

IN DER DISKUSSION

Reproduktionsmedizin als Lifestyle-Konzept

Peter Husslein¹, Maximilian Franz²

„Lassen Sie sich doch heute einmal provozieren!“ lautete der Titel eines Beitrags, in dem 1997 Tendenzen in der Gynäkologie und Geburtshilfe beleuchtet wurden (1). Ein gutes Jahrzehnt später geht der Autor mit der gleichen Aufforderung an seine Leser der Frage nach, welche Rolle die Reproduktionsmedizin in der Lebensplanung künftiger Generationen spielen könnte.

Demographische Daten aus Österreich und Deutschland zeigen: Wir werden immer älter, aber auch immer weniger. Alterung findet heute nur nach der reproduktiven (und produktiven) Phase statt und führt damit zu Überalterung und volkswirtschaftlichen Problemen. Zu einem Teil liegt dieses Problem darin begründet, dass junge Frauen zunehmend zugunsten ihrer Lebens- und Karriereplanung auf Kinder verzichten oder verspätet mit der Familienplanung beginnen. Denn die beste Zeit für die Reproduktion ist – leider – auch die beste Zeit für Ausbildung und Karriere. Die Folge sind zunehmende Raten ungewollt kinderloser Paare und ein Anstieg der reproduktionsmedizinischen Behandlungen.

Vor diesem Hintergrund erscheint laut Jubel über eine auf knapp 1,4 Geburten pro Frau zunehmende Geburtenrate in Österreich und Deutschland eher unangebracht (s. Abb. 1). Denn während in China bereits

über die volkswirtschaftlichen Folgen der Ein-Kind-Politik nachgedacht wird, scheint diese bei uns aus gesellschaftspolitischen Gründen bereits (fast) Wirklichkeit geworden zu sein.

Ein Problem, über das schon viel geredet wurde ...

Die Zahlen der Statistik Austria und des Statistischen Bundesamtes in Deutschland zeigen deutlich, dass

das Alter der Erstgebärenden steigt. So hat es sich in Österreich im Zeitraum von 1991 bis 2007 von etwa 25 auf fast 28 Jahre erhöht. Das biologische Zeitfenster, in dem Frauen Kinder bekommen können, bleibt aber nahezu gleich. Mit zunehmendem Anstieg des Alters bei der ersten Geburt bleibt entsprechend weniger Zeit für die weitere Familienplanung. Allein das Aufschieben der ersten Geburt auf ein höheres Alter kann zur Abnahme der Kinderzahl bzw. zu einer höheren Kinderlosigkeit führen (2).

Wie man anhand der prognostizierten Alterspyramiden sehen kann, droht eine Überalterung der westlichen Gesellschaften. Die daraus resultierenden gesellschaftlichen Probleme werden vielfältig sein und sollen hier nicht diskutiert werden. Es sei aber an dieser Stelle daran erinnert, dass das Ziel der Evolution nicht das individuelle Altern ist, sondern die Reproduktion und damit der Erhalt der Spezies. In diesem Sinne sollte die Alterspyramide zukünftig vielleicht besser als Gesellschafts-

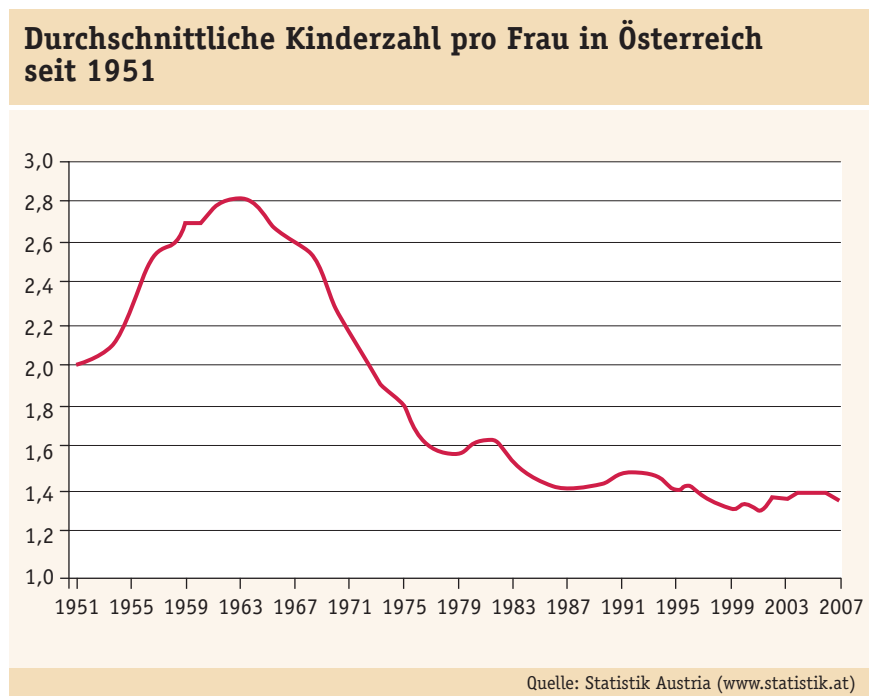


Abb. 1: Die durchschnittliche Anzahl der Kinder pro Frau ist in Österreich seit den 60er Jahren deutlich gesunken.

¹ Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien

² Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Ludwig-Maximilians-Universität – Campus Innenstadt, München

pyramide gesehen werden und dann auf vielen jungen und jung gebliebenen aktiven Mitgliedern und wenigen nicht mehr aktiven Mitgliedern aufbauen.

... ohne dass eine Lösung gefunden worden wäre

Nach wie vor haben die meisten Frauen Kinder. Die Anzahl kinderloser Frauen nimmt jedoch seit dem Baby-Boom in den 1960er Jahren kontinuierlich zu. So liegt die Kinderlosigkeit der heute 50- bis 75-jährigen Frauen in Deutschland bei etwa 14%, bei den 45- bis 49-jährigen Frauen, von denen nur noch wenige Kinder bekommen werden, jedoch schon bei 23%. Zusätzlich hat der Bildungsstand der Frauen einen deutlichen Einfluss auf Kinderzahl und Kinderlosigkeit. So sind von den 40- bis 75-jährigen Frauen in den alten Bundesländern Deutschlands (ehemalige BRD) nur 13% der Frauen mit niedrigem Bildungsstand kinderlos geblieben, wohingegen 26% der Frauen derselben Altersgruppe mit hohem Bildungsstand keine Kinder bekommen haben (2) (s. Abb. 2). Diese Erkenntnis zeigt deutlich, dass viele junge Frauen in unserer Gesellschaft vor die Entscheidung „Kinder oder Karriere“ gestellt werden. Gerade bei jungen Ärztinnen kann man immer wieder sehen, dass Familie und Beruf fast unvereinbar sind – was in einem Sozialberuf einem Ad-absurdum-Führen des eigenen Selbstverständnisses gleichkommt.

Die Reproduktionsmedizin könnte hier manchmal helfen

Vor dem Hintergrund steigender Lebenserwartung und sinkender Geburtenzahlen sollte daher auch bei jungen gesunden Frauen über eine künstliche Verlängerung der fertilen Phase nachgedacht werden. Die Evolution würde sicherlich zu einer Verlängerung der reproduktiven Phase der Spezies Mensch führen, doch das würde Zeit in Anspruch nehmen. Der Mensch hat aber schon oft die Evolution zu seinem Vorteil beschleunigt.

Frauen im Alter von 40 bis 75 Jahren mit und ohne Kinder nach Bildungsstand, 2006

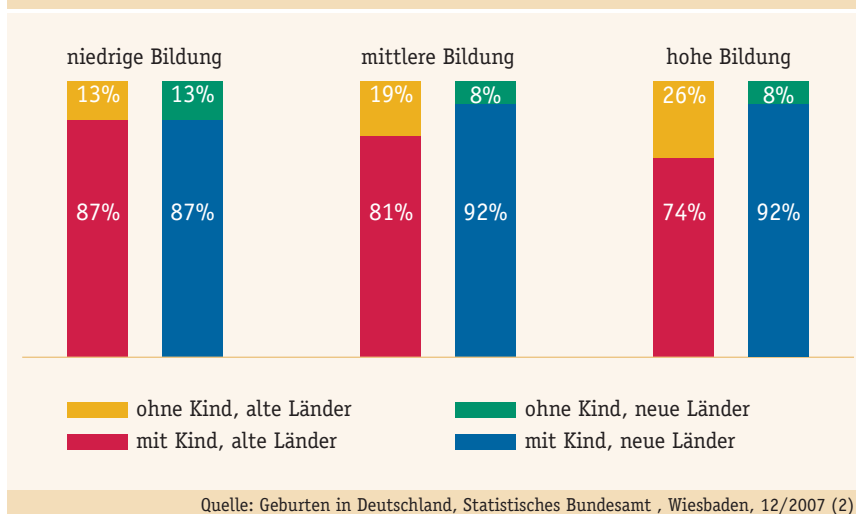


Abb. 2: Der Bildungsstand hat in den alten Bundesländern einen deutlichen Einfluss darauf, ob Frauen Kinder haben oder nicht.

Daher erscheint es uns sinnvoll, darüber nachzudenken, die reproduktive Phase auf Kosten des Seniums auszudehnen, da eine längere reproduktive Phase gleichzeitig auch eine längere produktive Phase mit sich brächte und somit die ursprüngliche Struktur unserer Gesellschaft unterstützen würde. Junge Frauen wären nicht länger vor die Entscheidung „Kind oder Karriere“ gestellt, sondern könnten die Familienplanung beruhigt auf die Zeit nach Erreichen der beruflichen Ziele verschieben. Selbstverständlich wäre eine Gesellschaftspolitik, die es Frauen ermöglicht, Kinder und Karriere zu verbinden, die beste Lösung. Doch ist eine solche politische Lösung insbesondere für Frauen höherer Bildungsstufen derzeit nicht in Sicht.

Umfangreiches Spektrum viel versprechender Verfahren

Aktuell steht Frauen nach Ende der fertilen Phase bei Kinderwunsch nur die Möglichkeit der Eizellspende zur Verfügung. Die Frau kann so zwar ein Kind gebären, dieses ist mit der Mutter aber nicht genetisch verwandt.

Der Erhalt der Fertilität ist für die Reproduktionsmedizin kein medizinisches Neuland, sondern wird bei onkologischen Patientinnen oder bei Patientinnen mit zu erwartendem „Premature Ovarian Failure“ anderer Genese bereits durchgeführt. Zwei Möglichkeiten stehen hierfür zur Wahl: die Kryokonservierung von Oozyten oder von Ovargewebe (Ovarian Tissue Banking, OTB). Die Kryokonservierung befruchteter Eizellen in Deutschland oder von Embryonen in Österreich soll hier nicht besprochen werden, da dazu ja bereits der „richtige“ Partner vorhanden sein müsste.

Von Oozyten lassen sich Vorräte anlegen ...

Zur Oozytenkryokonservierung werden, wie bei der IVF, die Ovarien mittels FSH und gegebenenfalls LH stimuliert. Nach Erreichen der entsprechenden Follikelgröße wird mittels HCG die abschließende Reifung induziert und kurz vor der zu erwartenden Ovulation eine ultraschallgesteuerte transvaginale Follikelpunktion durchgeführt. Aus der gewonnenen Follikelflüssigkeit werden die Cumuli isoliert und denudiert und

dann die reifen Oozyten kryokonserviert. Der in diesem Zusammenhang oft gebrauchte Ausdruck der Vitriifikation bezeichnet lediglich ein schnelleres Protokoll der Temperaturabsenkung im Einfriervorgang. Als Alternative zur FSH-Stimulation (mit dem Risiko eines Überstimulations-syndroms, besonders bei PCO-Syndrom) kann die so genannte In-Vitro-Maturation (IVM) durchgeführt werden. Hierbei werden mit sehr niedriger FSH-Stimulation (oder sogar ohne Stimulation) unreife Oozyten aus dem Ovar abpunktiert und anschließend in vitro einer Nachreifung unterzogen.

Bei späterem Kinderwunsch werden die Oozyten aufgetaut und mittels intracytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) befruchtet. Nach wie vor sind die Erfolgsraten bei Wiederauftauen der Oozyten aber schlechter als die Erfolge bei befruchteten Eizellen oder Embryonen. Da aber die Oozytenkryokonservierung in der Reproduktionsmedizin aus ethischen und rechtlichen Gründen als Alternative zur Embryonenkonservierung diskutiert wird (3), ist ein rascher Fortschritt der Entwicklung absehbar und lässt damit in naher Zukunft ähnliche Erfolgsraten wie bei der Kryokonservierung von Embryonen (4, 5) erwarten.

... und auch die Konservierung von Ovargewebe macht rasche Fortschritte

Bei der Ovargewebekryokonservierung wird zur Entnahme von Ovargewebe eine Laparoskopie durchgeführt, wobei mit der transvaginalen NOTES-Methode fast narbenlose Eingriffe möglich sind (6). Vor dem Einfrieren wird der Cortex separiert, in kleine Stücke zerteilt und dann kryokonserviert. Bei späterem Kinderwunsch gibt es verschiedene Vorgehensweisen der Rückgabe. Es ist eine heterotope Autotransplantation des aufgetauten Gewebes möglich, um dann mit diesem Gewebe eine künstliche Befruchtung wie bei der

IVF/ICSI durchzuführen. Andererseits kann das Ovargewebe auch orthotop in den Eierstock eingebracht werden, was eine spontane Schwangerschaft ermöglicht. Selbstverständlich kann nach Einbringung des Gewebes in den Eierstock bei ausbleibender Schwangerschaft auch eine IVF/ICSI-Behandlung durchgeführt werden.

Eine weitere – zumindest theoretische – Möglichkeit bei onkologischen Patientinnen mit hohem ovariellem Metastasierungsrisiko bietet das Modell der Xenotransplantation nach OTB. Hierbei wird das Ovargewebe in immundefiziente Mäuse transplantiert (7–10). Obwohl es bereits gelungen ist, in einem solchen Modell der Xenotransplantation unreife Eizellen heranreifen zu lassen, gibt die Beobachtung abnormaler Mikrotubuli-Organisation und Chromatinmuster Grund zur Sorge (11). Darüber hinaus muss vor einer klinischen Erprobung auch die Übertragung bisher unbekannter retroviraler Infektionen auf den Menschen ausgeschlossen werden (12).

Die Methode des OTB befindet sich noch im experimentellen Stadium und wird derzeit nur in ausgewählten, medizinisch indizierten Fällen angeboten. Seit 2004 konnten aber mehrere Publikationen bereits über Schwangerschaften mit dieser Methode berichten (13–18). An der Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien wird nach Studien an Tiermodellen (19, 20) seit 1998 OTB durchgeführt. Bis dato wurde Gewebe von 85 Patientinnen gewonnen und eingefroren. Es handelt sich somit um die größte Ovargewebesbank in Österreich und um eine der größten im deutschsprachigen Raum (21).

Denkt man daran, dass das erste Kind nach IVF, Louise Brown, erst vor 30 Jahren geboren wurde und die ICSI-Methode seit gut 15 Jahren zur Verfügung steht, so ist eine rasche Weiterentwicklung dieser Methoden vom

experimentellen Einsatz zum Routineingriff anzunehmen.

Die Vorteile sind unübersehbar ...

Ein Vorteil aller Methoden des Fertilitätserhaltes ist, dass unabhängig vom Alter der Frau zum Zeitpunkt der Schwangerschaft das Alter der Eizellen dem Alter zum Zeitpunkt der Entnahme entspricht. Somit liegt das Fehlbildungsrisiko bzw. das Risiko chromosomaler Aberrationen in einer späteren Schwangerschaft auf dem Niveau des Alters zum Zeitpunkt der Entnahme.

Ein zusätzlicher Vorteil von OTB und nachfolgender Autotransplantation ist, dass nicht nur die Möglichkeit der Reproduktion erhalten bleibt, sondern die fertile Phase tatsächlich mit der entsprechenden endokrinen Funktion der Ovarien verlängert wird. Das neue Gewebe wird die möglicherweise bereits erschöpfte endokrine Funktion der Ovarien ersetzen und so zu einer „natürlichen“ Hormonsubstitution führen. Dieser Effekt ist bei onkologischen Patienten bereits beschrieben (22), er hielt im zitierten Fall aber nur für etwa 22 Monate an. Dies würde nicht nur eine mögliche Wiederherstellung der Fertilität, sondern als erwünschten Nebeneffekt auch ein Wiederherstellen der endokrinen Funktion und somit ein „natürliches Anti-Aging“ ermöglichen und

Verschiebung der Lebensphasen

früher

Kindheit	reproduktive Phase	postreproduktive Phase
0–15 Jahre	15–35(+) Jahre	35(+)–50 Jahre

heute

Kindheit, Pubertät, Ausbildung	reproduktive Phase	postreproduktive Phase, Senium
0–25 Jahre	25–40(+) Jahre	40(+)–80 Jahre

Zukunft

Kindheit, Pubertät, Ausbildung	reproduktive Phase	postreproduktive Phase, Senium
0–25 Jahre	25–60(+) Jahre	60–90 Jahre

Abb. 3: Im Verlauf der Evolution haben sich die Lebensphasen deutlich verschoben. Wohin führt uns die Zukunft?

die Phase des Seniums nach hinten verschoben.

Der Mensch kommt als „physiologische Frühgeburt“ zur Welt, hauptsächlich um den Durchtritt des das Großhirn enthaltenden Schädels durch das für die Fortbewegung notwendigerweise schmale Becken zu ermöglichen. Die Menopause und die daran anschließende Infertilität soll es Frauen ermöglichen, die notwendige „Brutpflege“ bis ins reproduktive Alter ihrer Kinder zu ermöglichen und damit den Arterhalt zu sichern. Alle darüber hinaus gelebte Zeit ist eine erfreuliche Verbesserung für das Individuum, bringt jedoch aus evolutionärer Sicht keine Vorteile mit sich.

Die Vision der hier beschriebenen Methoden und deren Auswirkungen sind in Abbildung 3 dargestellt: Ursprünglich ist von der Evolution nur eine relativ kurze Lebenszeit nach der fertilen Phase vorgesehen – eben um die eigenen Kinder in die reproduktive Phase zu bringen. Mit zunehmender Industrialisierung, einer

besseren Ernährung und dem medizinischen Fortschritt entwickelte sich die Gesellschaft zu ihrem heutigen Bild: eine lange Phase der Kindheit und Ausbildung, eine kurze Phase, die für die Reproduktion zur Verfügung steht und ein sehr lange Phase der Postmenopause und des Seniums. Würde man der Evolution ihre Zeit lassen, so führte diese sicherlich zu einer Verlängerung der reproduktiven und endokrin aktiven Phase zulasten des Seniums. Dieser Entwicklung könnte man aber mit der Methode der Ovargewebekonservierung und Autotransplantation vorgehen und so ausgewählten Patientinnen eine Alternative für ihre Lebensplanung anbieten.

... aber ein paar Gedanken sollten wir uns dennoch machen

Die Methoden zum Erhalt der Fertilität sind nicht ohne Kritik zu sehen und werden kontrovers diskutiert (5, 23, 24). Um nicht falsche Hoffnungen zu wecken und Frauen in falscher Sicherheit zu wiegen, muss klar aus-

gesprochen werden, dass nach heutigem Stand der Wissenschaft nach durchgeführter Eizell- oder Ovargewebekonservierung keine Garantie für eine spätere Mutterschaft gegeben werden kann.

Vor einem Einsatz dieser Methoden über eine reine medizinische Indikation hinaus sollte außerdem festgelegt werden, welche Patientinnen für einen Fertilitätsersatz in Frage kommen und unter welchen ethischen Aspekten später eine Rückgabe trotz entnommenen Gewebes abgelehnt werden kann. Ebenso muss das gestiegene Schwangerschaftsrisiko aufgrund des höheren mütterlichen Alters zum Zeitpunkt der Konzeption und der damit verbundenen mütterlichen Erkrankungen gesehen werden, doch gilt dieser Einwand in gleicher Weise auch für die bereits in anderen Ländern routinemäßig durchgeführte Eizellspende.

In Zeiten, in denen es notwendig erscheint, kosmetische Operationen bei Minderjährigen juristisch zu unterbinden oder sich junge Patientinnen Brustvergrößerungen mit einer Eizellspende finanzieren können, ist ein gesellschaftlicher Diskurs und Konsens darüber, wie weit medizinische Möglichkeiten aus „Lifestyle-Indikationen“ einsetzbar sein sollen, dringend notwendig. Der medizinische Fortschritt lässt sich nicht aufhalten, aber es liegt zu einem Großteil an uns Ärzten, die gesellschaftliche und ethische Diskussion rechtzeitig anzuregen und zu führen.

Im anfangs angesprochenen Editorial von 1997 (1) wurde eine deutliche Zunahme der elektiven Sectiones und der IVF/ICSI vorausgesagt – für die Sectio ist sie eingetreten, sehen wir, wohin uns die Reproduktionsmedizin noch führt.

Literatur

1. Husslein P, Metka M: Lassen Sie sich heute doch einmal provozieren! *Speculum*, 3 (1997) 3–6.
2. Pötzsch O: Geburten in Deutschland.

Hinweise für Autoren

- Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2007.
3. Tucker M, Morton P, Liebermann J: Human oocyte cryopreservation: a valid alternative to embryo cryopreservation? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 113 (2004) Suppl 1, S24–27.
 4. Shamonki MI, Oktay K: Oocyte and ovarian tissue cryopreservation: indications, techniques, and applications. *Semin Reprod Med* 23 (2005) 266–276.
 5. Tao T, Del Valle A: Human oocyte and ovarian tissue cryopreservation and its application. *J Assist Reprod Genet* 25 (2008) 287–296.
 6. Dian D, Drinovac V, Mylonas I et al.: First experiences worldwide with NOTES in gynaecology. *Geburtsh Frauenheilk* 68 (2008) 1–4.
 7. Oktay K, Newton H, Gosden RG: Transplantation of cryopreserved human ovarian tissue results in follicle growth initiation in SCID mice. *Fertil Steril* 73 (2000) 599–603.
 8. Oktay K et al.: Development of human primordial follicles to antral stages in SCID/hpg mice stimulated with follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 13 (1998) 1133–1138.
 9. Gook DA et al.: Oocyte maturation, follicle rupture and luteinization in human cryopreserved ovarian tissue following xenografting. *Hum Reprod* 18 (2003) 1772–1781.
 10. Gook DA et al.: Development of antral follicles in human cryopreserved ovarian tissue following xenografting. *Hum Reprod* 16 (2001) 417–422.
 11. Kim SS et al.: Assessment of the integrity of human oocytes retrieved from cryopreserved ovarian tissue after xenotransplantation. *Hum Reprod* 20 (2005) 2502–2508.
 12. Sommezer M et al.: Preservation of fertility in patients undergoing cytotoxic therapy. *Up To Date Online*, 2008. 16.2.
 13. Hubinont C et al.: Livebirth after cryopreserved ovarian tissue autotransplantation. *Lancet* 364 (2004) 2093.
 14. Oktay K, Tilly J: Livebirth after cryopreserved ovarian tissue autotransplantation. *Lancet* 364 (2004) 2091–2092; author reply 2092–2093.
 15. Wallace WH, Pritchard J: Livebirth after cryopreserved ovarian tissue autotransplantation. *Lancet* 364 (2004) 2093–2094.
 16. Smitz J, Cortvrindt R: First childbirth from transplanted cryopreserved ovarian tissue brings hope for cancer survivors. *Lancet* 364 (2004) 1379–1380.
 17. Demeestere I et al.: Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. *Oncologist* 12 (2007) 1437–1442.
 18. Donnez J et al.: Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 364 (2004) 1405–1410.
 19. Imhof M, Bergmeister H, Lipovac M et al.: Orthotopic microvascular reanastomosis of whole cryopreserved ovine ovaries resulting in pregnancy and live birth. *Fertil Steril* 85 (2006) Suppl 1, 1208–1215.
 20. Imhof M, Hofstetter G, Bergmeister H et al.: Cryopreservation of a whole ovary as a strategy for restoring ovarian function. *J Assist Reprod Genet* 21 (2004) 459–465.
 21. Mayerhofer K, Ott J., Nouri K et al.: Laparoscopic ovarian tissue harvesting for cryopreservation -- an effective and safe procedure for fertility preservation. *Fertil Steril*, submitted, 2008.
 22. Meirou D et al.: Monitoring the ovaries after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue: endocrine studies, in vitro fertilization cycles, and live birth. *Fertil Steril* 87 (2007) 418 e7–418 e15.
 23. Heng BC: Delayed motherhood through oocyte and ovarian tissue cryopreservation – a perspective from Singapore. *Reprod Biomed Online* 12 (2006) 660–662.
 24. Heng BC: Is it ethically justifiable to cryopreserve oocytes and ovarian tissues of healthy women not facing premature ovarian failure, but seeking to extend their biological clocks? *Hum Fertil (Camb)* 10 (2007) 49–50.

Dieser Beitrag basiert auf einem Vortrag, der im Rahmen der 2. Carinthischen Dialoge (25.–27.7.2008) auf Schloss Bach in St. Urban, Österreich gehalten wurde (www.schloss-bach.at).



Für die Autoren

O. Univ. Prof. Dr. Peter Husslein
 Universitätsklinik für
 Frauenheilkunde
 Währinger Gürtel 18–20
 1090 Wien
 Österreich
peter.husslein@meduniwien.ac.at