



### ICSI ohne männlicher Faktor schlechter als IVF

Die direkte Injektion eines Spermiums in die Eizelle (ICSI) wird sehr häufig eingesetzt, wenn keine männliche Unfruchtbarkeit vorliegt. Der postulierte Nutzen für die Kinderwunschaare wurde jetzt mit großen Fallzahlen „zu Fall gebracht“: Die Methode schneidet bei fehlender männlicher Indikation nicht besser ab als die In-vitro-Fertilisation (IVF), sondern schlechter. Dies gilt auch für Paare, bei denen nach ovarieeller Stimulation der Frau nur wenige Eizellen gewonnen wurden.

In einer retrospektiven Analyse von fast 1.000 Zyklen lag die Geburtenrate pro Embryotransfer nach einer IVF-Therapie signifikant höher als nach einer ICSI (24,7 versus 18,9%). Der Vorteil der höheren Lebendgeburtenrate bei IVF blieb auch in der multivariat adjustierten Analyse bestehen (OR 1,55, 95% CI 1,09 – 2,19), wenn die Vorteile der ICSI – weniger Fertilisationsversager und abgebrochene Zyklen – berücksichtigt wurden. Auch bei der Subgruppe der Frauen mit schlechter Ovarialantwort (Poor Responder) blieb der Unterschied signifikant, bei höherem maternalem Alter (>40 Jahre) nur noch als Trend bestehen.

Das Team hat deshalb „umgeschwenkt“ und setzt bei fehlendem männlichem Faktor wieder systematisch auf eine IVF, berichtete Kainna Lattes.

Der fehlende Nutzen einer ICSI bestätigte sich in der großen, populationsbasierten Studie mit fast 5.000 Paaren in Belgien und Spanien: Ohne männlichen Faktor eingesetzt, verbesserten sich die Lebendgeburtenraten nicht – selbst in Fällen, in denen nur ein bis drei

Eizellen zur Befruchtung vorlagen, so Dr. Panagiotis Drakopoulos aus Brüssel.

### Strangbrüche der Spermien-DNS: klinisch relevant?

Mit erheblichen Fragezeichen behaftet bleibt die prognostische Aussagekraft von Einzel- und Doppelstrangbrüchen der Spermien-DNS hinsichtlich der Schwangerschaftschancen. Ursächlich sind unter anderem methodische Probleme bei der Bestimmung des DNS-Fragmentierungs-Index (DFI).

Die Ergebnisse der Studien sind nicht einheitlich – und wohl zudem abhängig von der Analysemethode, so Dr. Madelon van Wely aus Amsterdam mit Verweis auf die jüngste Metaanalyse (56 Studien, *Simon L et al., Asian Journal of Andrology 2017; 19, 80–90*). Danach resultierten verminderte Schwangerschaftsraten bei IVF und ICSI, wenn der DFI mit Comet, TUNel und Sperm Chromatin Dispersion (SCD) bestimmt wurden – aber nicht mit SCSA (Sperm chromatin structure assay). Die vorausgegangene Metaanalyse hatte bei allen Bestimmungsmethoden außer dem SCD verminderte Geburtenraten bei hohem DFI ergeben (*Osman A et al., Reproductive BioMedicine Online 2015; 30, 120*).

Als zu experimentell angesichts der Risiken stufte die Referentin den Ansatz ein, anstelle der ejakulierten Samenzellen mit hohem DFI besser testikuläre Spermatozoen zu verwenden, die weniger DNS-Schäden aufweisen.

### Mehr Widersprüchliches zum DFI

Ist ein höherer DFI ein Marker für schlechtes Fertilisationsvermögen? Dazu hat eine Team aus Kapstadt bei ICSI-Patienten eine signifikante Beziehung gefunden, New Yorker Forscher dagegen erzielten mit

ejakulierten (DFI  $32,9 \pm 20\%$ ) und testikulären (DFI  $11,5 \pm 5,7\%$ ) jeweils gleiche Befruchtungsraten (68 versus 67%) bei ICSI-Versagern. Bei testikulären Spermien resultierten allerdings signifikant ( $p=0,001$ ) höhere klinische Schwangerschaftsraten (40 versus 20%).

Als praktische Konsequenz ist für Professor Michael Zitzmann aus Münster bei ICSI-Versagern ein Versuch mit Spermien aus dem Hoden eine Überlegung wert, auch wenn die Fallzahlen noch klein sind.

### "Donor-Detektive" – ein steigender Trend

Informationen über den Samen-spender (oder die Eizellspenderin) zu gewinnen, dieses Anliegen wird durch den Wegfall der Anonymisierung einerseits und die kommerziell angebotenen „genealogischen“ Gentests andererseits gefördert. „Erstaunlicherweise ist dieser Wunsch auch bei fester Basis in der Familie und bei früher Aufklärung über die heterologe Befruchtung stärker ausgeprägt“, berichtete die Soziologin Dr. Astrid Indeken aus Leuven. Von den Spenderkindern in Hetero-Familien sind Mädchen deutlich interessierter als Jungen (75 zu 25%), mehr über das biologische Elternteil zu erfahren. In lesbischen Familien dagegen suchen eher die Jungen nach Informationen als die Mädchen.

Anonyme Spender sind sich des steigenden Interesses der Spenderkinder bewusst, so die Soziologin. Vier von fünf der Spender haben ihre Partnerin informiert, weniger als die Hälfte der eigenen Kinder wissen „Bescheid“.

### Hausgemachte Hypes und ihre Helfershelfer

„Hypes“ in der Reproduktionsmedizin entbehren oft einer sauberen Grundlage sie wecken bei Patienten große Hoffnungen. An ihrer

Entstehung sind forschende Wissenschaftler nicht unbeteiligt, so Professor Timothy Caulfield aus dem kanadischen Alberta: Die Ergebnisse von Projekten werden über die

tatsächlichen Erkenntnisse hinaus interpretiert, um an Fördergelder und Sponsoren zu kommen. Die Presse springt bei entsprechender Werbung „auf“ und übertreibt

noch weiter – und soziale „Wildwest-Medien“ sorgen für entsprechenden Wirbel. ◀

*Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden*

### Spezielle Beratung für ältere Väter in spe

**E**rnährung, Lebensstil und Alter der Väter gehen an den Nachkommen – Söhne sind besser untersucht – wohl nicht spurlos vorbei. Für Professor Michael Zitzmann aus Münster sind die Beweise zwar noch nicht „wasserdicht“, doch epigenetische Veränderungen erfordern seiner Ansicht nach zumindest bei älteren Vätern in spe eine spezielle Beratung.

### Die biologische Uhr tickt auch bei Männern

**J**unge Eizellen können bei der Fertilisation Mängel im Spermium kompensieren – aber wohl nur zu einem gewissen Grad. Im Eizellspende-Programm in Sao Paulo (427 Zyklen, 321 Patientinnen) wirkte sich ein höheres Alter des Vaters trotz ICSI und Adjustierung auf weibliche Faktoren negativ auf Befruchtungsrate, Embryoqualität und Implantationsrate aus.

Zu vergleichbaren Ergebnissen führte eine Studie in Melbourne, in der 22.670 IVF/ICSI-Zyklen und 2.425 Zyklen mit idiopathischer Infertilität analysiert wurden: Die Lebendgeburtenrate war signifikant nicht nur mit dem maternalen, sondern auch mit dem paternalen Alter vermindert.

Für alle weiblichen Alterskategorien wurde eine Schwangerschaft mit einem Partner im Alter von 51 Jahren und mehr um 35% (OR 0,655, 95% CI 0,477-0,927) unwahrscheinlicher, berechnete ein Londoner Team.

### Das Erbe rauchender Väter

**R**auchende Väter vermindern die Spermienqualität ihrer männlichen Nachkommen um 15 bis 21% (Konzentration, Dichte, Motilität) – unabhängig von anderen epigenetischen Einflussfaktoren wie Alter, BMI und unabhängig davon, ob die Mutter vor oder während der Gravidität auch geraucht hat. „Dingfest“ gemacht wurden epigenetische Veränderungen, die zur veränderten Expression von Genen führen, die in die Entwicklung von Diabetes Typ 2 bzw. der Blutgerinnung involviert sind.

Mütterlicher Nikotinkonsum wirkt sich zwar sehr viel stärker aus (-46 % Spermiedichte) – aber meist rauchen nur die Männer von schwangeren Frauen. „Das Ergebnis unserer Follow-up-Studie von 778 Söhnen (median 19 Jahre) kann praktische Konsequenzen haben, wenn bereits ein grenzwertiges Spermioogramm vorliegt“, erklärte Dr. Sandra Tottenberg aus Kopenhagen. Bei der Analyse wurden Störfaktoren (Alter von Mann und Frau, Alkohol- und Kaffeekonsum, Beruf etc.) berücksichtigt, die in der 16. Schwangerschaftswoche abgefragt wurden.

### Spermien mit großen Vakuolen deselektionieren

**B**ei der Auswahl von Samenzellen zu einer geplanten ICSI sollten Spermien mit großen Vakuolen deselektioniert werden. Denn große Vakuolen sind nicht DNS-frei, wie bisher angenommen, sondern enthalten Kernproteine (Protamine, Histon H3). „Sie scheinen ein un-

## REPROFACTS 2019

Highlights des ESHRE Jahreskongresses

### 05. Juli 2019, Frankfurt

ausgereiftes Chromatin wie Spermatischen aufzuweisen“, kommentierte Professor Zitzmann französische Befunde. Untersucht wurden jeweils 200 vitale Spermien mit und ohne Vakuole (>15% des Spermienkopfes) von 20 infertilen Männern. Die Wissenschaftler fanden bei Spermien mit großen Vakuolen zudem Veränderungen bei acht epigenetischen Markern, die die Embryonalentwicklung negativ beeinflussen könnten.

### HPV-Infektion: Hype oder kein Hype?

**H**umane Papillomaviren (HPV) wirken sich nur dann negativ auf die Samenparameter (Motilität, DFI) aus, wenn Hochrisiko-Typen vorliegen. Das hat eine retrospektive Querschnitts-Studie bei 729 primär infertilen Männern ergeben. Bei 113 (15,5%) fiel der HPV-Test positiv aus, in 78 Fällen (10,7%) lagen Hochrisiko-Typen, meist HPV-16 vor. Verglichen mit seronegativen Männern waren die Motilität signifikant ( $p=0,007$ ) vermindert und der DFI signifikant ( $p=0,003$ ) erhöht. Der hypothetische Mechanismus: Die HPV-Infektion bewirkt über eine Inflammation oxidativen Stress, der die Spermien-DNS schädigen kann. ◀

*Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden*