiovaskuläre Mortalität, sondern auch die «all-cause»-Mortalität. Das Ausmass dieses Risikos ist grösser als das sich aus der Familienanamnese ergebende oder dasjenige von schwerem Alkoholabusus oder Sedentarismus und ist vergleichbar mit demjenigen des Rauchens. Es ist zu erwarten, dass bei der IVF-Population allein schon das gehäufte

Auftreten dieser Schwangerschaftskomplikationen zu einer deutlichen Erhöhung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität führen wird.

## 8. Ausblick

Die IVF-Population ist noch sehr jung, eine verfrühte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität tritt normalerweise ab dem 5. Lebensjahrzehnt auf. Es werden deshalb weitere 20–30 Jahre vergehen, ehe sich genaue Zahlen zu den IVF-induzierten kardiovaskulären Endpunkten herauskristallisieren werden. Vom jetzigen Stand des Wissens ausgehend, sind 2–5 % der Bevölkerung in westlichen Ländern einem erhöhten kardiovaskulären Risiko aufgrund von IVF ausgesetzt, Tendenz rapide steigend. Bereits heute kann jedoch aufgrund der deutlichen IVF-induzierten Häufung von Schwangerschaftskomplikationen, die auch bei natürlich gezeugten Personen zu vorzeitiger kardiovaskulärer Morbidität führen, davon ausgegangen werden, dass dieses Risiko zahlenmässig bedeutend sein wird.

Für den praktischen Arzt bedeutet dies, dass die pränatale Anamnese integraler Bestandteil jeder Anamnese sein sollte

und bei der Implementation von kardiovaskulärer Prävention und / oder der Behandlung kardiovaskulärer Krankheiten berücksichtigt werden sollte. Dies impliziert auch die Aufklärung von IVF-Kindern bezüglich der Modalitäten ihrer Zeugung und potenzieller IVF-assoziiierter kardio-metabolischer Veränderungen.

Für die Forschung bedeutet dies, dass dringend Wege gefunden werden müssen, bestehende IVF-Prozedere zu verbessern mit dem Ziel, Langzeitgesundheitsfolgen für das Kind zu vermindern. Einer der Wege dazu führt über Langzeitstudien der IVF-Population. Solche Studien werden nicht nur wichtige Daten zu Langzeitgesundheitsfolgen liefern, sondern auch Anhaltspunkte über besonders schädliche oder relativ unschädliche IVF-Techniken geben und so erlauben, dem Ziel der «best practice» von IVF näherzukommen.

Schliesslich könnten sich die sozioökonomischen Folgen von IVF als dramatisch erweisen. Es braucht deshalb dringend einen gesellschaftspolitischen Diskurs darüber, wie mit dieser Technologie und dem damit verbundenen, sehr lukrativen und schnell wachsenden Markt umzu-

gehen ist. Derzeit existieren keinerlei Leitlinien bezüglich der Indikationen von IVF. Der Grundsatz des «Primum non nocere» muss auch für die Reproduktionsmedizin gelten, und das Problem der Höherbewertung des Kinderwunsches gegenüber dem Wohl des zukünftigen Kindes muss umfassend diskutiert werden. Die Möglichkeit, infertilen Paaren mithilfe von IVF einen Kinderwunsch zu ermöglichen, soll hier nicht infrage gestellt werden, aber es geht darum, diese Techniken angesichts des potenziell hohen Risikos für das Kindeswohl zum jetzigen Zeitpunkt so sparsam wie möglich anzuwenden.

## Literatur

1. Kamphuis EI, Bhattacharya S, van der Veen F, Mol BW and Templeton A. Are we overusing IVF? *BMJ* (Clinical research ed). 2014;348:g252.
2. Barker DJ. The developmental origins of well-being. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2004;359:1359-66.
3. Scherrer U, Rexhaj E, Allemann Y, Sartori C and Rimoldi SF. Cardiovascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Eur Heart J*. 2015;36:2686-96.
4. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E, Stuber T, Duplain H, Garcin S, de Marchi SF, Nicod P, Germond M, Allemann Y and Sartori C. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation*. 2012;125:1890-6.
5. Cerny D, Sartori C, Rimoldi SF, Meister T, Soria R, Bouillet E, Scherrer U and Rexhaj E. Assisted reproductive technologies predispose to insulin resistance and obesity in male mice challenged with a high fat diet. *Endocrinology*. 2017:In press.
6. Rexhaj E, Paoloni-Giacobino A, Rimoldi SF, Fuster DG, Anderegg M, Somm E, Bouillet E, Allemann Y, Sartori C and Scherrer U. Mice generated by in vitro fertilization ex-

- hibit vascular dysfunction and shortened life span. *J Clin Invest.* 2013;123:5052-60.
7. Rexhaj E, Pireva A, Paoloni-Giacobino A, Allemann Y, Cerny D, Dessen P, Sartori C, Scherrer U and Rimoldi SF. Prevention of vascular dysfunction and arterial hypertension in mice generated by assisted reproductive technologies by addition of melatonin to culture media. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309:H1151-6.
  8. Jayet PY, Rimoldi SF, Stuber T, Salmon CS, Hutter D, Rexhaj E, Thalmann S, Schwab M, Turini P, Sartori-Cucchia C, Nicod P, Villena M, Allemann Y, Scherrer U and Sartori C. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. *Circulation.* 2010;122:488-94.
  9. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE and Delemarre-van de Waal HA. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1682-8.
  10. Chen M, Wu L, Zhao J, Wu F, Davies MJ, Wittert GA, Norman RJ, Robker RL and Heilbronn LK. Altered glucose metabolism in mouse and humans conceived by IVF. *Diabetes.* 2014;63:3189-98.
  11. Valenzuela-Alcaraz. B. Crispi F, Bijmens B, Cruz-Lemini M, Creus M, Sitges M, Bartrons J, Civico S, Balasch J and Gratacos E. Assisted reproductive technologies are associated with cardiovascular remodeling in utero that persists postnatally. *Circulation.* 2013;128:1442-50.
  12. von Arx R, Allemann Y, Sartori C, Rexhaj E, Cerny D, de Marchi SF, Soria R, Germond M, Scherrer U and Rimoldi SF. Right ventricular dysfunction in children and adolescents conceived by assisted reproductive technologies. *J Appl Physiol* (1985). 2015;118:1200-6.
  13. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L and Nicod P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest.* 1994;94:2511-5.
  14. Cook S, Hugli O, Egli M, Menard B, Thalmann S, Sartori C, Perrin C, Nicod P, Thorens B, Vollenweider P, Scherrer U and Burcelin R. Partial gene deletion of endothelial nitric oxide synthase predisposes to exaggerated high-fat diet-induced insulin resistance and arterial hypertension. *Diabetes.* 2004;53:2067-72.
  15. Duplain H, Burcelin R, Sartori C, Cook S, Egli M, Lepori M, Vollenweider P, Pedrazzini T, Nicod P, Thorens B and Scherrer U. Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2001;104:342-5.
  16. Bhide P, Maheshwari A, Cutting R, Seenan

- S, Patel A, Khan K and Homburg R. Time lapse imaging: is it time to incorporate this technology into routine clinical practice? Human fertility (Cambridge, England). 2017;1-6.
17. Wu Y, Lv Z, Yang Y, Dong G, Yu Y, Cui Y, Tong M, Wang L, Zhou Z, Zhu H, Zhou Q and Sha J. Blastomere biopsy influences epigenetic reprogramming during early embryo development, which impacts neural development and function in resulting mice. Cellular and molecular life sciences: CMLS. 2014;71:1761-74.
18. Gutierrez-Adan A, White CR, Van Soom A and Mann MR. Why we should not select the faster embryo: lessons from mice and cattle. Reproduction, fertility, and development. 2015;27:765-75.

### **Korrespondenzadresse**

Prof. Dr. med. Urs Scherrer  
 Universitätsklinik für Kardiologie  
 Schweizer Herz- und Gefässzentrum Bern  
 Inselspital, Universitätsspital Bern  
 CH-3010 Bern  
 Tel.: + 41 31 632 0102.  
 urs.scherrer2@insel.ch