

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

OCHSENKÜHN R, FAIT W, VOGESER M, HÜBENER C, FRIESE K, THALER CJ
*Komplexer kindlicher Herzfehler nach ICSI mit frühembryonaler
Entwicklungspause*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2007; 17 (2) (Ausgabe
für Österreich), 14-16*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



KOMPLEXER KINDLICHER HERZFEHLER NACH ICSI MIT FRÜHEMBRYONALER ENTWICKLUNGSPAUSE

FALLBERICHT

Wir berichten den Fall einer 39jährigen III-Gravida, II-Para, bei der nach intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) und Embryotransfer (ET) am Tag 3 zunächst eine 5tägige Verzögerung der humanen Choriongonadotropin- (hCG-) Dynamik und des Scheitelsteißlängen- (SSL-) Wachstums auftrat. Im Anschluß an diese Entwicklungspause konnte eine regelrechte, sonographisch dokumentierbare Embryogenese mit normalem hCG-Verlauf beobachtet werden. Im zweiten Trimenon zeigte sich ultrasonographisch eine singuläre Nabelschnurarterie bei zunächst unauffälliger fetaler Anatomie. Als Geburtsmodus wünschte die zweitgebärende Patientin die primäre Sectio caesarea. Postnatal wurde ein komplexer kindlicher Herzfehler diagnostiziert.

Wir diskutieren die physiologischen Hintergründe einer verzögerten Embryogenese und mögliche Zusammenhänge zum Auftreten kindlicher Fehlbildungen im Z. n. ICSI.

ANAMNESE

Bei der zum Zeitpunkt der Geburt des zweiten Kindes 39jährigen III-Gravida war bereits im Alter von 33 Jahren eine erfolgreiche ICSI-Therapie mit

resultierender Geburt eines gesunden, reifen Kindes per Sectio durchgeführt worden. Die Indikation zur ersten ICSI-Therapie war aufgrund einer primären Infertilität im Z. n. mehreren erfolglosen intrauterinen Inseminationen (IUI) teilweise mit niedrigdosierter FSH-Stimulationstherapie und Ovulationsauslösung (OI) bei unauffälligen Ejakulatparametern des Partners und angesichts einer erfolglosen IVF-Therapie mit komplettem Fertilisationsversagen gestellt worden. Im Alter von 37 Jahren war eine spontane Schwangerschaft eingetreten, die in der 9. SSW als „missed abortion“ endete. Nach ausführlicher Beratung des Ehepaars wurde, knapp fünf Jahre nach der Geburt des ersten Kindes, eine zweite ICSI-Therapie durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt hatte die Patientin einen regelmäßigen, 28tägigen Zyklus mit einem Serum-FSH von 4,3 mIU/ml am Tag 3 des Vorzyklus.

BEHANDLUNGSPROTOKOLL DER 2. ICSI-THERAPIE

Die Patientin erhielt 0,4 mg Folsäure täglich. Als Stimulationsprotokoll wurde das sog. „lange Protokoll“ gewählt. Nach „Downregulation“ mit Nafarelin-Nasenspray erfolgte

die ovarielle Stimulation mit 300 IE rekombinatem (rec) humanem FSH an den Tagen 1 und 2 und mit 225 IE rec FSH an den Tagen 3–12. Zusätzlich erhielt die Patientin 75 IE und ab dem siebenten Tag 150 IE gereinigtes, humanes Menopausengonadotropin. Mit Hilfe der ultrasonographisch kontrollierten Follikelpunktion wurden 35 h nach OI (10.000 IE hCG s. c.) sechs Eizellen gewonnen und der ICSI zugeführt. Am dritten Tag nach der Punktion wurden drei Embryonen von guter morphologischer Qualität im 4-Zell-Stadium transferiert. Die Lutealphase wurde unterstützt mit dreimal täglicher vaginaler Gabe von Progesteron 200 mg und zweimal täglicher oraler Gabe von Estradiolvalerat 2 mg bis zur 12. SSW.

SCHWANGERSCHAFT

19, 25 und 33 Tage nach OI wurden Messungen des β -hCG im Serum der Patientin (Abb. 1) unter Verwendung eines kommerziellen Meßsystems (ADVIA Centaur, Bayer Vital GmbH) durchgeführt. Es handelt sich dabei um einen chemiluminometrischen Sandwich-Immunoassay. Die gemessenen Konzentrationen stiegen kontinuierlich an, jedoch lagen die Werte deutlich unterhalb der 10. Perzentile

Abbildung 1: Logarithmische Skala der hCG-Werte (mIU/ml) im Serum: 19, 25 und 33 Tage nach Ovulationsinduktion mit 10.000 IE hCG. ■: Patientin; —: 90. und 10. Perzentile von 333 Einlingsschwangerschaften nach IVF (nach [1]), 35 h vor Follikelpunktion. Die Lutealphase wurde mit Progesteron und Estradiolvalerat ohne weitere hCG-Gabe unterstützt.

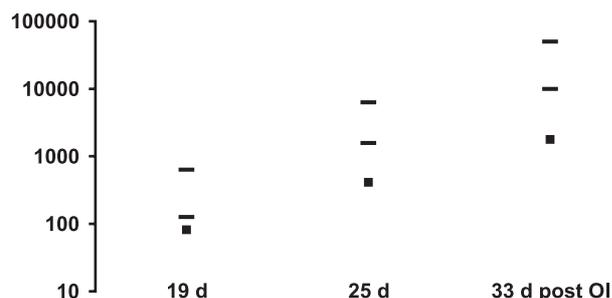
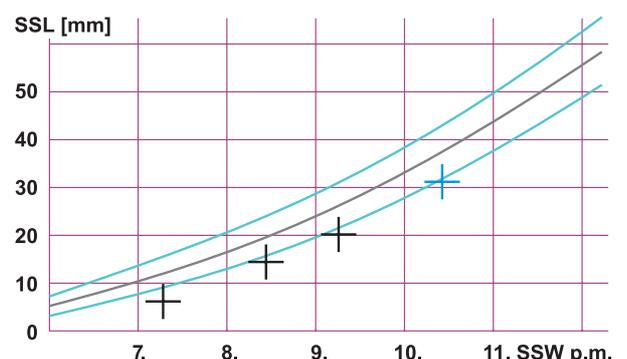


Abbildung 2: Biometrische Daten der Patientin bis zur 10. SSW (+) im Vergleich zu den Normalwerten mit 95. und 5. Perzentile (nach [2]).



der zum jeweiligen Schwangerschaftsalter zu erwartenden Werte nach Haddad et al. [1]. In der zitierten Studie wurde β -hCG im Serum von 333 Einlingsschwangeren mit intakten Graviditäten unter Verwendung eines kommerziellen Testsystems gemessen (Amerlite HCG 60, Johnson & Johnson Clinical Diagnostics, Chatenay Malbry, Frankreich). Bei der Patientin zeigte sich eine Verzögerung des Anstiegs von β -hCG um ca. fünf Tage mit einer entsprechenden Verzögerung des fetalen Wachstums gemäß dem biometrischen Standard nach Robinson bei regulärer Dynamik des fetalen Wachstums, gemessen anhand der fetalen Scheitelsteißlänge (Abb. 2) [2]. Die Messung der fetalen Nackentransparenz (NT) in der 14. SSW ergab keine Risikoerhöhung für das Vorliegen chromosomaler Anomalien. Die Serummarker, freies β -hCG und „pregnancy-associated plasma protein-A“ (PAPP-A) zeigten jedoch ein Risiko über dem altersbedingten Hintergrundrisiko. Eine invasive Diagnostik wurde von der Patientin abgelehnt. In der 19. SSW wurde ultrasonographisch eine singuläre Nabelschnurarterie bei zunächst unauffälliger fetaler Anatomie festgestellt. Die ab der 20. SSW im Ausland im Rahmen der weiteren Schwangerenvorsorge durchgeführten ultrasonographischen Kontrollen ergaben keine Hinweise auf einen fetalen Herzfehler. Die Schwangerschaft verlief insgesamt komplikationslos. Auf Wunsch der Patientin wurde eine primäre Sectio caesarea in der 38. SSW durchgeführt.

KINDLICHE DATEN

Geschlecht: männlich, Gewicht: 2810 g, pH: 7,29, Apgar: nicht bestimmt. Unmittelbar nach der Geburt fiel ein Herzgeräusch auf. Perinatal bestand Sauerstoffpflichtigkeit. Die Echokardiographie ergab die Diagnose einer komplexen kardialen Fehlbildung: perimembranöser Ventrikelseptumdefekt (VSD), valvuläre und

subvalvuläre Stenose des rechtsventrikulären Ausflußtraktes. Geplant ist die operative Korrektur im Alter von ca. 8 Monaten.

DISKUSSION

Der Verzögerung des hCG-Anstiegs im Serum der Patientin und des fetalen Wachstums um ca. fünf Tage könnte ursächlich eine vorübergehende embryonale Entwicklungspause zugrundeliegen. Dieser biologische Mechanismus, der als Diapause bezeichnet wird, wurde bisher bei über 100 Säugtierarten beschrieben. Es handelt sich hierbei um eine Ruhephase des Embryos im Blastozystenstadium, die mehrere Tage oder, bei einigen Spezies, sogar Monate andauern kann. Während der Diapause kommen keine mitotischen Teilungen vor [3–5]. Bei einigen Arten, wie z. B. Fledermäusen, Armadillos oder Rehen, tritt die Diapause obligatorisch in Abhängigkeit von der Jahreszeit auf, bei anderen Arten, wie z. B. bei bestimmten Beuteltieren oder Nagern, fakultativ in Abhängigkeit von Umweltfaktoren [6, 7].

Bisher besteht keine klare Evidenz für das Auftreten einer Diapause beim Menschen. Neben unserer Falldarstellung geben jedoch auch die von anderen Autoren publizierten Fälle von Schwangerschaften mit bis zu fünf Tagen verzögertem hCG-Anstieg Hinweise auf die Existenz einer humanen Diapause [8]. Außer der echten Diapause könnten jedoch auch andere Mechanismen, z. B. eine verzögerte Implantation, die beobachtete embryonale Wachstumsverzögerung erklären, da Embryonen beim Tag-3-Transfer einem leicht asynchronen Endometrium ausgesetzt sind [9]. Zu beachten sind auch einzelne Untersuchungen zur assistierten Reproduktion beim Menschen, die einen generellen verspäteten Anstieg des hCG im Serum nach In-vitro-Fertilisation (IVF) in stimulierten Zyklen im Vergleich zu natürlichen IVF-Zyklen

zeigen [10]. In unserem Fall wurden als Kontrollen publizierte Daten zu hCG-Werten von Einlingsschwangeren nach IVF verwendet und somit ein möglicher „Bias“ vermieden. Die unterschiedlichen Testsysteme können möglicherweise zu einer Beeinträchtigung der Vergleichbarkeit der β -hCG-Werte führen.

In der aktuellen Literatur bestehen keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen inadäquaten hCG-Werten in der Frühschwangerschaft und isolierten kardialen Fehlbildungen. Unbestritten ist jedoch die leichte Zunahme an kindlichen, u. a. kardialen Fehlbildungen im Rahmen einer ICSI-Therapie [11]. Sterilitätspatientinnen und deren Partner werden daher in besonderem Maße auf das leicht erhöhte Risiko kindlicher Fehlbildungen und die Möglichkeiten einer Pränataldiagnostik hingewiesen.

SCHLUSSFOLGERUNG

Dieser Fall zeigt neben der beispielhaften Darstellung des Auftretens einer kindlichen Fehlbildung im Z. n. ICSI, daß ein um bis zu fünf Tage verzögerter hCG-Anstieg mit entsprechender Verzögerung des fetalen Wachstums zu einer intakten Gravidität führen kann. Als möglicher biologischer Erklärungsmechanismus dafür könnte die sog. Diapause dienen, die jedoch beim Menschen bisher nicht eindeutig nachweisbar ist.

Literatur:

1. Haddad B, Abirached F, Louis-Sylvestre C, Le Blond J, Paniel B-J, Zorn J-R. Predictive value of early human chorionic gonadotrophin serum profiles for fetal growth retardation. *Hum Reprod* 1999; 14: 2872–5.
2. Robinson HP. Gestational age determination. In: Chervenak FA, Isaacson GC, Campbell S (eds). *Ultrasound in obstetrics and gynecology*. Little Brown, Boston, 1993; 295–304.
3. Renfree MB, Calaby JH. Background to delayed implantation and embryonic diapause. *J Reprod Fertil* 1981; 29 (Suppl): 1–9.
4. Sandell M. The evolution of seasonal delayed implantation. *Q Rev Biol* 1990; 65: 23–42.
5. Mead RA. Embryonic diapause in vertebrates. *J Exp Zool* 1993; 266: 629–41.

6. Bindon BM. Mechanism of the inhibition of implantation in suckling mice. *J Endocrinol* 1969; 44: 357–62.
7. Zeilmaker GH. Quantitative studies on the effect of the suckling stimulus on blastocysts implantation in the rat. *Acta Endocrinol* 1964; 46: 483–92.
8. Naaktgeboren N, Devroey P, Wisanto A, Traey E, Van Steirteghem AC. Endocrine profiles in early pregnancies with delayed implantation. *Hum Reprod* 1986; 1: 9–14.
9. Tarín JJ, Cano A. Do human concepti have the potential to enter into diapause? *Hum Reprod* 1999; 14: 2434–6.
10. Englert Y, Roger M, Belaisch-Allart J, Jondet M, Frydman R, Testart J. Delayed appearance of plasmatic chorionic gonadotropin in pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1984; 42: 835–8.
11. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects – a systematic review. *Hum Reprod* 2005; 20: 328–38.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Robert Ochsenkühn
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der LMU
D-81377 München*

E-Mail:

robert.ochsenkuehn@med.uni-muenchen.de

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)