

■ TEKST BEA ZOER EN HARMKE BOON

Eicellen invriezen mag sinds kort

HOE OUD MAG MAMA ZIJN?

Begint je biologische klok te tikken en wil je heel graag kinderen? Of ben je minder vruchtbaar en principeel tegen reageerbuisbevruchting? Dan is er nu een oplossing. Sinds half april is het in Nederland wettelijk toegestaan om eicellen in te laten vriezen zonder dat daar een medische reden voor is. **Hoera! Of toch niet?**

Het invriezen van eicellen (cryopreservatie) is een nieuwe techniek om vrouwen op latere leeftijd nog kinderen te laten krijgen. Soms is er een medische reden waar-

plaatsvindt kunnen gezonde eicellen worden ingevroren. Later, als de kanker is bestreden, worden die eicellen bevrucht en bij de vrouw ingebracht. Zo hebben

om een vrouw hiervoor kiest. Bijvoorbeeld wanneer ze een chemobehandeling krijgt die ten koste gaat van de vruchtbaarheid. Voordat de chemokuur

deze vrouwen toch nog zicht op zwangerschap na een chemobehandeling. Maar er zijn ook vrouwen die voor invriezen kiezen omdat ze in hun jonge jaren geen tijd hebben voor kinderen. Zij kiezen liever voor een kindje na hun carrière...

VOORDAT EEN CHEMO-KUUR PLAATSVINDT KUNNEN GEZONDE EICELLEN WORDEN INGEVROREN

Cryopreservatie biedt kansen die voorheen onmogelijk waren. Maar om te weten of je hier nu blij mee moet zijn, is het

belangrijk eerst meer te weten over wat de invriestechiek precies inhoudt.

AAN DE PIL

Voordat eicellen kunnen worden ingevroren, moeten ze eerst worden opgevangen.

▶ Marieke* (32) wil eicellen laten invriezen.

Nadat ze een intakegesprek heeft gehad met een gynaecoloog en haar gezondheid is gecheckt, mag ze met de behandeling beginnen. Dat begint met het innemen van de pil vanaf dag drie van haar eerstvolgende ongesteldheid. Eenentwintig dagen daarna wordt haar normale cyclus stilgelegd door het injecteren van Gonadotrofine Releasing Hormoon (GnRH). Normaal stimuleert dit hormoon de aanmaak

van het Follikel Stimulerend Hormoon (FSH) en het Luteïniserend Hormoon (LH). Maar de injecties met GnRH verstoort de balans tussen de verschillende hormonen zodanig dat de ontwikkeling van eicellen in de eierstokken helemaal stil komt te liggen.

▶ Nadat Marieke ongeveer tien dagen het hormoon zelf heeft ingespoten, ervaart ze bijverschijnselen. De artsen hadden haar daar al voor gewaarschuwd. Ze krijgt opvliegers, heeft gevoelige borsten, voelt zich opgeblazen en vindt haar huid er verschrikkelijk uitzien. Bovendien is ze snel uit haar humer en heeft ze nergens zin in.

▶ Na twee weken mag Marieke naast GnRH ook FSH gaan injecteren. Dit hormoon stimuleert de rijping van eicellen in eiblaasjes (de follikels) in de eierstokken. Tijdens een normale cyclus gebeurt dat ook, maar dan

ELKE RONDE OM EICELLEN OP TE VANGEN KOST ONGEVEER DRIE-DUIZEND EURO

is er precies genoeg FSH om maar een of twee eicellen te laten rijpen. Tijdens de behandeling worden de eierstokken extra gestimuleerd, zodat er meer eicellen tegelijk gaan rijpen.

Een week later moet Marieke weer naar de gynaecoloog. Hij beoordeelt of er genoeg – niet te veel of te weinig – eicellen rijpen. Rijpen er te weinig (minder dan tien) of te veel eicellen (meer dan

twintig) dan stopt de behandeling en moet alles opnieuw gebeuren.

▶ Bij Marieke rijpen er genoeg eicellen. Ze mag, tien dagen nadat ze is begonnen met de FSH-injecties, bij zichzelf Humaan Choriongonadotrofine (HCG) inspuiten. Dit

▶ Cryopreservatie



IN VITRO MATURATIE

▶ Over een paar jaar zullen onderzoekers de techniek van het invriezen van onrijpe eicellen waarschijnlijk flink hebben verbeterd. Een voordeel is dat vrouwen dan naar verwachting een veel minder



zware behandeling hoeven te ondergaan, omdat de rijping van eicellen niet hoeft te worden gestimuleerd. Het enige wat dan nodig is, is een hormooninjectie om de eisprong te stimuleren en zo de eicellen te kunnen wegzuigen. De onrijpe eicellen kunnen dan worden ingevroren en na het ontdooien in een bakje met voedingsstoffen en hormonen worden gerijpt. Daarna kan de laboratoriummedewerker ze met het ontvangen zaad bevruchten. Dit proces, dat In Vitro Maturatie (IVM) heet, wordt nu niet vaak toegepast en is nog niet heel succesvol.

zware behandeling hoeven te ondergaan, omdat de rijping van eicellen niet hoeft te worden gestimuleerd. Het enige wat dan nodig is, is een hormooninjectie om de eisprong te stimuleren en zo de eicellen te kunnen wegzuigen. De onrijpe eicellen kunnen dan worden ingevroren en na het ontdooien in een bakje

stimuleert de eisprong. Vijfentwintig uur later, vlak voordat de eicellen spontaan vrijkomen uit de eierstokken, krijgt Marieke een plaatselijke verdoving en zuigt de arts de eicellen uit de eierstokken. De eicellen worden beoordeeld en de onbeschadigde, genoeg gerijpte eicellen worden ingevroren.

Als er minder dan achttien tot twintig eicellen kunnen worden ingevroren, raden de artsen meestal aan om de hele behandeling nog een keer te herhalen. Zo wordt de

kans op een eventuele zwangerschap met deze eicellen groter. Elke ronde kost momenteel ongeveer drieduizend euro.

KWETSBAAR

Het is goed te weten dat er van alles kan misgaan tijdens het invriezen van eicellen. Onbevuchte eicellen overleven invriezen veel minder goed dan eencellige bevruchte eicellen (zygotes) of embryo's van acht cellen groot. Dat heeft verschillende oorzaken:

De eerste oorzaak is de **grootte van de eicel**. Het celmembraan (de 'buitenmuur') van de eicel 'bevriest' sneller dan die van andere cellen. Hierdoor kan het celmembraan gaan lekken en wordt de overlevingskans van de eicel kleiner. De kans op de vorming van ijskristallen is ook groter als de eicel rijper is. Dat komt omdat het celmembraan dan minder water doorlaat.

Een tweede oorzaak voor de moeilijkheden is de **beschermende laag** direct om de eicel. Die wordt de 'zona pellicuda' genoemd. Deze kan scheuren tijdens het invriezen, waardoor ook de eicel zelf snel-

ler beschadigd raakt.

De derde oorzaak is **het aantal celli-chaampjes (organellen)** in de eicel, zoals mitochondriën. Dit zijn de energiefabriekjes van de cel. Vooral de membranen van die mitochondriën zijn erg gevoelig voor temperatuur. Als ze stuk gaan, zal er minder of geen energie meer worden gemaakt voor de eicel, dus heeft die minder kans om te overleven.

Ook kan de **meiotische spoelstructuur** door het invriezen worden verstoord (wat die spoelstructuur is? Zie kader pagina 17). De spoel bestaat uit twee uiteinden die tegenover elkaar aan de binnenkant van het celmembraan zitten. Vanuit deze punten komen een soort van draden die de chromosomen

PUNT VAN KRITIEK

Stef Groenewoud, voormalig directeur van het Prof. dr. G.A. Lindeboom Instituut, is kritisch als hij de mogelijkheid van het invriezen van eicellen onder de loep neemt.



„Moeten we ons de vraag niet stellen of er een sociaal-cultureel probleem is in het domein van de geneeskunde dat moet worden opgelost?” vraagt Groenewoud. „Hoe ver mag de keuzevrijheid van de mens ingaan tegen de natuurlijke ontwikkeling van de mens? Het kunstmatig oprekken van de leeftijd waarop vrouwen nog zwanger kunnen raken, staat haaks op de ontwikkeling dat meisjes steeds jonger geslachtsrijp worden. Door uitstelgedrag met kunstgrepen te belonen, kom je steeds verder van de loop van de natuur af te staan.”

Als dit verstoord wordt, raken de chromosomen bij het delen soms ongelijk verdeeld over de dochtercellen. Meestal kan de spoel zich herstellen als, direct na het ontdooien, de eicel een tot drie uur in een kweekbakje met voedingsstoffen wordt gedaan.

Overigens is het wel zo dat onderzoekers hebben gezien dat het ongelijk verdelen van chromosomen over de cellen evenveel voorkomt bij ingevroren als bij verse cellen. Dat is dus ten diepste geen extra risico bij het invriezen van eicellen.

NIET ZO SUCCESVOL

Het aantal succesvolle zwangerschappen na het invriezen en ontdooien van eicellen is laag. Als er bij een groep jonge, vruchtbare vrouwen honderd eicellen worden afgenomen, zijn er (in het meest optimistische scenario) ongeveer 99 bruikbaar en kunnen er gemiddeld 92 succesvol worden bevrucht. Daarvan zouden er 25 goed genoeg groeien om

SLECHTS 9% VAN INGEVROREN EICELLEN RESULTEERT IN EEN GEZONDE BABY...

een 'klinische zwangerschap' te krijgen, maar van die 25 nestelen er zich maar ongeveer 12 in de baarmoeder. Het uiteindelijke aantal baby's dat geboren wordt, is nog weer lager: ongeveer 9 (dus 9% van de eicellen waarmee is begonnen). In de eerste drie maanden van de zwangerschap treden de meeste miskramen op. De werkelijke uitkomst onder deze jonge

vrouwen, die tussen 2006 en 2009 zijn behandeld, was dat de methode (met meerdere pogingen) maar in 0,4 tot 11% van de gevallen resulteerde in een geboorte. Bij oudere vrouwen zal het slagingspercentage veel lager zijn, omdat de kwaliteit van de eicellen minder goed is en minder eicellen het invriezen en ontdooien zullen overleven.

HOERA!?

Het invriezen van eicellen is een techniek die vrouwen in staat stelt zwangerschap uit te stellen naar een latere leeftijd, terwijl de 'leeftijd' van de eicellen wordt stopgezet. Genetische afwijkingen bij het kind, veroorzaakt door oudere en slechtere kwaliteit eicellen, kunnen daardoor ook mogelijk worden voorkomen. Verder

biedt de techniek mogelijkheden voor vrouwen die onvruchtbaar worden door het ondergaan van een chemotherapie. Voor deze vrouwen biedt vooral het verwijderen van onrijpe eicellen uitkomst, want daar is geen voorafgaande hormoonbehandeling voor nodig (zie kader over In Vitro Maturatie).

Toch plaatst Stef Groenewoud, voormalig directeur van het Prof. dr. G.A. Lindeboom Instituut, kritische kanttekeningen bij het invriezen van eicellen. Het gaat erom of het invriezen ook moet kunnen plaatsvinden als er geen strikt medische noodzaak bestaat. Zoals de 36-jarige vrouw die haar baan voorlopig niet wil opofferen voor het stichten van een gezin. Hierdoor zet men de deur wagenwijd open voor nieuwe 'uitstelmoeders'. Dat is volgens Groenewoud om een aantal redenen te betrouwen:

„Het beleid moet er juist op gericht zijn om vrouwen te stimuleren op jongere leeftijd



Onthouden ouders zo niet hun kinderen een opa en oma?

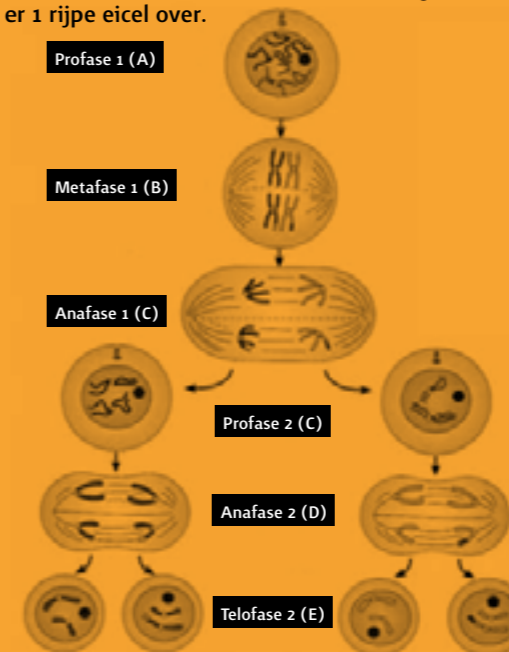
kinderen te laten krijgen. Nederlandse vrouwen krijgen hun eerste kind laat, gemiddeld als ze 29,4 jaar oud zijn. Voor hoogopgeleide vrouwen is dat zelfs 34 jaar! De Raad voor de Volksgezondheid en Zorg (RVZ) wees in 2007 al op de nadelige medische en maatschappelijke gevolgen van uitgesteld ouderschap. Zo neemt vanaf het dertigste levensjaar voor ieder jaar

Het belang van het kind is de tweede reden die Groenewoud aandraagt. „Het blijkt dat er nog weinig tot niets bekend is over kinderen die geboren zijn na het invriezen van eicellen. Daarom zou de techniek voorlopig alleen in het kader van wetenschappelijk onderzoek mogen worden toegepast. De anti-vriesstoffen, die men toevoegt om de eicel te beschermen tegen ijskristallen, kunnen effect hebben op de gezondheid van de kinderen.” Maar... moet je wel beginnen aan zo'n gezondheidsexperiment? En wat te denken van de

HOE RIJPEN EICELLEN?

De rijping van eicellen in de eierstokken wordt ook wel 'geslachtsceldeling' of 'meiose' genoemd. Dit gaat als volgt:

- In de profase hebben de eicellen een dubbele kopie van het DNA; dus twee chromosomen van alles (A).
- Dan ontstaat een zogenaamde 'meiotische spoel', die de chromosoomparen netjes op een rij organiseert (B).
- Daarna worden de chromosomen uit elkaar getrokken en ontstaan twee cellen met maar 1 kopie van elk chromosoom (C).
- Elk chromosoom bestaat weer uit twee chromatiden. Die worden in de tweede fase van de meiose uit elkaar getrokken (D).
- Zo ontstaan er 4 cellen uit 1 onrijpe, in rust zijnde eicel (E). Van deze 4 cellen worden 3 afgebroken en blijft er 1 rijpe eicel over.



ER IS WEINIG BEKEND OVER KINDEREN DIE GEBOREN ZIJN NA INVRIEZEN VAN EICELLEN

gevolgen voor het kind als de invriesbehandeling slaagt? Wat gebeurt er als straks steeds meer kinderen opgroeien bij oude ouders? Wat doet het met je als je puber bent en ouders hebt die al met pensioen zijn? Of als je op je 22-ste voor je gebrekkige ouders moet zorgen? En onthouden ouders hun kinderen op die manier niet een opa en oma? Vragen om over na te denken.

WEET MEER,

- <http://tiny.cc/eicel1>
- <http://tiny.cc/eicel2>
- <http://tiny.cc/eicel3>

*Marieke is een fictief persoon. Haar verhaal is gebaseerd op de ervaring van twee vrouwen die de auteurs hebben geholpen met het schetsen van een beeld van de behandeling. In elk ziekenhuis is de behandeling net weer iets anders.

ONRIJPE EICELLEN OVERLEVEN BETER

De rijpheid van de eicel is heel belangrijk voor het overleven van invriezen. Onderzoekers toonden aan dat eicellen die als rijpe cel werden ingevroren, minder goed overleefden dan eicellen die minder waren gerijpt.

De onrijpe eicel is kleiner, heeft een minder goed ontwikkelde zona pellicuda (glashuid als bescherming om de eicel). Ook heeft hij een complete set DNA in een kern in plaats van op een meiotische spoel.

Nadelen zijn er ook:

Een nadeel van het invriezen van ongerijpte eicellen is dat nog niet goed bekend is wat de beste manier is om na het ontdooien de eicel

te laten rijpen.

Daarnaast raakt de eicel het contact met de omringende cellen kwijt bij het invriezen. Normaal zorgen de omringende cellen ervoor dat de eicel genoeg voedingsstoffen krijgt om te ontwikkelen en te rijpen.

Ook is bekend dat onrijpe eicellen die buiten het lichaam worden gerijpt vaker abnormaal zijn dan verse eicellen, wat betreft de spoel en het chromosoomaantal.

Een zorg is dat de eicel een kortlevende cel is, die op precies het juiste moment moet worden bevrucht, anders sterft hij af.