

**Aus der Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
der Universität Lübeck  
Direktor Prof. Dr. med. E. Herting**

**Somatische Entwicklung von Kindern nach Assistierter  
Reproduktion unter Berücksichtigung ihres genetischen  
Wachstumspotentials**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
Der Universität Lübeck  
**- Aus der Medizinischen Fakultät -**

vorgelegt von  
Christian Rolf Muck  
Aus Münster in Westfalen

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. O. Hiort

2. Berichterstatter:

## **Tag der mündlichen Prüfung:**

Zum Druck genehmigt. Lübeck den

# Inhaltsverzeichnis

## 1. Literaturdiskussion

1.2 Einleitung:	Seite 1- 2
1.3 Die Assistierte Reproduktion (ART):	Seite 2
1.4 Die In-Vitro-Fertilisation (IVF) und die Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI):	Seite 2- 3
1.5 Die Schwangerschaft von IVF/ICSI-Patientinnen:	Seite 3
1.6 Körperliche Entwicklung der IVF/ICSI-Kinder zum Zeitpunkt der Geburt und im Lauf der ersten Lebensjahre:	Seite 4- 7
1.7 Hypothesengenerierung:	Seite 7- 8
1.7.1 Hypothese 1:	Seite 8
1.7.2 Hypothese 2:	Seite 8

## 2. Material und Methodik:

2.1 Zusammenstellung des Kollektivs (Untersuchungsstichprobe):	Seite 9- 10
2.2 Erfassung der auxiologischen Parameter:	Seite 11
2.3 Parameter des Fragebogens:	Seite 11
2.3.1 Statistische Grundwerte:	Seite 11
2.3.2 Wachstumsdaten:	Seite 11- 12
2.3.2.1 Körperlänge und Körpergewicht zum Zeitpunkt der Geburt:	Seite 12
2.3.2.2 Körperlänge/höhe und Körpergewicht zum Zeitpunkt der jeweiligen Vorsorgeuntersuchungen:	Seite 12- 13
2.3.2.3 Genetischer Einfluss:	Seite 12- 14
2.3.2.4 Weitere Parameter:	Seite 14
2.4 Apgar-Index, Nabelschnur-pH, Komplikationen während der Schwangerschaft, Komplikationen während der Geburt, körperliche Auffälligkeiten des Kindes:	Seite 14
2.5 Errechnete Parameter:	Seite 15- 17
2.5.1 Kurzzeit- und Langzeitwachstum:	Seite 15- 16
2.5.2 Target height (Zielgröße):	Seite 16
2.5.3 Differenz SDS-height/SDS-target height:	Seite 16- 17
2.6 Ausschlusskriterien:	Seite 17
2.7 Testverfahren der statistischen Auswertung:	Seite 17- 18

<b>3. Ergebnisse:</b>	Seite 19- 34
3.1 Einführung in den Ergebnisteil:	Seite 19-20
3.2 Das Untersuchungskollektiv:	Seite 20- 22
3.3 Homogenitätsanalysen der Untersuchungsstichproben (U1-U9):	Seite 22- 23
3.3.1 Geschlechtsverteilung in den Gruppen:	Seite 22- 23
3.3.2 Anteil SGA- und Non-SGA-Geborene in den Gruppen:	Seite 23
3.3.3 Target height:	Seite 23
3.4 Untersuchungsstichprobe zum Zeitpunkt der U1:	Seite 23- 25
3.4.1 Statische Parameter:	Seite 23- 25
3.4.1.1 Vergleich IVF- und ICSI-Gruppe:	Seite 23- 25
3.4.1.2 Vergleich der SGA- und Non-SGA-Gruppe:	Seite 25
3.4.2 Dynamische Parameter:	Seite 25
3.5 Untersuchungsstichprobe zum Zeitpunkt der U6:	Seite 25- 28
3.5.1 Statische Parameter:	Seite 25- 28
3.5.1.1 Vergleich der IVF-und ICSI-Gruppe:	Seite 25- 26
3.5.1.2 Vergleich der SGA- und Non-SGA-Gruppe:	Seite 25- 26
3.5.2 Dynamische Parameter:	Seite 27- 28
3.5.2.1 Vergleich der IVF- und ICSI-Gruppe:	Seite 27- 28
3.5.2.2 Vergleich der SGA- und Non-SGA-Gruppe:	Seite 27- 28
3.6 Untersuchungsstichprobe zum Zeitpunkt der U7:	Seite 28- 30
3.6.1 Statische Parameter:	Seite 28- 29
3.6.1.1 Vergleich der IVF- und ICSI- Gruppe:	Seite 28- 29
3.6.1.2 Vergleich der SGA- und Non-SGA-Gruppe:	Seite 29
3.6.2 Dynamische Parameter:	Seite 29- 30
3.6.2.1 Vergleich der IVF- und ICSI-Gruppe:	Seite 29- 30
3.6.2.2 Vergleich der SGA- und Non-SGA-Gruppe:	Seite 29- 30
3.7 Untersuchungsstichprobe zum Zeitpunkt der U8:	Seite 31- 32
3.7.1 Statische Parameter:	Seite 31
3.7.1.1 Vergleich der IVF- und ICSI-Gruppe:	Seite 31
3.7.1.2 Vergleich der SGA- und Non-SGA-Gruppe:	Seite 31
3.7.2 Dynamische Parameter:	Seite 31- 32
3.7.2.1 Vergleich der IVF- und ICSI-Gruppe:	Seite 31- 32
3.7.2.2 Vergleich der SGA- und Non-SGA-Gruppe:	Seite 31- 32
3.8 Untersuchungsstichprobe zum Zeitpunkt der U9:	Seite 33- 34

3.8.1 Statische Parameter:	Seite 33
3.8.1.1 Gruppe IVF und ICSI:	Seite 32- 33
3.8.1.2 Gruppe SGA und Non-SGA:	Seite 33
3.8.2 Dynamische Parameter:	Seite 33- 34
3.8.2.1 Gruppe IVF und ICSI:	Seite 33- 34
3.8.2.2 Gruppe SGA und Non-SGA:	Seite 33- 34
<b>4. Diskussion der Ergebnisse:</b>	Seite 35- 43
4.1 Zusammenfassung der Diskussion:	Seite 43- 44
<b>5. Zusammenfassung der Arbeit:</b>	Seite 45-46
<b>6. Literaturverzeichnis:</b>	Seite 47- 55
<b>7. Anhang:</b>	Seite 56- 67
7.1. Tabellarium	Seite 57- 60
7.2 Danksagung:	Seite 66
7.3 Lebenslauf:	Seite 67

# 1. Literaturdiskussion

## 1.2 Einleitung

Nach Angaben der Literatur liegt die Rate an ungewollt kinderlosen Paaren in den Industrienationen schätzungsweise zwischen 10 und 15% (Ludwig et al., 1998). Durch die Entwicklung assistierter Reproduktionsverfahren wie der In-vitro-Fertilisation (IVF) (Stephoe et al., 1978) und der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) (Palermo et al., 1992), besteht seit 1978 die Möglichkeit, kinderlosen Paaren zu einer Schwangerschaft zu verhelfen. Nach mehr als zwanzig Jahren stellt die In-vitro-Fertilisation heutzutage ein etabliertes Reproduktionsverfahren dar. Weltweit sind bis 1998 schätzungsweise über 200.000 Kinder nach einer erfolgreichen In-vitro-Fertilisation geboren worden (Ludwig et al., 1998). Allein in Deutschland kamen 2001 nach einer erfolgreichen IVF-Behandlung 2591 Kinder auf die Welt, nach einer ICSI-Behandlung 4657 Kinder (Deutsches IVF Register, 2002).

Mit der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion steht seit Anfang der 90er Jahre ein Reproduktionsverfahren zur Verfügung, mit dem Paaren auch bei erheblicher männlicher Subfertilität zu einer Schwangerschaft verholfen werden kann. Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion wird in Deutschland mittlerweile in etwa 52% aller assistierten Reproduktionen angewendet (Deutsches IVF Register, 1998).

Verschiedene Untersuchungen geben jedoch Hinweise darauf, dass die assistierten Reproduktionsverfahren mit einer erhöhten Anzahl an wachstumsretardierten Neugeborenen einhergehen (Rufat et al., 1994; MRC Working Party, 1990; Wisanto et al., 1996; Bonduelle et al., 1996). Neugeborene, die mit ihrem Körpergewicht und/oder Körperlänge mehr als zwei Standardabweichungen von dem jeweiligen Referenzwert entfernt liegen, werden Small for Gestational Age genannt (Donaldson et al., 2001). Diese Kinder weisen eine erhöhte neonatale und infantile Morbidität auf (Forsass et al., 1992; McCormick, M. C., 1985). Weiterhin liegen zurzeit wenige Studien vor, die als Schwerpunkt die körperliche Entwicklung der Kinder nach assistierter Reproduktion nach dem ersten Lebensjahr analysieren. Zudem zeigen Studien zur In-vitro-Fertilisation (Australian In-Vitro Fertilization Collaborative Group, 1988; Bonduelle et al., 2002; Brandes et al., 1992; ESHERE Capri Workshop Group, 2000; Friedler et al., 1992; Koivurova et al., 2003; Rufat et al., 1994; Saunders et al., 1989; Saunders et al., 1996; Tough et al., 2000) wie auch zur ICSI (Bonduelle et al., 1995; Deutsches IVF Register, 1998; Wennerholm et al., 1996; Wisanto et al., 1995; Wisanto et al., 1996) in Bezug auf Frühgeburtslichkeit, Anzahl an Mehrlingsschwangerschaften, perinatale Mortalität, neonatale und infantile Morbidität, Geburtsgewicht, intrauteriner Wachstumsretardierung,

Präeklampsie, Anämie und postpartale Hämorrhagien eine erhöhte Anzahl an pathologischen Befunden.

Die vorliegende Untersuchung verfolgt daher mehrere Fragestellungen. Sie hat zunächst das Ziel, mit Hilfe somatischer und auxiologischer Daten die Rate wachstumsretardierter Kinder, die durch eine IVF oder ICSI in zwei Universitätszentren gezeugt worden sind, zu ermitteln. Anschließend soll die körperliche Entwicklung sowohl dieser, als auch der Kinder die durch eine IVF und ICSI gezeugt worden sind, verfolgt werden. Als Vergleichsgruppe der wachstumsretardierten Kindern dient das gemeinsame IVF/ ICSI-Patientenkollektiv. Die Körperhöhen und Körpergewichte der Kinder, die mit Hilfe eines Fragebogens erhoben worden sind, werden als Basisparameter verwendet. Aus diesen Basisparametern werden im Laufe der Untersuchung weitere Größen errechnet, die eine genaue Analyse und einen Vergleich der somatischen Daten der Kinder aus den einzelnen Gruppen ermöglichen (siehe Kapitel 2. Methodik).

### **1.3 Die Assistierte Reproduktion (ART).**

Die Assistierte Reproduktion ist der Oberbegriff für unterschiedliche Techniken, die in der Reproduktionsmedizin angewendet werden, um die Befruchtung einer Oozyte durch ein Spermatozoon zu erzielen. Die am häufigsten verwendeten Reproduktionstechniken sind die In-vitro-Fertilisation (IVF) und die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI). Beide Verfahren beinhalten im Detail hoch aufwendige Arbeitsschritte. Da diese Arbeit nicht primär das Ziel hat, sich mit den einzelnen Arbeitsschritten der Reproduktionsverfahren zu beschäftigen, soll im Folgenden in Form einer Übersicht auf das Prinzip der beiden Reproduktionstechniken und deren wichtigsten Unterschiede eingegangen werden.

### **1.4 Die In-vitro-Fertilisation (IVF) und die Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)**

Bei der IVF wird für den Vorgang der Befruchtung eine Eizelle in einem geeigneten Behältnis mit einer definierten Anzahl an Spermien zusammengebracht und inkubiert. Anschließend wird kontrolliert, ob eine Befruchtung stattgefunden hat. Je nach verwendetem Protokoll und gesetzlichen Bestimmungen von einzelnen Staaten kann die Zygote unterschiedlich lang weiter bebrütet werden und somit weitere Teilungsstadien durchlaufen, bevor sie in den Uterus eingesetzt wird.

Als Hauptindikation für die IVF gilt die weibliche Infertilität. Die männliche Infertilität – auch Subfertilität genannt –, einhergehend mit Azoospermie oder Oligoasthenospermie, kann durch diese Technik nicht behandelt werden. Dies liegt daran, dass für die IVF – im Gegensatz zur ICSI – eine normale Konzentration an Spermien benötigt wird.

Bei der ICSI wird für die Befruchtung eine Eizelle mit einem Spermatozoon zusammengebracht. Hierfür wird die Eizelle arretiert und das Spermatozoon mit Hilfe einer Mikroinjektionskanüle in die Eizelle injiziert (Palermo et al., 1992). Nach erfolgreicher Befruchtung wird mit der Zygote ebenso weiter verfahren wie nach einer IVF. Ursprünglich ist die ICSI als Weiterentwicklung der IVF für die Behandlung der männlichen Subfertilität vorgeschlagen worden (Palermo et al., 1992; Silber et al., 1995), da für die Befruchtung einer Eizelle nur ein einziges Spermatozoon benötigt wird. Diese Technik hat im Laufe der Zeit eine immer größere Beachtung gefunden. Da Sie weitgehend unabhängig von der Qualität und der Konzentration der Spermien ist (Mansour et al., 1995; Palermo et al., 1993), wird sie heutzutage sehr häufig eingesetzt.

### **1.5 Die Schwangerschaft von IVF/ICSI-Patientinnen**

Die Schwangerschaft von Patientinnen nach einer erfolgreichen IVF oder ICSI weist einige Besonderheiten gegenüber spontan zustande gekommenen Schwangerschaften auf. Ein entscheidender Faktor stellt hierbei die hormonelle Stimulationsbehandlung der Patientinnen dar. Ziel einer solchen ovariellen Stimulation mittels zugeführter Hormone ist die Reifung einer möglichst hohen Anzahl an Follikeln, die dann für das jeweilige Reproduktionsverfahren entnommen werden können (Diedrich et al., 1988, Schmutzler et al., 1988). Nach einer erfolgreichen Fertilisation erfolgt meist der Transfer der Embryonen. Hierbei werden je nach gesetzlicher Vorgabe des jeweiligen Landes bis zu drei Embryonen und mehr pro Behandlung transferiert, um mit einer möglichst hohen Wahrscheinlichkeit eine Schwangerschaft zu erzielen.

Eine unerwünschte Komplikation des multiplen Embryonentransfers bei der IVF sowie der ICSI stellt die stark erhöhte Anzahl an Mehrlingsschwangerschaften dar. Sie sind wiederum maßgeblich für den Anstieg perinataler und maternaler Komplikationen verantwortlich (Diedrich et al., 1992), wie der der Tabelle 1 im Anhang entnommen werden kann.

Nach erfolgreicher Fertilisation sowie anschließendem Embryonentransfer erhalten einige Patientinnen weitere Hormongaben, meist Progesteron, um die Frauen in einen optimalen hormonellen Zustand für eine Aufrechterhaltung der Schwangerschaft zu versetzen (Forman et al., 1988; Ludwig et al., 2001).



## **1.6 Körperliche Entwicklung der IVF/ICSI-Kinder zum Zeitpunkt der Geburt und im Lauf der ersten Lebensjahre**

Wie bereits erwähnt ist die Rate an Frühgeburten, untergewichtigen sowie wachstumsretardierten Kindern bei Schwangerschaften nach einer erfolgten IVF oder ICSI erhöht. Dies liegt einerseits insbesondere an dem erhöhten Anteil an Mehrlingsschwangerschaften. Andererseits aber ist auch bei Einlingsschwangerschaften eine erhöhte Rate an Frühgeburten und wachstumsretardierten Kindern in der Literatur zu finden, wie die Tabelle 2 im Anhang deutlich zeigt.

Es gibt verschieden Untersuchungen zur somatischen Entwicklung von Kindern nach assistierter Reproduktion. (Australian In-Vitro Fertilization Collaborative Group, 1988; Bonduelle et al., 2002; Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 1998; French in Vitro National, 1995; Friedler et al., 1992; Gissler et al., 1995; MRC Working Party, 1990; Rizk et al., 1991; Rufat et al., 1994; Saunders et al., 1989; Wennerholm et al., 1996; Wennerholm et al., 1998; Wisanto et al., 1995). Ihre Daten werden im Folgenden vorgestellt. Die Rate an Mehrlingsschwangerschaften nach einer IVF liegt zwischen 22-27% und nach einer ICSI zwischen 20-30%, gegenüber etwa 1% in der Normalbevölkerung des entsprechenden Landes. Zwillingschwangerschaften nach einer erfolgreichen IVF enden in 43-59% der Fälle mit Frühgeburten, gegenüber etwa 38% bei spontan gezeugten Zwillingschwangerschaften. Innerhalb der ICSI-Gruppe liegt der Anteil an Frühgeburten für Zwillinge zwischen 46-53% (siehe Tabelle 2 im Anhang).

Bei IVF-Einlingsschwangerschaften beträgt der Anteil an Frühgeburten zwischen 9 und 18% gegenüber 4-7% in den Referenzgruppen. Bei der ICSI liegt der Anteil bei 8-9%. Die Anzahl von Frühgeburten bei Einlingsschwangerschaften wie auch bei den meisten Mehrlingsschwangerschaften der IVF/ICSI-Patientenkollektive, sind im Vergleich mit den jeweiligen Normpopulationen deutlich erhöht. Unterschiede, die im Vergleich der beiden Reproduktionsverfahren auffallen, können nur unter Vorbehalt diskutiert werden. Dies liegt zum einen an den wenigen Studien, die bislang über das Patientenkollektiv der ICSI veröffentlicht wurden, zum anderen sind die Fallzahlen der Untersuchungen relativ niedrig. Ebenfalls erhöht ist in den meisten Studien die Rate an untergewichtigen Kindern zum Zeitpunkt der Geburt (Körpergewicht < 2500g). Dies betrifft sowohl die Einlingsschwangerschaften als auch die Mehrlingsschwangerschaften des IVF- und ICSI-Patientenkollektivs. Die Mehrlingsschwangerschaften stellen auch in diesem Zusammenhang den größten Anteil, wie der Tabelle 3 im Anhang entnommen werden kann.

Bei IVF-Einlingsschwangerschaften liegt der Anteil an untergewichtigen Kindern zwischen 6-15% gegenüber 3-6% in der entsprechenden Normpopulation. Bei stark untergewichtigen Kindern liegt der Anteil zwischen 1,5 und 4% gegenüber 0,5-0,7 % (Körpergewicht < 1500). Einlinge des ICSI-Patientenkollektivs liegen in 6-10% der Fälle unter 2500 Gramm und in etwa 1,5% der Fälle unterhalb von 1500 Gramm.

Bei IVF-Zwillingschwangerschaften liegt der Anteil an untergewichtigen Kindern zwischen 49-61% und an stark untergewichtigen Kindern zwischen 5-12%. Innerhalb der ICSI-Gruppe liegt der Anteil zwischen 39-46% bzw. bei 4,3%. Normwerte für Zwillingschwangerschaften in Bezug auf untergewichtige und stark untergewichtige Kinder konnten den Studien nicht entnommen werden.

In einigen IVF-Studien werden Zwilling- und Drillingschwangerschaften unter dem Oberbegriff „Multiple Schwangerschaften“ zusammengefasst. Die Daten der Zwillinge und Drillinge zum Zeitpunkt der Geburt werden unter dem Oberbegriff „Mehrlinge“ aufgeführt. Für diese Gruppe sind Referenzwerte angegeben, welche aus der Tabelle 3 entnommen werden können (Studie 7, Abkürzung ML). Studien über das ICSI-Patientenkollektiv, die diesbezüglich eine Aussage machen, liegen bislang nicht vor.

Auffällig ist beim Vergleich der ICSI-Einlinge und Zwillinge mit den IVF-Einlingen und Zwillingen die niedrigere Rate an untergewichtigen und stark untergewichtigen Kindern. Wodurch dieser Unterschied hervorgerufen wird, kann nicht beantwortet werden. Da er jedoch auffällig ist, werden unsere Patientenkollektive auf diesen möglichen Unterschied hin in der Auswertung überprüft.

Ein Schwachpunkt der überwiegend präsentierten Studien ist, dass eine differenzierte Beurteilung des Körpergewichts ohne eine Berücksichtigung des Geschlechts und des Gestationsalters, also des Alters des Kindes bei der Geburt, nicht vorgenommen worden ist. Der Vergleich von individuellen Messgrößen sollte mit altersentsprechenden Durchschnittswerten anhand von Tabellen und/oder Somatogrammen erfolgen.

Eine weitere Möglichkeit der SGA-Definition bietet die Verwendung der Standardabweichung. Kinder, die mit ihrem Körpergewicht und/oder ihrer Körperhöhe weiter als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt im negativen Bereich liegen, werden als SGA bezeichnet (Donaldson et al., 2001).

Wenige Studien ziehen zur Beurteilung des Körpergewichts das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Geburt heran und nehmen das Unterschreiten der 10. Perzentile als Kriterium für die Einteilung in die Gruppe „SGA“. Für Einlinge liegt die Rate an SGA-Kindern zwischen 14,6 und 17% (Doyle et al., 1992; French In Vitro National, 1995; Rufat et al., 1994). Für Zwillinge liegt die Rate zwischen 47,2 und 49,6%, für Drillinge zwischen

62,4 und 72,6% (French In Vitro National, 1995; Rufat et al., 1994). Die einzige Studie, die für ein IVF-Patientenkollektiv das Unterschreiten der 3. Perzentile als Kriterium für die Einteilung in die Gruppe VSGA hat, wird von Wang et al. (1994) durchgeführt und zeigt ein erhöhtes Risiko auf (Odds Ratio: 1,61).

Einige wenige Studien fanden keine Auffälligkeiten, diese gelten aber nur für ICSI-Patientenkollektive. In einem schwedischen ICSI-Patientenkollektiv (n = 175 Schwangerschaften) sind 9% der Einlinge und 14% der Zwillinge SGA (Wennerholm et al., 1996). In einem belgischen ICSI-Patientenkollektiv (n = 320 Schwangerschaften) liegt der Anteil von Einlingen und Zwillingen, die unterhalb der 10. Perzentile liegen, bei 1,3% und 6,9% (Wisanto et al., 1995). Unterhalb der 3. Perzentile liegen in dieser Studie 3,1% der Einlinge und 0,5% der Zwillinge. Die vorgestellten Studien des ICSI-Patientenkollektivs zeigen für die Einlinge keine erhöhte Rate an SGA- bzw. VSGA-Kindern.

Nur wenige Studien beschäftigen sich auch über den Zeitpunkt der Geburt hinaus mit der Entwicklung der IVF/ICSI-Kinder. Studien, die SGA geborene Kinder weiter verfolgt haben, liegen derzeit nicht vor. Zusammenfassend gehen bis auf die Studie von Koivurova et al. (2003), alle von einer altersentsprechenden Entwicklung der Kinder aus. Lediglich einige Untersuchungen haben sich explizit mit dieser Fragestellung auseinandergesetzt (Bonduelle et al., 2004; Bowen et al., 1998; Brandes et al. 1992 ; Koivurova et al., 2003; Olivennes et al., 1996; Olivennes et al., 1997; Saunders et al., 1996; Wennerholm et al., 1998)..

Olivennes et al. (1997) und Bowen et al. (1998) konnten für IVF-Kinder im ersten Lebensjahr keine Auffälligkeiten in der körperlichen Entwicklung feststellen. Saunders et al. (1996) und Brandes et al. (1992) zeigen für die ersten 18 Lebensmonate, Wennerholm et al. (1998) für die ersten 45 Monate und Olivennes et al. (1996) für Kinder die zwischen 6 und 9 Jahren alt waren, eine alters entsprechende körperliche Entwicklung..

Koivurova et al. (2003) analysieren die ersten drei Lebensjahre. Gegenüber der Kontrollgruppe sind die Kinder zum Zeitpunkt des ersten und zweiten Lebensjahres signifikant leichter und kleiner. Zum Zeitpunkt des dritten Lebensjahres sind IVF-Einlinge nur noch signifikant leichter als Ihre Kontrollgruppe. Keine Aussage kann der Untersuchung entnommen werden, in wie weit gegenüber den finnischen Referenzwerten signifikante Abweichungen bestehen.

Die einzige Arbeit, die ein ICSI-Patientenkollektiv (n = 300) nach einem längeren Zeitraum nachuntersucht – hier nur zum Zeitpunkt des 5. Lebensjahrs –, ist von Bonduelle et al. (2004). Die Körperlänge, das Körpergewicht sowie die SDS der Körpermaße der

Kinder weisen keine Auffälligkeiten auf. Differenzierte Aussagen zum Verlauf der somatischen Entwicklung werden nicht gemacht, das Patientenkollektiv setzt sich zudem aus drei unterschiedlichen Ländern zusammen.

### **1.7 Hypothesengenerierung**

Die vorgestellten Studien zeigen, dass für Schwangerschaften nach einer erfolgreichen IVF wie nach einer ICSI ein erhöhtes Risiko besteht, ein untergewichtiges Neugeborenes zu bekommen.

Die vorgestellten Studien zeigen weiterhin, dass Kinder, die durch eine IVF gezeugt worden sind, häufiger Mehrlingsschwangerschaften entstammen. Sie weisen ein erhöhtes Risiko gegenüber der Normbevölkerung für eine erhöhte perinatale und neonatale Mortalität und Morbidität auf, haben öfter ein niedriges Geburtsgewicht und werden häufiger als SGA- bzw. VSGA-Kinder eingestuft. Der hauptsächliche Grund hierfür liegt in der ebenfalls erhöhten Rate an Mehrlingsschwangerschaften. Dies scheint aber nicht der einzige Grund zu sein, da auch Einlinge in erhöhtem Maße betroffen sind.

Kinder, die durch eine ICSI gezeugt worden sind, scheinen sich in fast allen Punkten wie das IVF-Patientenkollektiv zu verhalten. Dennoch gibt es Hinweise, die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vermuten lassen. Insbesondere scheint dies bei den Einlingen des ICSI-Kollektivs die niedrigere Quote an SGA-Kindern zu sein. Aufgrund der wenigen Studien, die bislang zur ICSI veröffentlicht worden sind, müssen erst weitere Studien abgewartet werden, bevor eine endgültige Beurteilung dieses Patientenkollektivs erfolgen kann.

Obwohl die IVF wie auch die ICSI etablierte Reproduktionsverfahren darstellen, sind bislang nur wenige Studien erschienen, die sich über die Geburt hinaus als Schwerpunkt mit der körperlichen Entwicklung der Kinder beschäftigt haben und auch über eine ausreichende Patientenzahl verfügen (Bonduelle et al., 2004; Brandes et al., 1992; Koivurova et al., 2003; Saunders et al., 1996; Wennerholm et al., 1998). Im Mittelpunkt der meisten Studien nach der Geburt steht die neurologische und motorische Entwicklung der Kinder (Bonduelle et al., 1998; Bowen et al., 1998; Olivennes et al., 1996; Olivennes et al., 1997; Sutcliffe et al., 2001). In den vorliegenden Arbeiten die auch Aussagen zu der körperlichen Entwicklung der Kinder machen (Bonduelle et al., 2004; Bowen et al., 1998; Brandes et al., 1992; Koivurova et al., 2003; Saunders et al., 1996; Sutcliffe et al., 2001; Wennerholm et al., 1998) konnten bis auf die Studie von Koivurova et al. (2003), keine körperlichen Auffälligkeiten gezeigt werden, die signifikant waren.

Innerhalb Deutschlands sind für den Zeitraum nach der Geburt bislang keine Studien erschienen. Für den Zeitpunkt der Geburt sind bis auf die Studie des Deutschen IVF Registers (1998) für den deutschsprachigen Raum keine Studien veröffentlicht worden, die beide Patientenkollektive betrachten und Gestationswochen sowie Standardabweichungen für Körperlänge/höhe und Körpergewicht berücksichtigen. Studien, die die weitere körperliche Entwicklung der Kinder sowie von SGA-geborenen Kindern analysieren, gibt es für Deutschland nicht. Studien zur weiteren körperliche Entwicklung von SGA-geborenen Kindern nach Assistierter Reproduktion sind bislang weltweit nicht veröffentlicht worden.

### **1.7.1 Hypothese 1**

Wir erwarten sowohl für die Gruppe der Kinder die durch eine IVF, als auch für die Kinder die durch eine ICSI gezeugt worden sind, einen Wachstumsverlauf, der sich nicht voneinander und von spontan gezeugten Kindern unterscheidet. Wir gehen von einer altersentsprechenden körperlichen Entwicklung aus.

### **1.7.2 Hypothese 2**

Für SGA geborene Kinder nach Assistierter Reproduktion erwarten wir innerhalb der ersten zwei Lebensjahre ein Aufholwachstum für mindestens 80% der Kinder, wie dies auch normalerweise bei SGA-geborenen Kindern nach natürlich gezeugten Schwangerschaften zu beobachten ist (Karlberg und Albertsson-Wikland, 1995).

## **2. Material und Methodik**

Für die Überprüfung der Hypothesen der vorliegenden Arbeit wurden auxiologische Parameter (Körpergröße/Körpergewicht) von Kindern aus einer Schwangerschaft nach Assistierter Reproduktion (ICSI/IVF) erhoben. Messpunkte waren die Geburt und die Zeitpunkte der pädiatrischen Vorsorgeuntersuchungen (U2 – U9). Zur Berücksichtigung des genetischen Einflusses wurde zusätzlich die Körpergröße der Eltern der Kinder erhoben.

Verglichen wurden bezüglich der aufgeführten Parameter die Kinder aus beiden unterschiedlichen Reproduktionsverfahren und die Kinder, die bei Geburt auffällig klein oder leicht waren (small-for-gestational-age, SGA), mit bei der Geburt normal großen und schweren Kindern (non-small-for-gestational-age, Non-SGA). Zur Erstellung dieser Datensätze wurde das folgende Vorgehen gewählt.

### **2.1 Zusammenstellung des Kollektivs (Untersuchungsstichprobe)**

An der Universität zu Lübeck und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster werden durchgeführte In-vitro-Fertilisation oder intrazytoplasmatische Spermieninjektion in so genannten Follikelpunktionslisten erfasst. Diese Listen dienen als Grundlage für die Datenerhebung der vorliegenden Untersuchung. Aus ethisch-moralischen Gründen sollte nur zu den Familien Kontakt aufgenommen werden, von denen vorab mit Sicherheit bekannt war, dass die Schwangerschaft nach Assistierter Reproduktion erfolgreich mit einer Geburt abgeschlossen worden war. Aus den vorliegenden Follikelpunktionslisten konnten Name und Geburtsdatum der Frau, Art und Datum der Durchführung des Reproduktionsverfahrens und Datum des Embryonentransfers ermittelt werden. Da jedoch aus diesen Listen weder die Adresse der Betroffenen noch der Erfolg der Prozedur hervorging, musste dafür wie folgt vorgegangen werden:

Zuerst wurden die Schwangerschaften nach einer erfolgreichen ICSI oder IVF methodenspezifisch erfasst. Als nächster Schritt wurde versucht, über die klinikeigenen Archivierungsmethoden an die aktuelle Adresse der Schwangeren und Hinweise auf einen erfolgreichen Abschluss der Schwangerschaft zu gelangen.

Münster:

1. Das Institut für Reproduktionsmedizin der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster hatte 1996 begonnen, eine Datenbank über erfolgreich ausgetragene Schwangerschaften nach einer intrazytoplasmatischen Spermieninjektion aufzubauen. Auf diese Datenbank wurde bei der Identifikation der Familien zurückgegriffen.

2. Die aus den Follikelpunktionslisten erhobenen Datensätze wurden mit der Sonografiedatenbank des Zentrums für Frauenheilkunde und Geburtshilfe aus den Jahren 1991 - 2000 verglichen, um über eine weiter erfolgte Betreuung der betroffenen Schwangeren durch die Klinik an die benötigten Informationen zu gelangen.
3. Die erhobenen Datensätze wurden mit den Unterlagen des Kreißsaals aus dem gleichen Zeitraum verglichen. Hierdurch konnten Frauen erfasst werden, die in der Klinik entbunden hatten.
4. Frauen, die in Münster eine ICSI oder IVF in Anspruch genommen hatten und deren weitere Schwangerschaft und Geburt nicht im Zentrum für Frauenheilkunde weiterbetreut wurden, sollten das Institut für Reproduktionsmedizin von ihrem erfolgreichen Abschluss der Schwangerschaft mit einer Postkarte unterrichten. Im Archiv des Zentralklinikums der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster wurde in den Patientenunterlagen nach dieser Karte gesucht.

Lübeck:

1. Die Datensätze der Follikelpunktionslisten wurden mit der Datenbank des Kreißsaals sowie mit den Unterlagen des Archivs der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe für den Zeitraum 1991 - 2000 verglichen, um über etwaige in der Klinik durchgeführte Entbindungen der betroffenen Frauen an die benötigten Informationen zu gelangen.
2. Zusätzlich stand speziell für die Schwangerschaften nach ICSI eine Datenbank aus den Jahren 1993 - 1994 zur Verfügung, auf die zurückgegriffen wurde. Aus dieser Datenbank konnten die Adressen der Frauen, Datum der Geburt des Kindes sowie dessen Körpermaße bei der Geburt erhoben werden.

Die so in beiden Universitätszentren erfassten Adressen von Frauen, die nach Assistierter Reproduktion auch entbunden hatten, wurden mit Hilfe zweier Telefonbuch-CD-Roms, „D-Info 2000“ und „G DATA Power Info Auskunft pur“, auf ihre Aktualität hin überprüft. Es wurden nur Familien mit kompletten Adressensätzen erfasst. Für eine komplette Adresse mussten der Familienname, die Straße und die Stadt angegeben sein. Gleichzeitig wurden die korrekten Postleitzahlen der Familienanschriften ermittelt (Neuregelung der Postleitzahlen 01.07.1993). Bei Familien, die unter ihrer alten Adresse nicht im Telefonverzeichnis aufzufinden waren, wurde bei bekannter Telefonnummer versucht, die Adresse anhand der Kombination aus Namen und Telefonnummer in den Telefonverzeichnissen ausfindig zu machen. Für die Durchführung dieser Studie wurde das Einverständnis der Ethikkommission der Medizinischen Universität Lübeck eingeholt.

## **2.2 Erfassung der auxiologischen Parameter**

Die auxiologischen Parameter in beiden Untersuchungsgruppen wurden mit Hilfe eines Fragebogens sowie durch Akteneinsicht in den Kliniken erfasst. Die Familien wurden für die Bearbeitung des Fragebogens angeschrieben und gebeten, den beigegeführten Fragebogen auszufüllen und diesen an die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck zurückzusenden (frankierter Rückumschlag lag dem Schreiben bei). Die Eltern wurden neben dem Geburtsdatum nach ihrer aktuellen Körperhöhe sowie ihrem Alter bei Eintritt in die Pubertät gefragt. Fragen die das Kind betrafen, richteten sich auf Geschlecht und Geburtsdatum, Datum der Vorsorgeuntersuchungen (U2-U9), Körperlänge/Körperhöhe und Körpergewicht zum Zeitpunkt der Vorsorgeuntersuchungen, sowie auf etwaige Auffälligkeiten, die in den Vorsorgeuntersuchungen worden waren. Das Anschreiben an die Familien und der Fragebogen können dem Anhang entnommen werden.

## **2.3 Parameter des Fragebogens**

### **2.3.1 Statistische Grundwerte**

Als statistische Grundwerte werden die folgenden Parameter bezeichnet: Gestationsalter des Kindes bei Geburt, Geschlecht des Kindes und Vorliegen einer Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft. Diese Parameter haben Einfluss auf das Körpergewicht und die Körperlänge des Kindes bei der Geburt. In der vorliegenden Untersuchung konnte dieser Einfluss durch Verwendung gestationsalter- und geschlechtsspezifische-Perzentilenkurven (Voigt et al., 1996) weitgehend ausgeglichen werden.

Die gestationsalter- und geschlechtsspezifischen Perzentilenkurven sind für Einlinge validiert. Daher musste erfasst werden, ob eine Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft (Parität) vorlag. Die Auswertung erfolgte daher nach der Parität getrennt. Für die isolierte Analyse der Körpermaße der Mehrlinge bei Geburt wurde zusätzlich auf die Perzentilenkurven von Voigt et al. (1996) zurückgegriffen, da sie aufgrund der großen Referenzpopulation als die repräsentativsten für deutsche Neugeborene erschienen. Diese methodische Schwäche wird bei der Analyse der Ergebnisse der Mehrlinge berücksichtigt.

### **2.3.2 Wachstumsdaten**

Folgende kindsbezogene Daten wurden aus den vorliegenden Akten und hauptsächlich per Fragebogen erhoben: Körperlänge/Körperhöhe und Körpergewicht zum Zeitpunkt der Geburt und zu den verschiedenen Zeitpunkten der Vorsorgeuntersuchungen.



### **2.3.2.1 Körperlänge und Körpergewicht zum Zeitpunkt der Geburt**

Die Körperlänge und das Körpergewicht des Kindes zum Zeitpunkt der Geburt wurden in die gestationsalter- und geschlechtsspezifischen Perzentilenkurven nach Voigt et al. (1996) eingetragen. Damit war es möglich, eine Unterscheidung in Small-for-gestational-age (SGA) und Non-small-for-gestational-age (Non-SGA) Geburten vorzunehmen. Je nach Definition und Autor liegt der „cut-off-point“ für SGA bezüglich Körperlänge und Körpergewicht bei der Geburt unterhalb der 3. oder 10. Perzentile einer Normverteilungskurve. Zumeist werden Kinder, die bei Geburt bezüglich ihres Körpergewichts und/oder Körpergröße unterhalb der 3. Perzentile liegen, als „very-small-for-gestational-age“ (VSGA) (Wang et al., 1994) und Kinder, die mit einem oder beiden Geburtsmaßen unterhalb der 10. Perzentile liegen, als „small-for-gestational-age“ (SGA) bezeichnet (Donaldson et al., 2001; Hokken-Koelega et al., 2001). In der vorliegenden Untersuchung wurde die 10. Perzentile als Unterscheidungsmerkmal für die Einteilung in SGA und Non-SGA benutzt.

### **2.3.2.2 Körperlänge/höhe und Körpergewicht zum Zeitpunkt der jeweiligen Vorsorgeuntersuchungen**

Für die Erstellung von Wachstumskurven mussten die zu messenden auxiologischen Parameter Körperhöhe und Körpergewicht zu verschiedenen Zeitpunkten in die entsprechenden Perzentilenkurven eingetragen werden. Diese Zeitpunkte wurden durch die stattfindenden Vorsorgeuntersuchungen definiert. Das exakte Alter des Kindes zum Zeitpunkt einer Vorsorgeuntersuchung wurde aus dem Abgleich des Untersuchungsdatums mit dem Geburtsdatum errechnet.

Auf die Daten der Vorsorgeuntersuchungen wurde aus mehreren Gründen zurückgegriffen. Die Akzeptanz der pädiatrischen Vorsorgeuntersuchungen ist bei den Eltern recht groß. Daher wurden erwartungsgemäß dem Alter des Kindes entsprechend vollständige Datensätze zurückgeschickt. Die auxiologischen Parameter wurden ebenfalls zuverlässig erhoben, da in den Vorsorgeuntersuchungen die Kinder gemessen und gewogen wurden. Schließlich sorgen die definierten Zeitpunkte der Vorsorgeuntersuchungen trotz sich stetig vergrößernden Zeitintervalls (s. unten) dafür, dass es bezüglich des Alters der Kinder zum jeweiligen Zeitpunkt der Messungen von Körperhöhe und Körpergewicht zu einer gewissen Clusterbildung kommt. Dies erleichtert die Vergleichbarkeit der Daten. Die Zeitintervalle der Vorsorgeuntersuchungen U2 bis U9 sind:

U2: 3.-10. Lebenstag

U4: 3.-4. Lebensmonat

U3: 4.-6. Lebenswoche

U5: 6.-7. Lebensmonat

U6: 10.-12. Lebensmonat      U8: 3½-4 Jahre  
U7: 21-24. Lebensmonat      U9: 5-5½ Jahre.

Während für die Einordnung der Geburtsmaße der Kinder die Perzentilenkurven von Voigt et al. (1996) verwendet wurden, wurde für die Messungen von Körperhöhe und Körpergewicht im weiteren Lebensalter auf die Perzentilenkurven von Reinken (Reinken et al., 1979; Reinken et al., 1980; Reinken et al., 1992) zurückgegriffen, die die somatische Entwicklung gesunder Kinder (Wachstum und Gewichtszunahme) bis zum vollendeten 18. Lebensjahr wiedergeben.

Bei der Einordnung der auxiologischen Daten der Kinder in diese Perzentilenkurven ergab sich ein methodisches Problem. Die von Reinken angegebenen Referenzwerte der Normpopulation für Körperhöhe und Körpergewicht wurden zu definierten Zeitpunkten erfasst (alle 6 Monate), so dass Referenzwerte jeweils zu einem vollendeten Lebensjahr und Lebensjahr + 6 Monate vorliegen. Die Körpermessungen zum Zeitpunkt der Vorsorgeuntersuchung erfolgten jedoch individuell und damit überwiegend außerhalb der Referenzzeitpunkte „vollendetes Lebensjahr“ und „vollendetes Lebensjahr + 6 Monate“. Aus diesem Grund wurden die von Reinken angegebenen Referenzwerte mit Hilfe eines Rechenprogramms linear interpoliert (Software: Matlab). Damit standen für jede Messung zu einem beliebigen Lebensalter entsprechende Referenzwerte zur Verfügung. So war es möglich, zu jeder Messung eine exakte Standardabweichung zur Referenzpopulation zu errechnen. Auch hier muss eine methodische Schwäche eingeräumt werden, da Wachstum und Gewichtszunahme über definierte Zeiträume zumeist nicht linear sondern sprunghaft verlaufen. Da jedoch die von Reinken vorgegebenen 2 Referenzpunkte pro Lebensjahr für weitere Berechnungen (siehe „errechnete Parameter“) inakzeptabel waren, wurde diese geringe Schwäche mangels besserer Alternativen in Kauf genommen.

### **2.3.2.3 Genetischer Einfluss**

Es besteht ein genetischer Einfluss auf die somatische Entwicklung der Kinder. Dieser muss bei der Analyse der Wachstumsdaten berücksichtigt werden. Hierfür wurde im Fragebogen nach Elterngröße und Alter der Eltern bei Eintritt in die Pubertät gefragt. Aus der Elterngröße konnte die genetisch vorgegebene Zielgröße der Kinder errechnet werden (siehe 2.5).

Der Zeitpunkt des Eintrittes der Eltern in die Pubertät (angegebene „Erinnerungshilfen“ für die Mutter: Alter bei Menarche; für den Vater: Alter bei Stimmbruch) sollte Hinweise darauf geben, ob ein genetischer Einfluss auf das Wachstum des Kindes durch eine mögliche konstitutionelle Entwicklungsverzögerung („Spätentwickler“) vorlag. Nur

wenige Eltern konnten sich jedoch an ihren Pubertätsbeginn erinnern, so dass diese Frage überwiegend nicht beantwortet wurde. Aus diesem Grund wurden die Antworten bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

In der Literaturdiskussion wurde bereits darauf hingewiesen, dass das Alter der Eltern kein Risikofaktor für die Geburt eines SGA-geborenen Kindes darstellt. Da jedoch eine assistierte Reproduktion vorwiegend nach lange bestehendem erfolglosen Kinderwunsch durchgeführt wird und damit angenommen werden konnte, dass die Eltern bei Geburt ihres Kindes durchweg älter waren als die Eltern die kein Reproduktionsverfahren in Anspruch genommen hatten, sollte ein möglicher Bias durch ein Abweichen des Altersdurchschnitts von der deutschen Durchschnittsbevölkerung überprüft werden. Aus diesem Grund wurde im Fragebogen ebenfalls die Variable „Geburtsdatum der Eltern“ erfragt.

#### **2.3.2.4 Weitere Parameter**

Im Fragebogen wurde unter der Überschrift „Besonderheiten im Rahmen der jeweiligen Vorsorgeuntersuchung, Chronische Erkrankungen“ nach den zu jeder Vorsorgeuntersuchung im Vorsorgeheft unter Umständen einzutragenden auffälligen Befunden des behandelnden Arztes gefragt. Akute und chronische Krankheiten mit Einfluss auf den Wachstumsverlauf sollten damit erfasst werden, da sie möglicherweise zu einem Ausschluss aus der Untersuchungsstichprobe gezwungen hätten (vgl. Absatz Ausschlusskriterien). Aus gleichem Grund wurde am Ende des Fragebogens auch noch einmal explizit nach dem Vorliegen chronischer Erkrankungen gefragt.

#### **2.4 Apgar-Index, Nabelschnur-pH, Komplikationen während der Schwangerschaft, Komplikationen während der Geburt, körperliche Auffälligkeiten des Kindes**

Dies sind Parameter, mit denen mögliche Einflüsse auf das intrauterine Wachstum und damit die Körpermaße des Kindes bei Geburt und mögliche Einflüsse geburtsassoziierter Komplikationen auf das postnatale Wachstum erfasst werden sollten.

Durch die Erfassung der Apgar-Werte und des Nabelschnur-pH wurden der vitale Zustand des Kindes zur Geburt und die gelungene postpartale Adaptation dokumentiert. Anhand der Parameter „Komplikationen während der Schwangerschaft“, „Komplikationen während der Geburt“ und „körperliche Auffälligkeiten“ wurden relevante Komplikationen vor allem bei Risikogruppen, wie etwa Mehrlingen und Frühgeborenen, dokumentiert. Körperliche Auffälligkeiten bei Geburt geben Hinweise auf mögliche chronische Erkrankungen oder Behinderungen. Diese Parameter wurden auch aus den Akten und hauptsächlich durch den Fragebogen erhoben.

## 2.5 Errechnete Parameter

Der Eintrag der auxiologischen Parameter in eine Perzentilenkurve führt zu einer grafischen Aussage über den Bezug der aktuellen Körperhöhe und des Körpergewichtes zur Referenzpopulation, nicht jedoch zu einer arithmetischen. Für einen korrekten Vergleich der unterschiedlichen Wachstumsdaten muss daher ein Wert verwendet werden, der exakt angibt, um welchen Faktor gemessene Körpermaße von der Standardabweichung des arithmetischen Mittelwerts (Normwert) entfernt liegen. Dieser Faktor der Standardabweichung wird als Standard Deviation Score (SDS) bezeichnet. Ein Standard Deviation Score kann sowohl für die Körpergröße (SDS-height) als auch für das Körpergewicht (SDS-weight) errechnet werden. Am Beispiel der Körperhöhe sei die Formel dargestellt:

$$\text{SDS}_{\text{Körperhöhe}} = \frac{\text{KH}_X - \text{MW KH}_{\text{RPX}}}{\text{SD KH}_{\text{RPX}}}$$

(gemessene Körperhöhe [KH] zu einem definierten Zeitpunkt [X] - Mittelwert der Körperhöhen [MW KH] der entsprechenden Referenzpopulation [RP] zum selben Zeitpunkt [X]) / (Standardabweichung der Körperhöhen [SD KH] der entsprechenden Referenzpopulation [RP] zum selben Zeitpunkt [X])

Ein pathologischer SDS für die Körpergröße liegt nach den Kriterien der Growth Hormone Society vor, wenn der SDS kleiner oder größer als die zweifache Standardabweichung ist (Wüster et al., 2001). Durch die Errechnung der Standard Deviation Scores aus jeder erfolgten Messung war es möglich, verschiedene zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemessene Körpergrößen eines Kindes untereinander und mit jeder beliebigen Körpergröße anderer gemessener Kinder zu vergleichen.

### 2.5.1 Kurzzeit- und Langzeitwachstum der Kinder

Die Analyse einzelner Körpergrößenmessungen führt zu einer statischen, auf den Moment bezogenen Aussage, kann jedoch keine Auskunft über das Wachstumsverhalten des betroffenen Kindes geben.

Dies ist allerdings möglich, wenn man bei seriellen Körpermessungen eines Kindes die SDS-height jeweils auf etwaige Veränderungen hin überprüft. Das bedeutet, dass die Differenz zweier aus Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten errechneter SDS-height

eines Kindes, Auskunft über das jeweilige Wachstumsverhalten in dem durch die beiden Messzeitpunkte definierten Zeitraum gibt.

In der vorliegenden Arbeit wurden für jedes Kind von jeder errechneten SDS-height zum Zeitpunkt der einzelnen Vorsorgeuntersuchungen einmal die zeitlich gesehen zuletzt davor bestimmte SDS-height (Kurzzeitwachstum) und zum anderen die SDS-height bei Geburt subtrahiert (Langzeitwachstum). Damit wurden jeweils ein „kurzfristiger“ und ein „langfristiger“ Wachstumszeitraum definiert. Das Ergebnis wurde wie folgt interpretiert: Bei einer Differenz gleich 0 waren die beiden SDS gleich. Das heißt, das Wachstum im jeweiligen Zeitraum war mit normaler Geschwindigkeit verlaufen. Bei einem positiven Ergebnis hatte sich die Wachstumsgeschwindigkeit in dem jeweiligen Zeitraum beschleunigt (die aktuelle SDS-height war größer als der Vorwert), bei einem negativen Ergebnis verlangsamt (die aktuelle SDS-height war kleiner als der Vorwert).

### **2.5.2 Target Height (Zielgröße)**

Bei der Interpretation von Körpergrößen und Wachstumsverhalten ist neben den geschlechts- und altersabhängigen Einflüssen auch der genetische Einfluss zu berücksichtigen. Aufgrund der von den Eltern errechneten Erwachsenengröße kann für jedes Kind eine genetisch vorgegebene Zielgröße (target-height, th) errechnet werden, die fix ist und sich im Verlauf des Wachstums der Kinder nicht ändert.

Zur Berechnung der target-height wird die mittlere Elterngröße (MEG) aus der Summe der beiden Endgrößen von Vater und Mutter, geteilt durch 2, gebildet. Bei Jungen werden zusätzlich 6,5 cm addiert und bei Mädchen 6,5 cm subtrahiert (Butenandt, O., 1974).

### **2.5.3 Differenz SDS-height/SDS-target height**

Wie auch für die gemessenen Körpergrößen lässt sich für die target-height ein Standard Deviation Score (SDS-target height) errechnen. Dabei wurden für den Mittelwert und die Standardabweichung der Referenzpopulation der Mittelwert und die Standardabweichung der Gruppe der 18-Jährigen in der Referenzpopulation von Reinken (Reinken et al., 1979; Reinken et al., 1980; Reinken et al., 1992) übernommen. Anschließend wurde von jeder errechneten SDS-height bei den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten eines Kindes, sein SDS-target height subtrahiert, um die jeweilige Körperhöhe in Relation zur theoretisch möglichen interpretieren zu können. Vereinfacht ausgedrückt wurde hier die „Ist-Höhe“ mit der „Soll-Höhe“ verglichen. Die Berechnung und Interpretation erfolgte analog zu der oben beschriebenen: War die Differenz beider SDS gleich 0, schöpfte das Kind sein Wachstumspotential voll aus. War das Ergebnis positiv, überschritt das Kind sein

Wachstumspotential. War das Ergebnis negativ, blieb das Kind unter seiner „genetisch vorgegebenen“ Wachstumsmöglichkeit.

## **2.6 Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien für die Aufnahme des Kindes in die Untersuchungsstichprobe waren angeborene oder chronische Erkrankungen, bei denen ein Einfluss auf die somatische Entwicklung des Kindes anzunehmen war. Das Patientenkollektiv wurde zu jedem Untersuchungszeitpunkt (Vorsorgeuntersuchungen U1 bis U9) auf Ausschlusskriterien hin überprüft. Von der Untersuchung ausgeschlossen wurden ebenfalls Kinder, bei denen weder durch den Fragebogen noch durch telefonische sowie briefliche Nachfragen das Geschlecht und/oder das Gestationsalter des Kindes ermittelt werden konnten.

## **2.7 Testverfahren der statistischen Auswertung**

Die erhaltenen Daten aus den Fragebögen wurden in eine Tabelle des Programms Ms Excel 2000 eingetragen. Die Berechnung der Perzentilen für die auxiologischen Daten der Kinder erfolgte durch eine studentische Hilfskraft des Fachbereiches Bioinformatik der Universität zu Lübeck mit Hilfe der Software Matlab. Die statistische Auswertung der Daten wurde mit der Software SPSS (Versionen 9.0, 10.0, 11.0) durchgeführt.

Folgende Testverfahren wurden nach vorausgegangener Beratung durch einen Statistiker (Dr. A. Katalinic, Institut für Sozialmedizin, Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Raspe, Universität zu Lübeck) angewendet:

Der Vergleich der Mittelwerte (SDS-height, SDS-weight, Differenz SDS-height/SDS-target height, target height) der IVF- und ICSI-Gruppe zum Zeitpunkt der U1 erfolgte unter Verwendung des Tukey-Tests. Bei den weiteren Vorsorgeuntersuchungen (U6-U9) wurden diese Parameter mit Hilfe eines U-Tests nach Mann und Whitney ausgewertet. Das Signifikanzniveau betrug  $p < 0,05$ , das Konfidenzintervall 95%. Der Vergleich der Mittelwerte (SDS-height, SDS-weight, Differenz SDS-height/SDS-target height) der SGA- und Non-SGA-Gruppe sowie der nach dem Reproduktionsverfahren aufgeteilten Untergruppen der SGA-Gruppe, IVF-SGA und ICSI-SGA, erfolgte mit Hilfe des U-Tests nach Mann und Whitney. Das Signifikanzniveau betrug jeweils  $p < 0,05$ , das Konfidenzintervall 95%.

Die Analyse der dichotomen Variablen „Anteil SGA-Geborene in den Gruppen“ und „Geschlechtsverteilung in den Gruppen“ erfolgte unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson. Das Signifikanzniveau lag bei  $p < 0,05$ .

Die erhobenen Parameter wurden untereinander auf das Vorhandensein von Korrelationen unter Verwendung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson überprüft. Das Signifikanzniveau betrug  $p < 0,05$ . Unter Vorwegnahme der Ergebnisse sei an dieser Stelle bereits gesagt, dass keine für die Analyse der Daten entscheidenden Korrelationen gefunden wurden. Die signifikanten Korrelationen können dem Anhang unter Übersicht 1 entnommen werden.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Einführung in den Ergebnisteil

Zum besseren Verständnis der Ergebnispräsentation wird erläutert, mit welcher Struktur der Datensatz ausgewertet wurde.

Zuerst erfolgt die Vorstellung des Gesamtkollektivs, anschließend die Vorstellung der Untersuchungsgruppen. Die Analyse der Daten erfolgte geordnet nach den Vorsorgeuntersuchungen. Die Daten der folgenden Vorsorgeuntersuchungen wurden ausgewertet: U1, U6, U7, U8 und U9. Die Untersuchungszeitpunkte U2 bis U6 wurden nicht ausgewertet, da die zeitlichen Abstände der Untersuchungen zu gering sind.

Zunächst erfolgte eine Homogenitätsanalyse der einzelnen Gruppen (IVF, ICSI, SGA, Non-SGA) zum Zeitpunkt der jeweiligen Vorsorgeuntersuchungen. Hierbei wurde analysiert, ob die Gruppen in ihrer Zusammensetzung vergleichbar sind. Das Ergebnis dieser Analyse erfolgte zu Beginn der Ergebnispräsentation. Die Gruppen wurden auf Homogenität bezüglich der Geschlechtsverteilung, der target height und dem Anteil der SGA- und Non-SGA-Geborenen in der IVF-Gruppe und ICSI-Gruppe untersucht. Alle drei Variablen nahmen Einfluss auf den individuellen Wachstumsverlauf. Gruppenbedingte Inhomogenitäten zu den verschiedenen Auswertungszeitpunkten könnten als Confounder Einfluss auf die Auswertung der Daten nehmen und mussten daher, falls vorhanden, berücksichtigt werden. Die Homogenitätsanalyse der target height-Berechnung erfolgte, um einen genetisch determinierten Bias bezüglich der Wachstumsverläufe erkennen zu können.

Anschließend wurden die Gruppen (IVF, ICSI, SGA, Non-SGA, sowie IVF-SGA, ICSI-SGA, IVF-Non-SGA, ICSI-Non-SGA) bezüglich der in dem Kapitel Methodik vorgestellten Parameter (SDS-weight, SDS-height, Differenz SDS-height/SDS-target height, Wachstums seit Geburt, Wachstum seit der letzten Vorsorgeuntersuchung = aktuelles Wachstum) der Nachsorgeuntersuchungen ausgewertet. Für eine übersichtliche Analyse der Ergebnisse sind die zahlreichen Untersuchungsvariablen in zwei Hauptgruppen, in Statische Parameter und Dynamische Parameter, eingeteilt worden. Den Statischen Parametern wurden der jeweils aktuell errechnete SDS der Körpergröße (SDS-height), die Differenz aus dieser SDS-height und der SDS-target height (Differenz SDS-height/SDS-target height), der jeweils aktuelle Gewichts-SDS (SDS-weight) zugeordnet. Die Berechnung sowie Erläuterungen zu den aufgeführten Parametern können dem Kapitel „Material und Methodik“ unter 2.5 entnommen werden; die für die statistische Auswertung der Parameter angewandten Testverfahren sind unter 2.7. aufgeführt.



Folgende Parameter wurden den Dynamischen zugeordnet: das aktuelle Wachstum und das Wachstum seit der Geburt. Die Berechnung sowie Erläuterungen zu diesen Parameter können dem Kapitel „Material und Methodik“ unter 2.5 entnommen werden.

### 3.2 Das Untersuchungskollektiv

Das ursprüngliche IVF-Kollektiv umfasste  $n = 372$  Kinder (100%). Diese Zahl repräsentiert die Anzahl der Lebendgeburten nach einer durch In-vitro-Fertilisation erzeugten Schwangerschaft aus den Jahren 1991 bis 2000, die anhand der Datenbanken der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck und des Instituts für Reproduktionsmedizin Universitätsklinikums Münster mit kompletten Adressen identifiziert werden konnten.

Nach Rücklauf der Fragebögen verringerte sich die Anzahl auf  $n = 266$  Kinder (71,5%), da die Familien von 106 Kindern (28,5%) nicht geantwortet hatten.

Nach Durchsicht der beiden Gruppen bezüglich der Ausschlusskriterien zu den Untersuchungszeitpunkten U1-U9 umfasste das bereinigte IVF-Kollektiv, welches gleichzeitig das endgültige für die Auswertung darstellt,  $n = 243$  Kinder (65,2%). 23 Kinder (6,1%) mussten von der Studie ausgeschlossen werden.

Folgende Gründe führten zum Ausschluss der Kinder: Keine Angabe der Schwangerschaftswoche ( $n = 1$ ), keine Angabe des Geschlechts ( $n = 9$ ), keine Angabe von Schwangerschaftswoche und Geschlecht ( $n = 1$ ), mangelhafter Datensatz ( $n = 11$ ), Totgeburt ( $n = 1$ ). Die genaue Zusammensetzung der endgültigen IVF-Gruppe kann der folgenden Tabelle entnommen werden:

**Tabelle 4**

#### IVF ( $n = 243$ )

Einlinge	Mehrlinge	davon: Zwillinge	davon: Drillinge
$n = 153$ (63%)	$n = 90$ (37%)	$n = 69$ (28,4%)	$n = 21$ (8,6%)
davon:	davon:	davon:	davon:
$m = 86$ (56,2%)	$m = 45$ (50%)	$m = 39$ (56,5%)	$m = 6$ (28,6%)
$w = 67$ (43,8%)	$w = 45$ (50%)	$w = 30$ (43,5%)	$w = 15$ (71,4%)

n: Fallzahl; m: männlich; w: weiblich

Die Vergleichsgruppe bestand ursprünglich aus  $n = 632$  Kindern (100%). Dies ist die Gesamtzahl der Lebendgeburten aus Schwangerschaften nach einer intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) aus den Jahren 1996 bis 2000, die auf gleichem Wege wie die Kinder nach IVF identifiziert werden konnten. Die Fragebögen wurden in der ICSI-Gruppe von Eltern von  $n = 369$  Kindern (58,4%) beantwortet. Nach Durchsicht der Daten gemäß der von uns aufgestellten Kriterien wurden weitere 5 Kinder (0,8%) aus folgenden

Gründen ausgeschlossen: Keine Angabe der Schwangerschaftswoche (n = 2), keine Angabe des Geschlechts (n = 1), keine Angabe der Schwangerschaftswoche und des Geschlechts (n = 1), Totgeburt (n = 1). Die endgültige für die Untersuchung als Vergleichsgruppe herangezogene ICSI-Gruppe besteht somit aus n = 364 Kindern (57,6%) der ursprünglich identifizierten Kinder. Die genaue Zusammensetzung dieser Gruppe kann der folgenden Tabelle entnommen werden:

**Tabelle 5**

**ICSI (n = 364)**

<b>Einlinge</b>	<b>Mehrlinge</b>	<b>davon: Zwillinge</b>	<b>davon: Drillinge</b>
n = 236 (64,8%)	n = 128 (35,2%)	n = 101 (27,7%)	n = 27 (7,4%)
davon:	davon:	davon:	davon:
m = 126 (53,4%)	m = 73 (57%)	m = 57 (56,4%)	m = 16 (59,3%)
w = 110 (46,6%)	w = 55 (43%)	w = 44 (43,6%)	w = 11 (40,7%)

n: Fallzahl; m: männlich; w: weiblich

Aufgrund der Beschränkung auf zwei Universitätszentren ist die Untersuchungsstichprobe formal nicht repräsentativ für das deutsche Gesamtkollektiv. Dennoch erwarten wir aufgrund der hohen n-Zahl ein Ergebnis, das die Situation deutscher Kinder nach einer IVF und ICSI widerspiegelt. Durch die Hinzuziehung eines regional entfernten zweiten Zentrums konnte zumindest ein Bias durch lokale Selektion vermieden werden.

Die Herkunft der Kinder stellt sich in der Tabelle 6 folgendermaßen dar:

**Tabelle 6**

**Herkunft der Kinder**

	<b>Münster</b>	<b>Lübeck</b>
<b>IVF (n = 243)</b>		
<b>Einlinge n = 153</b>	n = 105 (68,6%) m = 58 (55,2%) w = 47 (44,8)	n = 48 (31,4%) m = 28 (58,3%) w = 20 (41,7%)
<b>Mehrlinge n = 90</b>	n = 72 (80%) m = 35 (48,6%) w = 37 (51,4%)	n = 18 (20%) m = 10 (55,6%) w = 8 (44,4%)
<b>ICSI (n = 364)</b>		
<b>Einlinge n = 236</b>	n = 113 (47,9%) m = 62 (54,9%) w = 51 (45,1%)	n = 123 (52,1%) m = 64 (52,0%) w = 59 (48,0%)
<b>Mehrlinge n = 128</b>	n = 48 (37,5%) m = 31 (64,6%) w = 17 (35,4%)	n = 80 (62,5%) m = 42 (52,5%) w = 38 (47,5%)

n: Fallzahl; m: männlich; w: weiblich

In beiden Gruppen befinden sich insgesamt n = 128 Kinder (21,1%) bei Geburt unterhalb der 10. gestationsalter- und geschlechtsspezifischen Perzentile für Körperlänge und/oder Körpergewicht. Sie sind damit bei der Geburt definitionsgemäß „small for gestational age“. Die Verteilung der SGA-geborenen Kinder stellt sich in den einzelnen Gruppen wie folgt dar:

**Tabelle 7**

**SGA-Anteil in den Gruppen IVF und ICSI**

	<b>Einlinge</b>	<b>Mehrlinge</b>
<b>IVF gesamt</b>	153	90
<b>IVF-SGA</b>	n = 17 (11,1%) m = 8 w = 9	n = 31 (34,4%) m = 18 w = 13
<b>ICSI gesamt</b>	236	128
<b>ICSI-SGA</b>	n = 45 (19,1%) m = 25 w = 20	n = 35 (27,3%) m = 25 w = 10
<b>Signifikanz p</b>	p = 0,000 (Einlinge)	p = 0,000 (Mehrlinge)

n: Fallzahl; m: männlich; w: weiblich

Sehr auffällig ist der hochsignifikante Unterschied zwischen den Einlingen der IVF-Gruppe und der ICSI-Gruppe und ebenso der hochsignifikante Unterschied zwischen den Mehrlingen der Gruppe. Diese Unterschiede kommen nach unserer Einschätzung durch die niedrige Fallzahl in den einzelnen Gruppen zustande und beschreiben keinen spezifischen Unterschied zwischen den Einlingen der IVF-Gruppe und ICSI-Gruppe oder den Mehrlingen der beiden Gruppen. In der Literatur finden sich keine Studien, die eine ähnliche Beobachtung gemacht haben. Um so mehr gehen wir von einem rein statistischen Phänomen aus.

### **3.3 Homogenitätsanalysen der Untersuchungsstichproben (Zeitpunkte U1-U9)**

#### **3.3.1 Geschlechtsverteilung in den Gruppen**

Die Geschlechtsverteilung zwischen der IVF- und ICSI -Gruppe sowie der SGA- und Non-SGA-Gruppe unterscheiden sich zum Zeitpunkt der U1 nicht (siehe Anhang, Tabelle 8). Zum Zeitpunkt der U1 entspricht die Untersuchungsgruppe dem Gesamtkollektiv. Nach der U1 ist eine weitere Unterteilung der verschiedenen Gruppen in Einlinge und Mehrlinge nicht mehr vorgenommen worden, da davon ausgegangen wird, dass nach der Geburt die Kinder weitestgehend unabhängig voneinander wachsen und eine separate Auswertung keinen Sinn ergeben würde. Zu den Zeitpunkten der U6, U7 und U8 besteht eine

Normalverteilung. Zum Zeitpunkt der U9 setzt sich das Gesamtkollektiv aus 55 Kindern zusammen, die IVF-Patientengruppe umfasst  $n = 52$  Kinder, die ICSI-Patientengruppe  $n = 3$  Kinder. Aufgrund der allein durch die unterschiedliche Fallzahl deutlich erkennbaren Inhomogenität der beiden Gruppen wird auf eine Homogenitätsanalyse verzichtet, Signifikanzen werden nicht errechnet.

### **3.3.2 Anteil SGA- und Non-SGA-Geborenen in den Gruppen**

Sowohl in der IVF- als auch in der ICSI-Gruppe ist zum Zeitpunkt der U1, wie zu erwarten, bei den Mehrlingen der Anteil der SGA-geborenen Kinder gegenüber den Einlingen stark erhöht (IVF:  $p = 0,000$ ; ICSI:  $p = 0,000$ ). Auch zwischen den Gruppen zeigt der Vergleich der Einlinge mit den Mehrlingen dieses Ergebnis (jeweils  $p = 0,000$ ). Somit besteht bei den Mehrlingen – wie in der Literaturdiskussion beschrieben – ein deutlich erhöhtes Risiko, als SGA geboren zu werden. Die niedrige Rate an SGA-geborenen Kindern bei den IVF-Einlingen liegt, wie bereits erläutert, in der niedrigen Patientenanzahl begründet. Die Daten können der Tabelle 7 entnommen werden.

Zu den Untersuchungszeitpunkten der U6-U9 unterscheiden sich die jeweiligen IVF- und ICSI-Gruppen bezüglich ihres Anteils an SGA-geborenen Kindern nicht. Die Verteilung der SGA/Non-SGA-Geborenen zu den jeweiligen Zeitpunkten kann der Tabelle 9 im Anhang entnommen werden

### **3.3.3 Target-Height**

Zu allen Untersuchungszeitpunkten (U1-U8) zeigt der Vergleich der target height Mittelwerte zwischen der IVF-Gruppe und der ICSI-Gruppe und zwischen der SGA- und Non-SGA-Gruppe keine signifikanten Unterschiede. Die Mittelwerte der Parameter der jeweiligen Gruppe können der Tabelle 10 im Anhang entnommen werden.

## **3.4 Untersuchungsstichprobe zum Zeitpunkt der U1**

### **3.4.1 Statische Parameter**

#### **3.4.1.1 Vergleich der IVF- und ICSI-Gruppe**

Wie zu erwarten sind die Einlinge beider Geschlechter größer (SDS-height, SDS-weight) und auch schwerer als die Mehrlinge. Sämtliche Signifikanzen dieser Analysen betragen  $p = 0,000$ . Beim Vergleich der IVF- und ICSI-Mehrlinge zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Interessanterweise sind beim Vergleich der SDS-height-Mittelwerte und SDS-weight-Mittelwerte, die IVF-Einlinge signifikant größer und schwerer als die ICSI-Einlinge ( $p = 0,019$ ;  $p = 0,003$ ). In der Literaturdiskussion bestehen diese Unterschiede

zwischen den Einlingen beider Gruppen nicht. Auf mögliche Gründe wird in der Diskussion der Ergebnisse eingegangen.

Beim Vergleich der Differenz der SDS-height/SDS-target height Mittelwerte innerhalb der IVF-Gruppe unterscheiden sich die IVF-Einlinge und die IVF-Mehrlinge signifikant ( $p = 0,02$ ). IVF-Einlinge liegen weniger weit von ihrer target height-Perzentile entfernt als IVF-Mehrlinge. Innerhalb der ICSI-Gruppe besteht diese Signifikanz nicht. Beide Gruppen liegen mit nur geringem Unterschied im leicht Negativen und unterscheiden sich daher nicht.

Anders als bereits beim Vergleich SDS-height beschrieben, unterscheiden sich die Einlinge der IVF-Gruppe von den Einlingen der ICSI-Gruppe bei der Differenz des SDS-height/SDS-target height-Mittelwerts nicht. Auch bei den Mehrlingen der beiden Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied.

#### **3.4.1.2 Vergleich der SGA- und Non-SGA-Gruppe**

SGA-geborene Kinder sind zum Zeitpunkt der Geburt allein schon aufgrund der Aufnahmekriterien in diese Gruppe hochsignifikant kleiner und leichter als Non-SGA-Geborene (SDS-height- und SDS-weight-Mittelwerte jeweils  $p = 0,000$ ). Zudem sind sie weiter von ihrer target height-Perzentile entfernt als Non-SGA-Geborene ( $p = 0,000$ ).

Auch die weitere Unterteilung der SGA- und Non-SGA-Geborenen nach dem jeweiligen Reproduktionsverfahren bestätigt die bereits beschriebenen Ergebnisse. Sowohl in der IVF- als auch in der ICSI-Gruppe sind SGA-Geborene hoch signifikant leichter, kleiner und weiter von ihrer target height-Perzentile entfernt als die Non-SGA-Geborenen (jeweils  $p = 0,000$ ).

Der Vergleich der SDS-height, SDS-target height und SDS-weight Mittelwerte der IVF-SGA- und ICSI-SGA-Gruppe zeigt keine signifikanten Unterschiede.

Unterschiede aufgrund der Zugehörigkeit zu einem der beiden Reproduktionsverfahren bestehen für SGA-Geborene nicht.

Die Mittelwerte der SDS-Berechnungen der jeweiligen Gruppen können der Tabelle 11 entnommen werden:

**Tabelle 11****Mittelwerte SDS-height, Differenz SDS-height/SDS-target height, SDS-weight U1**

Gruppe	n-Zahl	SDS-height	n-Zahl	Differenz SDS-height/ SDS-target height	n-Zahl	SDS-weight
IVF-Einling	153	0,06 ± 0,91	84	-0,18 ± 1,17	153	0,08 ± 1,07
IVF-Mehrling	90	-0,61 ± 0,77	31	-1,05 ± 1,34	90	-0,80 ± 0,77
ICSI-Einling	236	-0,19 ± 0,84	153	-0,58 ± 1,04	236	-0,25 ± 0,89
ICSI-Mehrling	128	-0,45 ± 0,87	60	-0,94 ± 1,25	128	-0,76 ± 0,76
SGA	128	-1,25 ± 0,76	72	-1,51 ± 1,02	128	-1,53 ± 0,51
Non-SGA	479	0,03 ± 0,72	256	-0,32 ± 1,08	479	-0,03 ± 0,78
SGA-IVF	48	-1,35 ± 0,64	23	-1,57 ± 1,14	48	-1,65 ± 0,45
IVF-Non-SGA	195	0,11 ± 0,73	92	-0,13 ± 1,14	195	0,10 ± 0,85
SGA-ICSI	80	-1,19 ± 0,81	49	-1,49 ± 0,99	80	-1,47 ± 0,52
ICSI-Non-SGA	284	-0,02 ± 0,70	164	-0,44 ± 1,02	284	-0,13 ± 0,73

Legende: n-Zahl = Fallzahl der Gruppe

Die unterschiedlichen Gruppenstärken bei einzelnen Variablen erklären sich aus dem Umstand, dass für die Berechnung der Differenz SDS-height/SDS-target height nicht bei allen Patienten die erforderlichen Elterngrößen ermittelt werden konnten.

### 3.4.2 Dynamische Parameter

Dynamische Parameter können zum Zeitpunkt der Geburt nicht errechnet werden.

## 3.5 Untersuchungsstichprobe zum Zeitpunkt der U6

### 3.5.1 Statische Parameter:

#### 3.5.1.1 Vergleich der IVF- und ICSI-Gruppe

Zum Zeitpunkt der U6 zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der IVF- und ICSI-Gruppe für sämtliche in der Tabelle 12 ersichtlichen Parameter.

#### 3.5.1.2 Vergleich der SGA- und Non-SGA-Gruppe

Der Vergleich der SDS-height-Mittelwerte zeigt, dass die ehemals SGA-Geborenen immer noch signifikant kleiner als die ehemals Non-SGA-Geborenen sind ( $p = 0,048$ ). Allerdings liegen die errechneten SDS-height-Mittelwerte beider Gruppen im Bereich der Norm. Der signifikante Unterschied kommt höchstwahrscheinlich dadurch zustande, dass sich die eine Gruppe im hochnormalen und die andere Gruppe im niedrig normalen Bereich der Körperlänge abbildet. Werden ehemals SGA- und Non-SGA-Geborene nach dem Reproduktionsverfahren unterteilt, ist dieses Ergebnis nicht mehr reproduzierbar. Auch zwischen den SGA-Geborenen bestehen keine Unterschiede.

Wie beim Vergleich der SDS-height-Mittelwerte sind die ehemals SGA-Geborenen beim Vergleich der Differenz der SDS-height/SDS-target height-Mittelwerte signifikant weiter von ihrer target height-Perzentile entfernt als die ehemals Non-SGA-Geborenen ( $p = 0,005$ ).

Nach Unterteilung der ehemals SGA-Geborenen nach Reproduktionsverfahren ist einzig die ICSI-Non-SGA-Gruppe gegenüber der ICSI-SGA-Gruppe signifikant größer ( $p = 0,021$ ). Beide Mittelwerte der Differenz SDS-height/SDS-target height liegen allerdings im positiven Bereich. Beide Gruppen liegen somit mit ihrer aktuellen Körpergröße über der genetisch möglichen. Zwischen den SGA-Geborenen bestehen keine Unterschiede.

Bei dem SDS des Körpergewichts zeigt sich, dass auch nach einem Jahr die ehemals SGA-Geborenen hoch signifikant leichter sind als die Non-SGA-Geborenen ( $p = 0,005$ ). Die Berücksichtigung des Reproduktionsverfahrens zeigt, dass ICSI-SGA-Geborene leichter sind als ICSI-Non-SGA-Geborene ( $p = 0,021$ ). Bei der IVF kann dieser Gewichtsunterschied nach einem Jahr nicht festgestellt werden. Wie auch in den vorangegangenen Analysen sind die Werte der einzelnen Gruppen nicht pathologisch. Die signifikanten Unterschiede kommen höchstwahrscheinlich dadurch zustande, dass sich die eine Gruppe im hochnormalen und die andere Gruppe im niedrig normalen Bereich der Körperhöhe abbildet. Zwischen den SGA-Geborenen bestehen keine Unterschiede.

Die Mittelwerte der aufgeführten Gruppen können der Tabelle 12 entnommen werden.

**Tabelle 12**

**Mittelwerte SDS-height, Differenz SDS-height/SDS-target-height, SDS-weight U6**

Gruppe	n-Zahl	SDS-height	n-Zahl	Differenz SDS-height/ SDS-target height	n-Zahl	SDS-weight
IVF	107	0,31 ± 1,42	99	0,05 ± 1,40	107	0,17 ± 1,18
ICSI	202	0,50 ± 1,31	198	0,15 ± 1,36	202	0,06 ± 1,16
SGA	71	0,24 ± 1,26	67	-0,06 ± 1,15	71	-0,18 ± 0,90
Non-SGA	238	0,50 ± 1,37	230	0,16 ± 1,43	238	0,19 ± 1,23
IVF-SGA	22	0,14 ± 1,16	20	-0,24 ± 1,07	22	-0,10 ± 0,93
IVF-Non-SGA	85	0,34 ± 1,48	79	-0,13 ± 1,47	85	0,26 ± 1,23
ICSI-SGA	49	0,29 ± 1,29	47	0,07 ± 1,19	49	-0,24 ± 0,90
ICSI-Non-SGA	153	0,57 ± 1,33	151	0,19 ± 1,41	153	0,16 ± 1,22

Legende: n-Zahl = Fallzahl der Gruppe

### **3.5.2 Dynamische Parameter**

#### **3.5.2.1 Vergleich der IVF- und ICSI-Gruppe**

Bezüglich des Langzeitwachstums sind zwischen beiden Reproduktionsgruppen keine Unterschiede erkennbar.

Die Analyse der Wachstumsdaten der IVF- und ICSI-Gruppe von der U5 zur U6 zeigt dagegen einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,05$ ). Die IVF-Gruppe ist im Durchschnitt signifikant weniger gewachsen als die ICSI-Gruppe. Der zeitliche Abstand zwischen beiden U-Untersuchungen ist mit 3 Monaten zu kurz, um aus diesem Ergebnis eine relevante Aussage abzuleiten. Die Mittelwerte können der Tabelle 13 entnommen werden.

#### **3.5.2.2 Vergleich der SGA- und Non-SGA-Gruppe**

Die Gruppe der SGA-Geborenen zeigt ein gutes „Aufholwachstum“. Das Langzeitwachstum ist in dieser Gruppe hochsignifikant stärker als in der Non-SGA-Gruppe ( $p = 0,000$ ). Auch in der IVF-SGA- und ICSI-SGA-Gruppe kann dieses Aufholwachstum nachgewiesen werden. In beiden SGA-Gruppen ist gegenüber den jeweiligen Non-SGA-Gruppen ein hochsignifikant stärkerer Wachstumsverlauf vorhanden ( $p = 0,003$ ;  $p = 0,000$ ). Zwischen den SGA-Geborenen bestehen keine Unterschiede.

Ebenso zeigt die SGA-Gruppe beim Kurzzeitwachstum von der U5 zur U6 gegenüber der Non-SGA-Gruppe ein signifikant stärkeres Wachstum ( $p = 0,047$ ).

Bei einer weiteren Unterteilung nach dem Reproduktionsverfahren zeigt lediglich die ICSI-SGA-Gruppe gegenüber der ICSI-Non-SGA-Gruppe ein signifikant stärkeres Wachstum ( $p = 0,026$ ). Bei der IVF-Gruppe besteht dieser Unterschied nicht. Der Vergleich der SGA-Geborenen nach Unterteilung nach dem Reproduktionsverfahren zeigt, dass die SGA-Geborenen nach einer ICSI von der U5 zur U6 signifikant stärker ( $p = 0,047$ ) wachsen als die SGA-Geborenen nach einer IVF. Eine Erklärung hierfür könnte die geringe Gruppengröße sein. Eine aus der Literatur ersichtliche Erklärung gibt es nicht.

Die Mittelwerte der aufgeführten Gruppen sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.



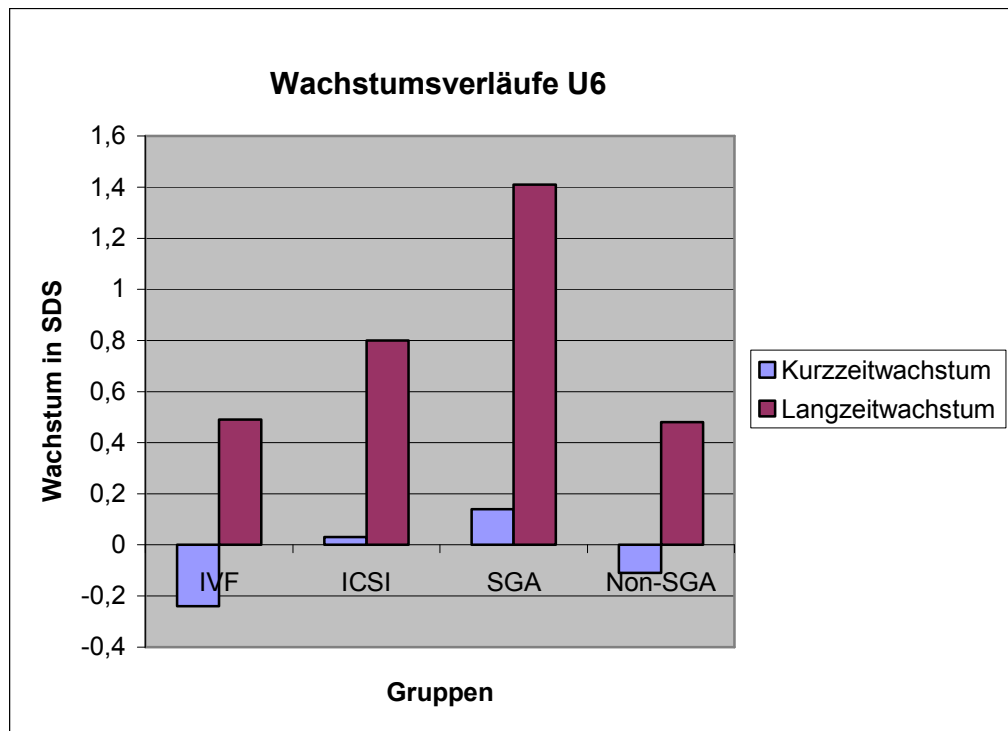
Tabelle 13

**Kurzzeitwachstum, Langzeitwachstum U6**

Gruppe	n-Zahl	Kurzzeitwachstum U5-U6 in SDS	n-Zahl	Langzeitwachstum U1-U6 in SDS
IVF	107	-0,24 ± 1,05	107	0,49 ± 1,52
ICSI	201	0,03 ± 1,00	202	0,80 ± 1,40
SGA	71	0,14 ± 0,91	71	1,41 ± 1,33
Non-SGA	237	-0,11 ± 1,05	238	0,48 ± 1,41
IVF-SGA	22	-0,28 ± 0,87	22	1,33 ± 1,26
IVF-Non-SGA	85	-0,23 ± 1,09	85	0,26 ± 1,51
ICSI-SGA	49	0,33 ± 0,86	49	1,43 ± 1,37
ICSI-Non-SGA	152	-0,07 ± 1,02	153	0,59 ± 1,34

Legende: n-Zahl = Fallzahl der Gruppe

Grafik I



### 3.6 Untersuchungsstichprobe zum Zeitpunkt der U7

#### 3.6.1 Statische Parameter

##### 3.6.1.1 Vergleich der IVF- und ICSI-Gruppe

Signifikante Unterschiede zwischen der IVF-Gruppe und der ICSI-Gruppe bestehen beim Vergleich der statischen Parameter nicht (Tabelle 14).

### 3.6.1.2 Vergleich der SGA- und Non-SGA-Gruppe

Auch hier kann zwischen der SGA- und Non-SGA-Gruppe sowie zwischen den SGA-Geborenen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Tabelle 14

SDS-height, Differenz SDS-height/SDS-target-height, SDS-weight U7

Gruppe	n-Zahl	SDS-height	n-Zahl	Differenz SDS-height/SDS-target height	n-Zahl	SDS-weight
IVF	83	-0,02 ± 1,36	77	-0,22 ± 1,41	84	-0,06 ± 1,00
ICSI	110	0,02 ± 1,15	106	-0,35 ± 1,15	110	-0,19 ± 1,00
SGA	46	-0,28 ± 1,08	43	-0,55 ± 1,04	46	-0,38 ± 0,76
Non-SGA	147	0,07 ± 1,27	140	-0,22 ± 1,33	148	-0,07 ± 1,06
IVF-SGA	18	-0,54 ± 1,18	17	-0,82 ± 1,21	18	-0,24 ± 0,67
IVF-Non-SGA	65	0,11 ± 1,40	66	-0,05 ± 1,42	66	-0,08 ± 1,09
ICSI-SGA	28	-0,12 ± 1,00	26	-0,38 ± 0,88	28	-0,45 ± 0,83
ICSI-Non-SGA	82	0,06 ± 1,18	80	0,33 ± 1,22	82	-0,10 ± 1,04

Legende: n-Zahl = Fallzahl der Gruppe

### 3.6.2 Dynamische Parameter

#### 3.6.2.1 Vergleich der IVF- und ICSI-Gruppe

Beide Gruppen zeigen keinen Wachstumsunterschied. Dies betrifft sowohl das Wachstum von Geburt an, als auch das aktuelle Wachstum von der U6 bis zur U7 (Tabelle 15).

#### 3.6.2.2 Vergleich der SGA- und Non-SGA-Gruppe

Für die Gruppe der SGA-Geborenen kann auch bei der U7 ein „Aufholwachstum“ dokumentiert werden. Der Wachstumsverlauf seit Geburt ist in dieser Gruppe hochsignifikant schneller als in der Non-SGA-Gruppe ( $p = 0,000$ ).

Auch in der IVF-SGA-Gruppe ( $p = 0,014$ ) und ICSI-SGA-Gruppe ( $p = 0,000$ ) kann dieses „Aufholwachstum“ gegenüber der jeweiligen Vergleichsgruppe beobachtet werden. Zwischen den SGA-Geborenen bestehen keine Unterschiede.

Von der U6 zur U7 unterscheiden sich ehemals SGA-Geborene und Non-SGA-Geborene in der Gesamtgruppe und in den nach Reproduktionsverfahren aufgeteilten Gruppen nicht. Gegenüber der U6 besteht auch zwischen den SGA-Geborenen nach Unterteilung nach dem entsprechenden Reproduktionsverfahren kein Unterschied mehr. Der Vergleich des Wachstums von Geburt an und der letzten Zeitspanne (Aktuelle Wachstum von der U6-U7) zeigt, dass die SGA-Geborenen immer noch ein „Aufholwachstum“ aufweisen, dieses aber an Geschwindigkeit abnimmt. Zudem wird hierdurch deutlich, dass das

„Aufholwachstum“ der SGA-Gruppen gegenüber den Non-SGA-Gruppen maßgeblich bis zur U6 erfolgt sein muss. Die Mittelwerte der Gruppen sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben.

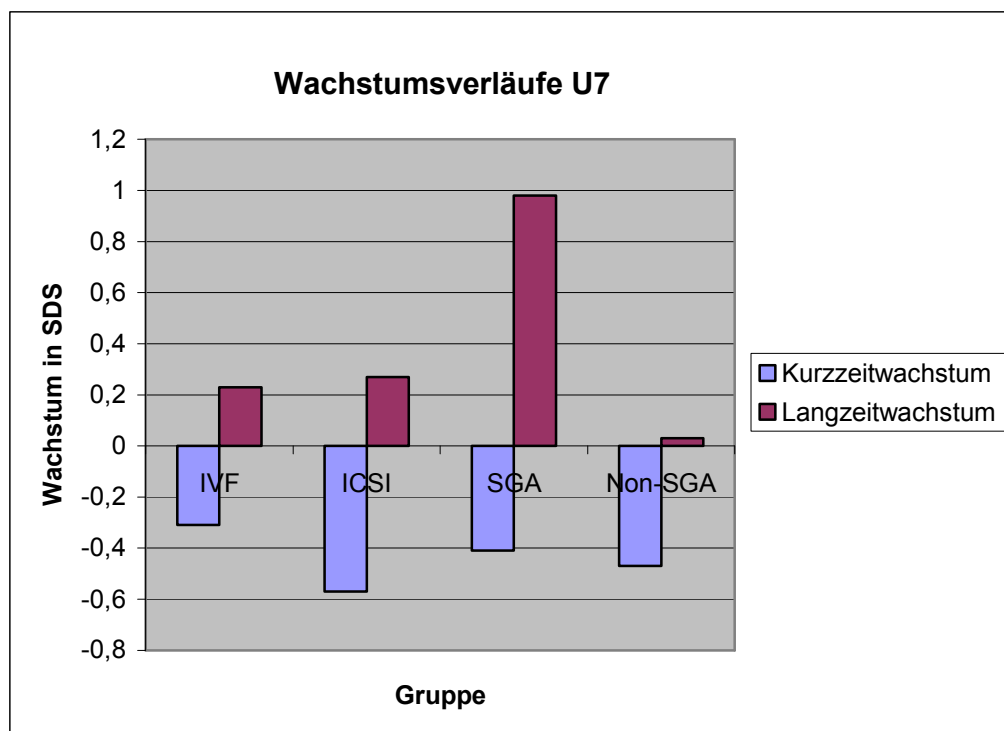
**Tabelle 15**

**Kurzzeitwachstum, Langzeitwachstum U7**

Gruppe	n-Zahl	Kurzzeitwachstum U6-U7 in SDS	n-Zahl	Langzeitwachstum U1-U7 in SDS
IVF	83	-0,31 ± 0,79	83	0,23 ± 1,36
ICSI	110	-0,57 ± 1,10	110	0,27 ± 1,29
SGA	46	-0,41 ± 1,11	46	0,98 ± 1,13
Non-SGA	147	-0,47 ± 0,96	147	0,03 ± 1,29
IVF-SGA	18	-0,25 ± 0,83	18	0,85 ± 1,24
IVF-Non-SGA	65	-0,32 ± 0,78	65	0,04 ± 1,35
ICSI-SGA	28	-0,51 ± 1,26	28	1,07 ± 1,08
ICSI-Non-SGA	82	-0,59 ± 1,07	82	0,01 ± 1,28

Legende: n-Zahl = Fallzahl der Gruppe

**Grafik II**



### 3.7 Untersuchungsstichprobe zum Zeitpunkt der U8

#### 3.7.1 Statische Parameter:

##### 3.7.1.1 Vergleich der IVF- und ICSI-Gruppe

Der Vergleich der statischen Parameter zeigt keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 16).

##### 3.7.1.2 Vergleich der SGA- und Non-SGA-Gruppe

Ehemals SGA-Geborene und Non-SGA-Geborene unterscheiden sich nicht. Auch zwischen den SGA-Geborenen bestehen nach Unterteilung bezüglich des Reproduktionsverfahrens keine Unterschiede (Tabelle 16).

**Tabelle 16**

**Mittelwerte SDS-height, Differenz SDS-height/SDS-target-height, SDS-weight U8**

Gruppe	n-Zahl	SDS-height	n-Zahl	Differenz SDS-height/ SDS-target height	n-Zahl	SDS-weight
IVF	61	0,23 ± 1,00	55	0,01 ± 1,09	61	0,02 ± 0,84
ICSI	36	0,30 ± 1,23	35	0,11 ± 1,23	36	0,05 ± 1,60
SGA	20	0,37 ± 1,16	19	0,13 ± 1,02	20	-0,05 ± 0,93
Non-SGA	77	0,23 ± 1,09	71	-0,08 ± 1,18	77	0,07 ± 1,24
SGA-IVF	10	0,45 ± 1,19	9	0,19 ± 1,09	10	0,07 ± 0,47
Non-SGA-IVF	51	0,19 ± 0,97	46	-0,02 ± 1,11	51	0,01 ± 0,90
SGA-ICSI	10	0,28 ± 1,19	10	0,07 ± 1,03	10	0,18 ± 1,24
Non-SGA-ICSI	26	0,31 ± 1,32	25	-0,17 ± 1,31	26	0,16 ± 1,73

Legende: n-Zahl = Fallzahl der Gruppe

#### 3.7.2 Dynamische Parameter

##### 3.7.2.1 Vergleich der IVF- und ICSI-Gruppe

Die Mittelwerte des Langzeit- und Kurzzeitwachstums der IVF- und ICSI-Gruppe weichen nicht signifikant voneinander ab (Tabelle 17).

##### 3.7.2.2 Vergleich der SGA- und Non-SGA-Gruppe

Wie bei den voran gegangenen Vorsorgeuntersuchungen kann für die SGA-Gruppe ein „Aufholwachstum“ dokumentiert werden. Gegenüber der Non-SGA-Gruppe ist die Wachstumsgeschwindigkeit von Geburt an hoch signifikant stärker (Langzeitwachstum  $p = 0,000$ ).

Nach Unterteilung der SGA-Gruppe nach dem Geburtsverfahren kann für das Langzeitwachstum für die IVF-SGA-Gruppe gegenüber der IVF-Non-SGA-Gruppe ein

hochsignifikantes stärkeres ( $p = 0,000$ ) und für die ICSI-SGA-Gruppe gegenüber der ICSI-Non-SGA-Gruppe ein signifikantes stärkeres Wachstum festgestellt werden ( $p = 0,041$ ).

Wie bei der U7 unterscheiden sich beim Kurzzeitwachstum (Wachstum von der U7 zur U8) ehemals SGA-Geborene und Non-SGA-Geborene in der Gesamtgruppe und in den nach Reproduktionsverfahren aufgeteilten Gruppen nicht. Zwischen den SGA-Geborenen bestehen weder für das Langzeitwachstum noch für das Kurzzeitwachstum Unterschiede. Die Mittelwerte der Gruppen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt (Tabelle 17).

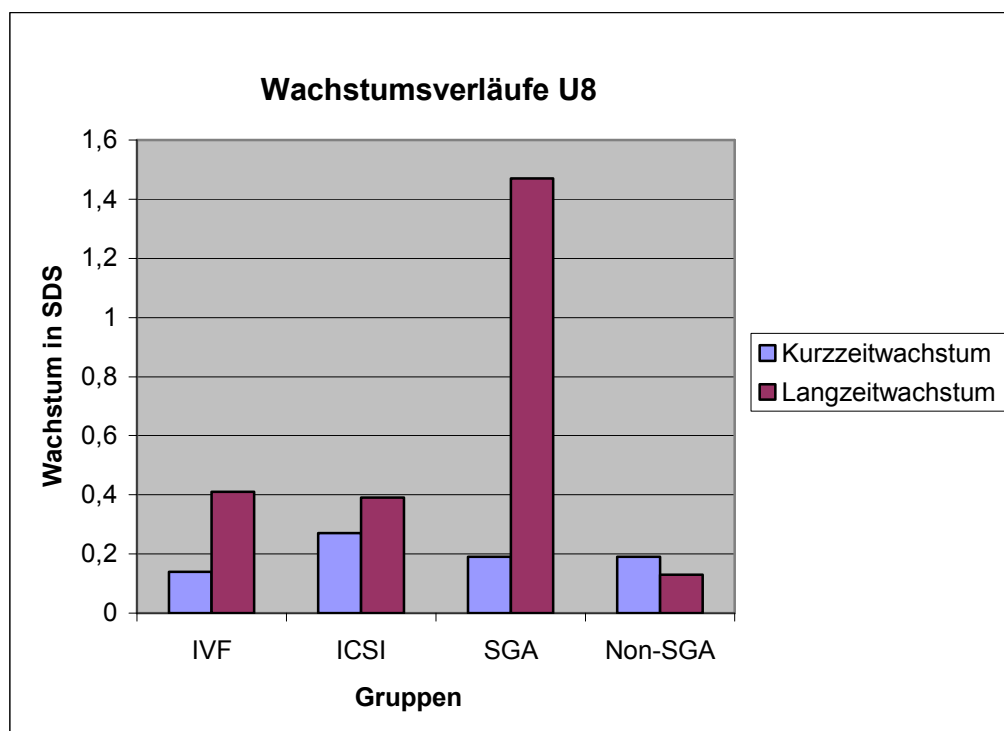
**Tabelle 17**

**Kurzzeitwachstum, Langzeitwachstum U8**

Gruppe	n-Zahl	Kurzzeitwachstum U7-U8 in SDS	n-Zahl	Langzeitwachstum U1-U8 in SDS
IVF	61	0,14 ± 0,66	61	0,41 ± 1,15
ICSI	35	0,27 ± 0,79	36	0,39 ± 1,39
SGA	20	0,19 ± 0,70	20	1,47 ± 1,24
Non-SGA	75	0,19 ± 0,72	77	0,13 ± 1,11
IVF-SGA	10	0,34 ± 0,65	10	1,82 ± 1,31
IVF-Non-SGA	50	0,08 ± 0,66	51	0,13 ± 0,91
ICSI-SGA	10	0,01 ± 0,73	10	1,09 ± 1,11
ICSI-Non-SGA	25	0,39 ± 0,80	26	0,12 ± 1,43

Legende: n-Zahl = Fallzahl der Gruppe

**Grafik III**



### 3.8 Untersuchungsstichprobe zum Zeitpunkt der U9

#### 3.8.1 Statische Parameter

##### 3.8.1.1 Gruppe IVF und ICSI

Die statischen Parameter der IVF- und ICSI-Gruppe sind in der Tabelle 18 wiedergegeben. Signifikanzen werden wie bereits erläutert aufgrund der niedrigen Patientenzahlen nicht berechnet.

Bei Durchsicht der Mittelwerte besteht der Anschein, dass wie bei der U8 für sämtliche Parameter der einzelnen Gruppen keine Unterschiede bestehen.

##### 3.8.1.2 Gruppe SGA und Non-SGA

Die statischen Parameter der Gruppen sind in der Tabelle 18 aufgeführt. Auch hier scheinen keine auffälligen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für die in den Tabellen wiedergegebenen Parameter zu bestehen.

**Tabelle 18**

**Mittelwerte SDS-height, Differenz SDS-height/SDS-target-height, SDS-weight U9**

Gruppe	n-Zahl	SDS-height	n-Zahl	Differenz SDS-height/SDS-target height	n-Zahl	SDS-weight
IVF	52	0,06 ± 0,99	47	-0,12 ± 0,94	52	-0,04 ± 0,88
ICSI	3	-0,22 ± 0,35	3	-0,37 ± 1,04	3	-0,45 ± 0,31
SGA	10	-0,20 ± 0,86	10	-0,49 ± 0,81	10	-0,34 ± 0,69
Non-SGA	45	0,11 ± 0,99	41	-0,03 ± 0,96	45	-0,01 ± 0,89
IVF-SGA	10	-0,20 ± 0,86	10	-0,49 ± 0,81	10	-0,34 ± 0,69
IVF-Non-SGA	42	0,14 ± 1,02	37	-0,02 ± 0,96	42	0,04 ± 0,91
ICSI-SGA	0	-	0	-	0	-
ICSI-Non-SGA	3	-0,22 ± 0,35	3	-0,37 ± 1,04	3	-0,45 ± 0,31

Legende: n-Zahl = Fallzahl der Gruppe

#### 3.8.2 Dynamische Parameter

##### 3.8.2.1 Gruppe IVF und ICSI

Die Durchschnittswerte sind der Tabelle 19 zu entnehmen. Gegenüber den vorangegangenen Analysen der jeweiligen Vorsorgeuntersuchungen ergeben sich bei Durchsicht der Mittelwerte keine neuen Erkenntnisse.

### 3.8.2.2 Gruppe SGA und Non-SGA

Die Durchschnittswerte sind der Tabelle 19 zu entnehmen. Auch hier zeigen die Mittelwerte der beiden Gruppen keine neuen Aspekte auf.

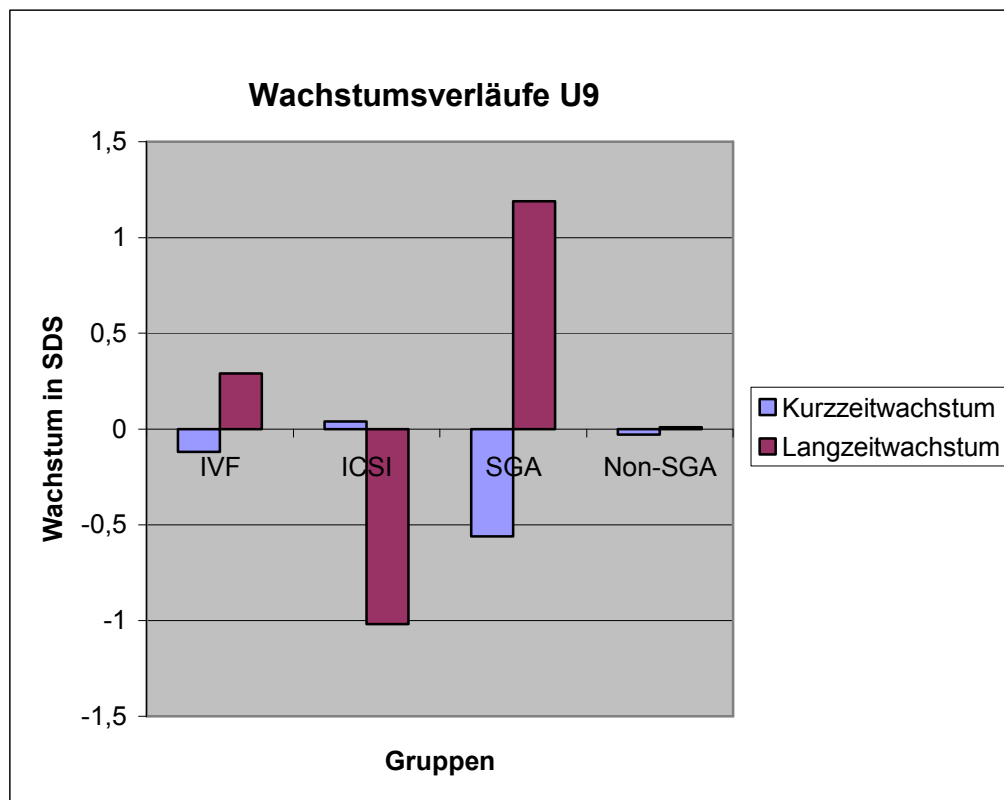
Tabelle 19

Kurzzeitwachstum, Langzeitwachstum U9

Gruppe	n-Zahl	Kurzzeitwachstum U8-U9 in SDS	n-Zahl	Langzeitwachstum U1-U9 in SDS
IVF	51	-0,12 ± 0,58	52	0,29 ± 1,03
ICSI	3	0,04 ± 0,27	3	-1,02 ± 1,70
SGA	9	-0,56 ± 1,13	10	1,19 ± 0,93
Non-SGA	45	-0,03 ± 0,32	45	0,01 ± 1,01
SGA-IVF	9	-0,56 ± 1,13	10	1,19 ± 0,93
Non-SGA-IVF	42	-0,03 ± 0,32	42	0,08 ± 0,94
SGA-ICSI	0	-	0	-
Non-SGA-ICSI	3	0,04 ± 0,27	3	-1,02 ± 1,70

Legende: n-Zahl = Fallzahl der Gruppe

Grafik IV



## 4. Diskussion

Der vorliegenden Arbeit liegen zwei Hypothesen zugrunde:

1. Der Wachstumsverlauf von Kindern, die durch eine IVF oder die durch eine ICSI gezeugt wurden, unterscheidet sich nicht untereinander und von dem natürlich gezeugter Kinder.
2. SGA-geborene Kinder aus beiden Gruppen zeigen in den ersten beiden Lebensjahren ein Aufholwachstum.

Beide Patientengruppen sind bis zur Vorsorgeuntersuchung U9 in ihrer Zusammensetzung gleich aufgebaut und können daher miteinander verglichen werden (siehe 3.2 Homogenitätsanalyse der Untersuchungsstichprobe). Die Auswertung der somatischen Daten der Kinder zum Zeitpunkt der U8 sowie der U9 lässt sich aufgrund der niedrigen Patientenfallzahl allerdings nur eingeschränkt beurteilen. Repräsentative Gruppengrößen liegen nicht mehr vor. Die Diskussion der Ergebnisse erfolgt daher primär für die ersten zwei Lebensjahre.

Diese Arbeit zeigt, dass IVF-Kinder sich in der körperlichen Entwicklung sowie beim Wachstumsverlauf nicht von Kindern unterscheiden, die durch eine ICSI gezeugt worden sind. Im Vergleich mit einer deutschen Normpopulation konnten sowohl für IVF-Kinder als auch für die ICSI-Kinder keine Abweichungen festgestellt werden. Dies entspricht für die IVF-Kinder (Bowen et al., 1998; Brandes et al., 1992, Olivennes et al., 1996; Olivennes et al., 1997; Saunders et al., 1996; Wennerholm et al., 1998) – bis auf die Studie von Koivurova et al. 2003 - sowie für die ICSI-Kinder (Bonduelle et al., 2004) der bislang veröffentlichten Studienlage. Einschränkend muss erwähnt werden, dass einige Studien allerdings methodische Schwächen aufweisen. Zu geringe Patientenzahlen weist die Untersuchung von Olivennes et al. (1997) auf (Gruppengröße teilweise  $n = 2$ ). Bowen et al. (1998) verfügen ebenfalls über eine zu geringe Fallzahl (IVF = 84 Kinder, ICSI = 89 Kinder) zudem wird nur das erste Lebensjahr analysiert. Zu demselben Ergebnis für die ersten 18 Lebensmonate kommt die Studie von Brandes et al. (1992), sowie für die ersten 45 Monate die Studie von Wennerholm et al. (1998). Die Gruppengröße in der Studie von Wennerholm et al. (1998) ist mit 31 Kindern zum Zeitpunkt des 4. Lebensjahres und mit 31 Kinder, die zwischen 12 und 30 Monaten alt sind, relativ gering. Die übrigen Studien verfügen über eine ausreichend hohe Patientenzahlen. Auffälligkeiten finden sich – bis auf die Studie von Koivurova et al., 2003 - wie bereits in der Literaturdiskussion erörtert nicht. In unserer Untersuchung übt die Assistierte Reproduktion keinen negativen Einfluss auf die auxiologische Entwicklung der Kinder aus, belegt insbesondere durch die Vergleiche des SDS-height, der Differenz SDS-height/SDS-target height, der Wachstumsspanne von



Geburt an sowie der Wachstumsspanne des aktuellen Wachstums beider Gruppen. Relevante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden nicht gefunden. Auch die Berücksichtigung des genetisch determinierten Zielendgrößenbereichs (Parameter Differenz SDS-height/SDS-target height) dokumentiert die gute körperliche Entwicklung beider Gruppen. Dieser Parameter hat sich bei der Auswertung der auxiologischen Daten besonders bewährt. Er sollte zukünftig zusätzlich zum SDS der Körpergröße verwendet werden, da ansonsten der genetische Einfluss bei der Beurteilung des Wachstums außer Acht gelassen wird und die ermittelten Körpergrößen zu unkritisch betrachtet werden. Dies soll kurz an dem folgenden Beispiel verdeutlicht werden: Die IVF-Einlinge weisen bei der U1 einen SDS-height Mittelwert von 0,06 auf. Berücksichtigt man den genetisch determinierten Zielgrößenbereich mit Hilfe des Parameters „Differenz SDS-height/SDS-target“ height, so erhält man einen Mittelwert von -0,18. Dieser Wert ist nicht pathologisch, allerdings schöpfen die Einlinge ihr Wachstumspotential zu diesem Untersuchungszeitpunkt im Durchschnitt nicht voll aus. Betrachtet man die restlichen Untersuchungsgruppen so fällt auf, dass dieser Mittelwert im Durchschnitt um -0,34 niedriger liegt, im Einzelnen fast eine halbe Standardabweichung (ICSI- Mehrlinge: -0,49), als der Mittelwert der SDS-height. Somit liegen die Kinder im Durchschnitt im unteren Bereich der Norm von ihrer jeweiligen target-height-Perzentile entfernt. Die Beurteilung der Körperlänge erfolgt hier kritischer als bei alleiniger Betrachtung der positiveren SDS-height-Werte.

Unterschiede innerhalb und zwischen der IVF- und ICSI-Gruppe bestehen zum Zeitpunkt der U1 beim Vergleich der Körperlängen und Körpergewichte (siehe SDS der jeweiligen Körpermaße), insbesondere beim Vergleich der Einlinge mit den leichteren und/oder kleineren Mehrlingen. Für die Berechnung der SDS wurden die Mittelwerte der Körpermaße der Mehrlinge mit Referenzwerten verglichen, die für Einlinge erstellt worden sind. Diese methodische Schwäche wurde in Kauf genommen, da die zusätzliche Berechnung von SDS für die Körpermaße sowie die Einordnung in Perzentilen mit spezifischen Referenzwerten für Mehrlinge vom Aufwand her in dieser Arbeit nicht zu leisten war. Dennoch sind die SDS-Mittelwerte der Körpermaße der Mehrlinge auch bei diesen Referenzwerten nicht pathologisch. Die Unterschiede zwischen Einlingen und Mehrlingen könnten an dieser methodischen Schwäche liegen zumal die erhobenen Werte nicht pathologisch sind. Auf der anderen Seite sind Mehrlinge zudem bekanntermaßen häufiger SGA geboren und leichter als Einlinge. Die Mittelwerte der Körpermaße der Gruppe liegen daher durch diesen erhöhten Anteil im unteren Bereich der Norm. Deswegen sind Mehrlinge auch signifikant weiter von ihrer target-height-Perzentile

entfernt als Einlinge. Während der weiteren körperlichen Entwicklung zeigen die somatischen Daten der IVF- und ICSI-Gruppe gegenüber der Normbevölkerung keine signifikanten Unterschiede.

Erstaunlicherweise sind zum Zeitpunkt der U1 die IVF-Einlinge beim Vergleich der SDS-height- und SDS-weight-Mittelwerte signifikant größer und schwerer als die ICSI-Einlinge. Die Körpermaße der ICSI-Einlinge liegen aber mit -0,19 für den SDS der Körperhöhe, mit -0,58 für die Differenz SDS-height/SDS-target height sowie mit -0,25 für den SDS-weight nicht im pathologischen Bereich. Die signifikanten Unterschiede kommen dadurch zustande, dass sich die ICSI-Einlinge eher im niedrig Normalen und die IVF-Einlinge im leicht positiv Normalen abbilden. Bei der U6 sind zudem diese vermeintlichen Auffälligkeiten nicht mehr nachzuweisen. Ein weiterer Grund für diesen signifikanten Unterschied könnte auch die insgesamt geringe Anzahl an Patienten in beiden Gruppen sein. Außerdem ließ die Analyse der Literatur erwarten, dass bei Bestehen von Unterschieden ICSI-Einlinge schwerer wären und nicht umgekehrt. Denn wie die folgende Literaturdiskussion zeigt war aufgrund des erhöhten Anteils an andrologischen und idiopathischen Infertilitätsgründen in der IVF-Gruppe (Doyle et al., 1992; Wang et al., 1994), mit einer erhöhten Anzahl an SGA-geborenen Kindern zu rechnen.

Doyle et al. (1992) zeigen in einer Studie über Risikofaktoren bei IVF-Schwangerschaften, dass in den Gruppen „idiopathische und andrologische Sterilität“ das relative Risiko für ein Kind um den Faktor 1,87 erhöht ist, ein niedriges Geburtsgewicht (<2500g.) bei der Geburt aufzuweisen ( $p = 0,04$ ). Wang et al. (1994) konnten zusätzlich in einer Studie zeigen, dass Frauen mit der Diagnose „idiopathische Infertilität“ zudem ein erhöhtes Risiko aufweisen, eine Frühgeburt zu erleiden sowie ein 2,5fach erhöhtes Risiko SGA- Kinder zu bekommen (siehe Definition SGA Material Methodik).

Cohen et al. (1989) analysieren in einer europäischen Studie die Indikation, die Paare zur Inanspruchnahme der IVF veranlasst hatte. Demnach ist die tubare Sterilität mit einem Anteil von 51% die Hauptindikation für die IVF, gefolgt von der andrologischen Sterilität mit einem Anteil von 18% und einer Gruppe „mixed indications“ (Anteil von 12%), die sich aus tubarer und andrologischer Infertilität zusammensetzt. Der Anteil von Patienten mit rein andrologischen Störungen innerhalb des IVF-Gesamtkollektivs beträgt in dieser Studie 18%. Addiert man zusätzlich die Gruppe „mixed indications“ mit einem Anteil von 12%, so ergibt sich ein Anteil von 30% der Patienten am Gesamtkollektiv, die eine andrologische Problematik aufweisen.

Der Grund der Infertilität scheint einen maßgeblichen Risikofaktor darzustellen und nicht das Reproduktionsverfahren. In der Auswertung der Daten dieser Arbeit konnte diese These allerdings nicht überprüft werden, da aus Gründen der Pietät in einem Fragebogen bewusst nicht nach den Gründen der Unfruchtbarkeit gefragt wurde. Weitere Auffälligkeiten während der folgenden Vorsorgeuntersuchungen fanden sich nicht. Die körperliche Entwicklung der IVF- und ICSI-Kinder verlief altersentsprechend.

Zur Überprüfung der zweiten Hypothese konnten in der IVF-Gruppe mit  $n = 243$  Kindern 48 SGA-Geborene (19,8%) und in der ICSI-Gruppe mit  $n = 364$  Kindern, 80 SGA-Geborene (22%) identifiziert werden. Der Anteil an SGA-geborenen Kindern innerhalb des Gesamtkollektivs liegt insgesamt bei 21,1% und ist wie erwartet gegenüber der Normpopulation stark erhöht. Mit Blick auf die bisher veröffentlichten Ergebnisse (Australian In- Vitro Fertilization Collaborative Group, 1988; Saunders et al., 1989; Rizk et al., 1991, MRC Working Party, 1990; Friedler et al., 1992; Rufat et al., 1994; FIVNAT, 1995, Gissler et al., 1995; Wisanto et al., 1995; Bonduelle et al., 2002) waren Unterschiede in der IVF- und ICSI Gruppe zu erwarten: Die Anzahl an SGA-geborenen Kindern in den Gruppen Einlinge sowie Mehrlinge differieren von einander. Des Weiteren erwarteten wir eine erhöhte Anzahl an SGA-Geborenen nach einer IVF gegenüber einer ICSI. Der SGA-Anteil ist bei den Einlingen innerhalb der ICSI-Gruppe mit 19,1% jedoch höher als der Anteil in der IVF-Gruppe (11,1%). Bei den Mehrlingen der IVF-Gruppe ist mit 35,6% dagegen wie erwartet die höchste Rate an SGA-geborenen Kindern zu finden, gegenüber 27,3% in der ICSI-Gruppe. Die niedrige Rate an SGA-Kindern innerhalb der IVF-Einlingsgruppe ist schwer zu erklären. Aufgrund des erhöhten Anteils an andrologischen und idiopathischen Infertilitätsgründen war in dieser Gruppe (Doyle et al., 1992; Wang et al., 1994) eher mit einem erhöhten Anteil auch gegenüber der ICSI-Gruppe zu rechnen gewesen. Somit müsste in einem Patientenkollektiv, in dem 30% eine andrologische Störung aufweisen, ein potentiell höheres Risiko bestehen, bei einer Schwangerschaft Kinder mit einem erniedrigten Geburtsgewicht zu bekommen bzw. SGA sind. Zudem zeigen Studien, dass gerade in den letzten Jahren vermehrt „andrologische Störungen“ Indikation für eine IVF-Behandlung darstellten (Diedrich et al. 1992; Rufat et al., 1994; Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 1998).

Es stellt sich nun zwangsläufig die Frage, ob für das erhöhte Risiko, SGA-geborene Kinder nach einer IVF zu bekommen, auch ein direkt messbarer Risikofaktor gefunden werden kann, der nachweislich Einfluss auf die Schwangerschaft und/oder die Entwicklung des Kindes im Mutterleib nimmt. Ein Risikofaktor, der besonders das IVF/ICSI-

Patientenkollektiv betrifft, scheint ein erhöhter Blutdruck zu sein (Doyle et al., 1992; MRC Working Party, 1990; Wennerholm et al., 1996 Wand et al., 1994). Ein erhöhter Blutdruck kann über eine reaktiv gedrosselte Durchblutung der Plazenta zu einer Minderversorgung des Feten führen und so eine intrauterine Wachstumsretardierung induzieren oder eine Frühgeburt auslösen. Rufat et al. (1994) stellen in ihrer Studie einen eindeutigen Zusammenhang zwischen einem erhöhten maternalen Blutdruck bei IVF-Patientinnen während der Schwangerschaft und einem niedrigen Geburtsgewicht des Kindes her (Odds Ratio = 3,4). Auch nach Berücksichtigung der Faktoren „Alter der Mutter“ und „Gestationsalter des Kindes bei Geburt“ bleibt dieser Zusammenhang signifikant (Odds Ratio = 2,8). Keine Aussage kann den Artikeln entnommen werden, ob ein spezieller Zusammenhang mit Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaften besteht. Ein gegenüber Einlingsschwangerschaften dreifach erhöhtes Risiko an einem schwangerschaftsinduzierten Hypertonus zu erkranken weisen Frauen auf, die Mehrlinge austragen. (ESHERE Capri Workshop Group, 2000). Besonderes Gewicht erlangt der dargestellte Sachverhalt, wenn man bedenkt, dass zwischen 22% und 27% der Schwangerschaften Mehrlingsschwangerschaften sind (Australian In-Vitro Fertilization Collaborative Group, 1988; Gissler et al., 1995).

Für das ICSI-Patientenkollektiv stehen aufgrund der relativ jungen Methode bislang noch Studien aus, die dieses Patientenkollektiv auf die beschriebenen Sachverhalte hin in diesem Umfang überprüfen. Wennerholm et al. (1996) stellen bei 9,1% der Einlingsschwangerschaften nach einer erfolgreichen ICSI eine Hypertonie fest. Da wie bereits mehrfach erwähnt die Unterschiede dieser Gruppe gegenüber der IVF einzig und allein in der Zusammensetzung des Kollektivs und der methodischen Durchführung der Befruchtung der Oozyte liegen, ist anzunehmen, dass die Hypertonie in diesem Kollektiv ebenfalls einen Risikofaktor darstellt. Welche Pathologie in beiden Patientenkollektiven zum Tragen kommt, die sich in Form einer erhöhten Rate an Schwangeren mit einem Hypertonus manifestiert, ist nicht bekannt, allerdings gibt es Hinweise die auf eine gestörte Plazentafunktion schließen lassen. Dies würde dann auch die erhöhten Zahlen an SGA geborenen Mehrlingen gegenüber Einlingen erklären. Bei Einlingen kann die gestörte Plazentafunktion noch teilweise kompensiert werden, bei Mehrlingen nicht mehr. Johnson et al. (1993) betrachten den Zusammenhang zwischen einer gestörten Plazentaentwicklung während des ersten Trimenon bei Schwangerschaften nach einer erfolgreichen IVF-Behandlung und deren Auswirkungen in Form erhöhter Raten an Frühgeburtlichkeit und an erniedrigtem Geburtsgewicht. In der Gruppe der Patientinnen, die eine Frühgeburt hatten, konnten signifikant erniedrigte Konzentrationen an PAPP-A (Woche 7-13;  $p =$

0,0001-0,028) und SP-1 (Woche 6-8 und 10-12;  $p = 0,004-0,04$ ) nachgewiesen werden. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass ein erniedrigtes Geburtsgewicht sowie ein niedriges Gestationsalter bei der Geburt mit einer gestörten Plazentaentwicklung in der Frühphase der Schwangerschaft in Verbindung gebracht werden kann.

Studien, die das Patientenkollektiv nach einer erfolgreichen ICSI auf die dargestellten Zusammenhänge hin untersuchen, sind bislang der Literatur nicht zu entnehmen. Die dargestellten Sachverhalte dürften aufgrund der geringen Unterschiede innerhalb beider Kollektive auch für die ICSI gelten.

Die Zusammensetzung des ICSI-Patientenkollektivs bezüglich der Indikation für eine ICSI ist sehr viel homogener und unterliegt geringeren Schwankungen. Die Hauptgruppe dieses Patientenkollektivs bildet die Gruppe „männliche Infertilität“, die in den vorliegenden Studien 86% (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 1998) bis 94% (Wennerholm et al., 1996) des Patientenkollektivs ausmacht. Durch das aufgezeigte erhöhte Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht bei IVF-Schwangerschaften, bei denen der männliche Partner einen Infertilitätsfaktor aufwies (Doyle et al., 1992), und der erhöhten Rate an VSGA- und SGA-Kindern bei Patientinnen bei denen keine organische Ursache für die Kinderlosigkeit gefunden werden konnte (Wang et al., 1994) muss auch bei Schwangerschaften nach einer ICSI mit einer erhöhten Rate an SGA-Kindern gerechnet werden. Studien, die diesen Sachverhalt überprüfen, sind noch nicht veröffentlicht worden und können daher zur Stützung dieser These nicht herangezogen werden. Aufgrund fehlender Untersuchungen allein kann diese These aber nicht verworfen werden, da die ICSI sich von der IVF lediglich durch die technische Durchführung des Zusammenbringens von Oozyte und Spermatozoon unterscheidet.

Für die nun in unserer Untersuchung abweichend festgestellten Gruppenzusammensetzungen könnten drei Gründe verantwortlich sein. Erstens: Die Fallzahl der IVF-Einlingsgruppe ist zu gering. Zweitens: Das Patientenkollektiv der Mütter ist bezüglich der Indikation für eine IVF nicht mehr homogen. Früher stellte die tubare Infertilität einen der Hauptgründe für eine IVF-Behandlung dar. Durch die immer größere Akzeptanz der künstlichen Befruchtung in der Bevölkerung unterzogen sich immer mehr Frauen einer IVF, obwohl bei ihnen keine Ursache für eine Infertilität festgestellt werden konnte. Somit sind in dieser Gruppe gegenüber Gruppen in älteren Untersuchungen vermehrt Frauen zu finden, die keine tubare Infertilität aufweisen und eine problemlose Schwangerschaft haben. Hierdurch könnte auch die Rate an SGA-geborenen Kindern niedriger ausfallen. Drittens: Durch die immer mehr „in Mode“ kommende ICSI verändert sich zusätzlich die Zusammensetzung bezüglich der Indikation für eine IVF. Viele Frauen

wählen dieses Reproduktionsverfahren aufgrund der höheren Fertilisationsraten. Zahlreiche Frauen mit einer Tubenpathologie waren somit nicht mehr in der „ursprünglichen“ Gruppe. Bereits 1997 wurden in mehr als der Hälfte aller künstlichen Befruchtungen eine ICSI durchgeführt (Deutsches IVF Register, 1998). Die relativ hohe Rate an SGA-geborenen Kindern innerhalb der ICSI-Einlinggruppe ließe sich auch hierdurch erklären. Ein aus der Literatur ersichtlicher Grund kann nicht gefunden werden. In weiterführenden Studien sollte diese Problematik berücksichtigt werden, indem genau der Grund der Unfruchtbarkeit erfragt wird. Die erhöhten Prozentzahlen der anderen Gruppen entsprechen der in der Literatur beschriebenen Datenlage.

Auch eine Überprüfung eines möglichen Zusammenhangs zwischen SGA-Anteil und dem erhöhtem Alter der Mütter dieser Kinder zeigte keinen signifikanten Zusammenhang. Durch die meist seit längerer Zeit bestehende Kinderlosigkeit ist das Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt einer Schwangerschaft nach erfolgreicher IVF bzw. ICSI gegenüber der Normalpopulation des entsprechenden Landes erhöht (Australian In-Vitro Fertilization Collaborative Group, 1988; Wennerholm et al., 1996). Das Durchschnittsalter der IVF-Patientinnen liegt, falls es berechnet wurde, je nach Studie im Mittel zwischen 33 und 34,2 Jahren (Alpüstün et al., 1993; Rizk et al., 1991). In unserer Untersuchung beträgt das Durchschnittsalter dieser Gruppe 32 Jahre und 7 Monate. Über 30 Jahre sind je nach Studie 69,4% - 81% der Frauen (Australian In-Vitro Fertilization Collaborative Group, 1988 Rizk et al., 1991, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 1998) gegenüber etwa 30% in der jeweiligen Normbevölkerung. Auffällig ist weiterhin der hohe Anteil von Schwangeren, deren Alter über 35 Jahre liegt. 24,5% - 41% der Schwangeren sind älter als 35 Jahre, gegenüber ca. 10% in der jeweiligen Normalpopulation (Rizk et al., 1991 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 1998)

Das ICSI-Patientenkollektiv unterscheidet sich kaum von dem der IVF. Hier liegt der Anteil der über 30-Jährigen bei 78,1% und der Anteil der über 35-Jährigen bei 37,4% (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 1998). Ein direkter Zusammenhang konnte allerdings bislang in Studien nicht nachgewiesen werden. Das Alter der Mutter und die Parität der Schwangeren konnte nicht als Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht und SGA ausgemacht werden (Doyle et al., 1992; Rufat et al., 1995). Inwieweit das erhöhte Alter der Mutter Einfluss auf die Schwangerschaft ausübt, wird zurzeit weiter kontrovers diskutiert. Das Alter der Frauen scheint nach derzeitigem Stand der Literatur auf die Fertilisationsraten einen erheblichen Einfluss auszuüben (Wood et al., 1985; Scott et al., 1998; Tesarik et al., 1999), direkt auf die Schwangerschaft allerdings nicht.

Die beschriebenen Auffälligkeiten werfen nun die Frage auf, ob die IVF bzw. ICSI die auslösende Ursache darstellen, oder ob im Patientenkollektiv selber eine Organpathologie besteht. F. Olivennes et al. (1993) konnten zeigen, dass sich zwischen einer Patientengruppe die nur durch eine IVF schwanger geworden war und einer Patientengruppe die nur durch eine hormonelle Stimulationsbehandlung schwanger geworden war, keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht, SGA, und perinatale Mortalität bestanden. Sie unterscheiden sich aber signifikant von der Kontrollgruppe, die aus natürlich gezeugten Kindern bestand.

Besondere Relevanz muss diesen Studien und dem bislang dargestellten Sachverhalt beigemessen werden, da allein in Deutschland in über 90% der IVF- und ICSI-Behandlungen GnRH-Analoga eingesetzt werden (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 1998). Mögliche negative Auswirkung dieser Behandlung können nicht ausgeschlossen werden. Zusätzlich müssen Studien kritisch hinterfragt werden, die Komplikationen von Schwangerschaften nach einem der beiden Reproduktionsverfahren ausschließlich auf die Technik der assistierten Reproduktion zurückführen und eine erfolgte ovarielle Stimulationsbehandlung und deren mögliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft außer Acht lassen. Ob die Stimulationsbehandlung eine Ursache für Komplikationen auf kindlicher Seite bei Schwangerschaften nach einer erfolgreicher IVF oder ICSI ist, muss durch größere Studien erst weiter analysiert und belegt werden.

Ein weiterer, allerdings nicht direkt messbarer Risikofaktor scheint die Zugehörigkeit der Eltern aufgrund ihrer Subfertilität zu dem IVF/ICSI-Patientenkollektiv zu sein. Patienten mit der Diagnose „Subfertilität“ stellen ein Patientenkollektiv dar, welches auf natürlichem Weg nicht zu einer Schwangerschaft gelangt, diese aber potentiell durch medizinische Hilfe erreichen kann. Williams et al. (1991) geben für solch ein Patientenkollektiv das relative Risiko mit 2,3 an, ein Kind mit intrauteriner Wachstumsretardierung zu bekommen. Der Gruppe „Subfertilität“ ordneten sie Frauen zu, die innerhalb eines Jahres ungeschützten Verkehrs nicht schwanger wurden, sondern erst nach einem Zeitraum von mehr als 12 Monaten. Es durfte keine medizinische Unterstützung im Sinne einer Hormonbehandlung oder Inanspruchnahme eines assistierten Reproduktionsverfahrens vorliegen. Die Kontrollgruppe bestand aus Frauen, die innerhalb eines Jahres schwanger wurden. Auch nach Korrektur der Daten bezüglich Alter der Mutter, ethnischer Zugehörigkeit, Parität und weiterer Risikofaktoren bleibt das erhöhte relative Risiko bestehen, ein untergewichtiges Kind zur Welt zu bringen. Gründe für den in seiner Studie gefundenen Zusammenhang zwischen Subfertilität und Untergewichtigkeit können die Autoren nicht anführen. Auch aus der Literatur können Gründe für diesen Zusammenhang

nicht entnommen werden. Fast identische Ergebnisse ermittelt eine schwedische Studie, die Patientinnen mit der Diagnose Subfertilität und deren Kinder zum Zeitpunkt der Geburt untersucht (Ghazi et al., 1991). Somit zeigt sich, dass auch in dem IVF-Patientenkollektiv eine Organpathologie zum Tragen kommt und nicht allein die IVF als auslösende Ursache für Frühgeburtlichkeit und SGA verantwortlich gemacht werden kann.

Wie in der zweiten Hypothese formuliert, zeigen SGA-geborene Kinder in den ersten zwei Lebensjahren ein sehr gutes Aufholwachstum. Das Langzeitwachstum ist in der SGA-Gruppe gegenüber der Non-SGA-Gruppe immer (U1-U8) hochsignifikant stärker. Beeindruckenderweise findet dieses Aufholwachstum innerhalb der ersten 6 Lebensmonate statt, wie die nicht mehr signifikanten Unterschiede des Wachstums von der U6 zur U7 und von der U7 zur U8 zeigen. Die zu diesen Untersuchungszeitpunkten immer noch teilweise hochsignifikanten Unterschiedelanzzeitwachstums, kommen durch das stärkere Wachstum der SGA-Gruppe gegenüber der Non-SGA-Gruppe innerhalb der ersten 6 Monate zustande.

Der Blick auf die statischen Parameter zeigt, dass nach zwei Jahren zwischen der SGA-Gruppe und der Non-SGA-Gruppe keine Unterschiede bestehen.

Zum Zeitpunkt der U6, U7, U8 zeigen die Analysen der SDS-height und SDS-weight nur noch vereinzelt Unterschiede. Diese Unterschiede erklären sich aus dem Umstand, dass sich die Non-SGA-Gruppe mehr im hochnormalen und die SGA-Gruppe im niedrig normalen Bereich der Norm abbildet. Die somatische Entwicklung der Kinder ist somit zum Zeitpunkt der U6, U7 und U8 altersentsprechend, auch unter Berücksichtigung des genetisch determinierten Zielendgrößenbereichs. Internationale Studien sind hierzu noch nicht veröffentlicht worden und können daher zum Vergleich nicht herangezogen werden.

#### **4.1 Zusammenfassung der Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit konnte erstens gezeigt werden, dass keine Unterschiede in der körperlichen Entwicklung zwischen Kindern bestehen, die durch eine IVF oder ICSI gezeugt worden sind. Der Vergleich dieser Kinder mit natürlich gezeugten Kindern zeigte ebenfalls keine Auffälligkeiten. Zweitens wurde offensichtlich, dass SGA geborene Kinder nach Assistierter Reproduktion in den ersten zwei Jahren ein gutes Aufholwachstum zeigen.

Zum Zeitpunkt der Geburt liegt ein Gesamtkollektiv vor, in dem eine erhöhte Rate an SGA- geborenen Kindern vorkommt. Betroffen sind nicht nur Mehrlings-, sondern auch Einlingsschwangerschaften. Die Frühgeburtlichkeit an sich ist kein Risikofaktor, ein SGA-



geborenes Kind auf die Welt zu bringen. Außer der Mehrlingsschwangerschaft konnte hierfür kein Risikofaktor identifiziert werden. Die erhöhten Raten an SGA-geborenen Kindern – bis auf in der IVF-Einlingsgruppe - scheinen an den in der Literaturdiskussion erörterten Besonderheiten der Gruppen zu liegen. Namentlich werden hier nochmals die wichtigsten Gründe genannt: Grund der Unfruchtbarkeit, die hormonelle Stimulationsbehandlung der Frau, die erhöhte Rate an Komplikationen während der Schwangerschaft und eine möglicherweise bestehende Plazentainsuffizienz, insbesondere im IVF-Kollektiv. Die einzige Abweichung gegenüber der Literatur stellen die niedrigen Raten an SGA-geborenen Kindern innerhalb der IVF-Einlingsgruppe dar. Hierfür könnten drei Gründe verantwortlich sein. Erstens: Die Fallzahl des IVF-Einlingskollektiv ist zu gering. Zweitens: Das Patientenkollektiv der Mütter ist bezüglich der Indikation für eine IVF nicht mehr homogen. Drittens: Durch die immer mehr „in Mode“ kommende ICSI veränderte sich zusätzlich die Zusammensetzung, da viele Frauen dieses Reproduktionsverfahren aufgrund der höheren Fertilisationsraten wählten. Ein aus der Literatur ersichtlicher Grund kann nicht gefunden werden.

Zum Zeitpunkt der U6 und U7 kann erfreulicherweise kein pathologischer Befund mehr erhoben werden. Alle Kinder liegen mit ihrem Körpergewicht und ihrer Körperhöhe sowie den daraus errechneten Parametern im Bereich der Norm. Besonders bewährt hat sich für die Analyse der Körperhöhen die Einbeziehung des genetisch vorgegebenen Zielendgrößenbereichs. Hierdurch wurde die „genetische Komponente“ des Wachstums berücksichtigt und die Wachstumseinschätzung präzisiert.

Ein Problem für die Beurteilung der somatischen Entwicklung nach dem zweiten Lebensjahr liegt in der zu geringen Patientenfallzahl der Gruppen, sie lässt valide Aussagen nicht zu. Die Fallzahlen sind zum Zeitpunkt der U8 und U9 so gering, dass die statistische Auswertung nur noch deskriptiv erfolgen kann. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten liegen keine pathologischen Befunde vor.

Die besondere Relevanz dieser Arbeit liegt in der Beantwortung der Frage ob SGA-geborene Kinder ihren körperlichen Entwicklungsrückstand aufholen oder nicht. Durch die Ergebnisse dieser Arbeit können Pädiater und Gynäkologen Stellung zu der Frage beziehen und die Eltern diesbezüglich beraten. Des Weiteren wird die Wichtigkeit der Nachsorge bei den weiterbehandelnden Kinderärzten unterstrichen, insbesondere durch den erhöhten Anteil an SGA geborenen Kindern. Hier ist eine engmaschige Überwachung der somatischen Entwicklung erforderlich, um rechtzeitig ein fehlendes Aufholwachstum zu erkennen und therapeutisch eingreifen zu können.

## 5. Zusammenfassung der Arbeit

Die Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) sowie die In Vitro Fertilisation (IVF) repräsentieren etablierte Techniken der Assistierten Reproduktion (ART), die angewendet werden, um kinderlosen Paaren zu einer Schwangerschaft zu verhelfen. Auffällig ist die erhöhte Rate an Kindern, die gegenüber der jeweiligen Normbevölkerung für ihr Gestationsalter zu leicht und/oder zu klein sind. Diese werden, falls das Körpergewicht und/oder die Körperlänge unterhalb der 10. Perzentile liegen, „small for gestational age“ genannt (SGA). Die Rate von SGA-Geburten liegt bei Einlingen zwischen 9-17% und bei Mehrlingen zwischen 6,9- 49%.

Die vorliegende Untersuchung hatte mehrere Fragestellungen. Als erster Schritt wurde mit Hilfe somatischer und auxiologischer Daten geklärt, ob die Rate intaruterin wachstumsretardierter Kinder in zwei Patientengruppen (IVF/ICSI) zweier Universitätszentren gegenüber der Rate nach spontan konzeptionierter Schwangerschaft erhöht ist (Gruppengröße IVF 243 Kinder, ICSI 364 Kinder). Hierbei zeigte sich, dass 17 IVF-Einlinge (11,1%), 31 IVF-Mehrlinge (34,4%), 45 ICSI-Einlinge (19,1%) und 35 ICSI-Mehrlinge (27,3%) SGA geboren sind. Damit kommen SGA-Geburten bei Einlingsschwangerschaften nach ICSI deutlich häufiger als nach spontaner Konzeption vor.

Als 2. Schritt wurde die weitere körperliche Entwicklung der Kinder nach Assistierter Reproduktion und dabei vor allem die der zur Geburt wachstumsretardierten Kinder verfolgt. Es wurden sowohl die beiden Gruppen der Reproduktionstechnik als auch die wachstumsretardierten Kinder mit den zum Zeitpunkt der Geburt nicht wachstumsretardierten Kinder (non-SGA) zu unterschiedlichen Lebenszeitpunkten verglichen. Die gemessenen Körperhöhen und Körpergewichte der Kinder zu diesen verschiedenen Messzeitpunkten wurden durch Messungen der Kinder durch ihre Eltern nach vorgegebener Anleitung und durch Erfragen früherer Messungen im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen erhoben. Diese Basisparameter wurden mit entsprechenden alters- und geschlechtsspezifischen Normwerten verglichen. In einem weiteren Schritt wurden für die jeweiligen Messungen Standardabweichungen errechnet und schließlich die kindlichen Körpermaße in Relation zu den Körpermaßen der Eltern gesetzt. Daraus wurde die genetisch vorgegebene Zielgröße der Kinder anhand der Elterngrößen errechnet und über die entsprechenden Standard Deviation Scores mit der tatsächlichen Körpergröße zum Zeitpunkt der jeweiligen Vorsorgeuntersuchung verglichen. Hierdurch konnte die „genetische Komponente des Wachstums“ berechnet und beurteilt werden. Dieses Vorgehen ist innovativ, weil somit Aussagen zum „reinen“ Wachstum, bereinigt

von Alter, Geschlecht und genetischem Potential, getroffen werden können. Positive Ergebnisse zeigen damit, dass unabhängig von der tatsächlichen Größe des Kindes keine weiteren Faktoren außer den drei genannten das Wachstum des Kindes beeinflussen. Negative Ergebnisse weisen auf zusätzliche Faktoren hin, die neben Alter Geschlecht und genetischem Potential Einfluß, in diesem Fall störenden, auf das Wachstum des Kindes nehmen. Nach unserer Kenntnis wurde dieses Vorgehen in dieser Konsequenz in Untersuchungen mit vergleichbarer Fragestellung bisher noch nicht angewendet.

Weder zum Zeitpunkt der Geburt noch in den späteren Lebensaltern bestehen signifikante Unterschiede in der somatischen Entwicklung der Kinder, aufgeteilt nach den beiden Reproduktionstechniken. Die SGA-geborenen Kinder beider Gruppen holen bereits innerhalb des ersten Lebensjahres ihren Wachstumsrückstand gegenüber den non SGA-Gruppen auf.

Auch im Vergleich mit den Referenzwerten zur Berechnung der geschlechts- und altersspezifischen Standardabweichungen, die durch Messungen kaukasischer Kinder erstellt worden sind und somit als „Normalgruppe“ angesehen werden können, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Daher ist das dritte Ergebnis unserer Studie, dass sich Kinder, die mit Hilfe Assistierter Reproduktion (IVF/ICSI) gezeugt worden sind, bezüglich ihrer somatischen Entwicklung als Gruppe bereits nach dem 1. Lebensjahr nicht mehr von ihrer alters- und geschlechtsentsprechenden Normgruppe unterscheiden.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1. Al Hasani, S., Küpker, W., Baschat, A. A., Sturm, R., Diedrich, C., Diedrich, K.**  
Mini-Swim-up: A new Technique of Sperm Preparation for Intracytoplasmic Sperm Injection. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 1995, Vol.12, No.7, 428-432.
- 2. Alpüstün, S., Al-Hasani, S., Diedrich, K., Bauer, O., Werner, A., Krebs, D.**  
In-vitro-Fertilisation. Prognostische Faktoren. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 1993, 53, 351-355.
- 3. Australian In-Vitro Fertilization Collaborative Group.**  
In-vitro fertilization pregnancies in Australia and New Zealand, 1979-1985. *The Medical Journal of Australia*, 1988, Vol.148, 429-436.
- 4. Barnes, F. L., Crombie, A., Gardener, D. K., Kausche A., Lacham-Kaplan, O., Suikkari, A.-M., Tiglias, J.**  
Blastocyst development and birth after in-vitro maturation of human primary oocytes, intracytoplasmic sperm injection and assisted hatching. *Human Reproduction*, 1995, Vol.10, No.12, 3243-3247.
- 5. Bell, R. J., Sutton, B., Healy, D., Johnston, P. D., Wood, C., Trounson, A. O.**  
Relaxin levels in antenatal patients following in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 1989, Vol.52, No.1, 85-87.
- 6. Bonduelle, M., Legein, J., Derde M.-P., Buysse, A., Wisanto, A., Devroey, P., Van Steirteghem, A. C. Liebaers, I.**  
Comparative follow-up study of 130 children born after intracytoplasmic sperm injection and 130 children born after in-vitro fertilization. *Human Reproduction*, 1995, Vol.10, No.12, 3327-3331.
- 7. Bonduelle, M., Legein, J., Buysse, A., Van Assche, E., Wisanto, A., Devroey, P., Van Steirteghem, A. C. Liebaers, I.**  
Prospective follow-up study of 423 children born after intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction*, 1996, Vol.11, No.7, 1558-1564.
- 8. Bonduelle, M., Wilikens, A., Buysse, A., Van Assche, E., Wisanto, A., Devroey, P., Van Steirteghem, A. C. Liebaers, I.**  
Prospective follow-up study of 877 children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI), with ejaculated epididymal and testicular spermatozoa and after replacement of cryopreserved embryos obtained after ICSI. *Human Reroduction*, 1996, Vol.11, Suppl.4, 131-153.
- 9. Bonduelle, M., Wilikens, A., Buysse, A., Van Assche, E., Devroey, P., Van Steirteghem, A. C., Liebaers, I.**

A follow-up study of children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with epididymal and testicular spermatozoa and after replacement of cryopreserved embryos obtained after ICSI. *Human Reproduction*, 1998, Vol.13, Suppl.1, 196-207.

**10. Bonduelle, F., Joris, H., Hofmans, K., Liebaers, I., Van Steirteghem, A. C.**

Mental development of 201 ICSI children at 2 years of age. *Lancet*, 1998, Vol.351, 1553.

**11. Bonduelle, F., Liebaers, I., Deketelaere, V., Derde, M.-P., Camus, M., Devroey, P., Van Steirteghem, A.**

Neonatal data on a cohort of 2995 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). *Human Reproduction*, 2002, Vol.17, No.3, 671-694.

**12. Bonduelle, M., Bergh, C., Niklasson, A., Palermo, G. D., Wennerholm, U.-B.**

Medical follow-up study of 5-year-old ICSI. *Reproductive Biomedicine Online*, 2004, Vol.9, 91-101.

**13. Bowen, J., Gibson, F., Leslie, G. I., Saunders, D. M.**

Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet*, 1998, Vol. 351, 1529-1534.

**14. Brandes, J. M., Scher, A., Itskovits, J., Thaler, I., Sarid, M., Gershoni-Baruch, R.**

Growth and physical development of children conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics*, 1992, Vol.90, No.3, 424-429.

**15. Brandt, I.**

Perzentilenkurven für das Längenwachstum bei Früh- und Reifgeborenen in den ersten fünf Lebensjahren. *Der Kinderarzt*, 1980, Jg.:11, Nr.:1, 43-51.

**16. Butenandt, O.**

Die Berechnung der endgültigen Körpergröße. *Pädiat. Prax.*, 1974, Vol.14, 1-2.

**17. Cohen, J., Mayaux, M. J., Guihard-Moscato, M. L.**

Pregnancy Outcomes after in Vitro Fertilisation. A Collaborative Study on 2342 Pregnancies. *Annals New York Academy of Sciences*, 1989, 541:1-6.

**18. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe**

Deutsche IVF Register. Jahrbuch 1998.

**19. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe**

Deutsche IVF Register. Jahrbuch 2002.

**20. Diedrich, K., Van der Ven, H., Al-Hasani, S., Krebs, D.**

Ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Reproduction*, 1988, Vol.3, 39-44.

**21. Diedrich, K., Al-Hasani, S., Van der Ven, H., Bauer, O., Werner, A., Krebs, D.**

Indications for in-vitro fertilisation and results. *Human Reproduction*, 1992, Vol.7, Suppl.1, 115-121.

**22. Diedrich, K.**

Aktuelle Probleme der In-vitro-Fertilisation: Andrologische Probleme. *Archiv Gynecologica et Obstetrica*, 1987, No.242, 147-156.

**23. Donaldson, M.**

What is the role of growth-hormone therapy in short children who were small for gestational age? *The Lancet*, 2001, Vol.358, 347-348.

**24. Doyle, P., Beral, V., Maconochie, N.**

Preterm delivery, low birth weight and small-for-gestational-age in liveborn singleton babies resulting from in-vitro fertilization. *Human Reproduction*, 1992, Vol.7, No.3, 425-428.

**25. Ectors, F., Vanderzwalmen, P., Van Hoeck, J., Nijs, M., Verhagen, G., Delvigne, A., Schoysmann, R., Leroy, F.**

Relationship of human follicular diameter with oocyte fertilization and development after in-vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction*, 1997, Vol.12, No.9, 2002-2005.

**26. Edie, L., Bell, R. J., Lester, A., Geier, M., Benett, G., Johnston, P. D., Niall, H. D.**

Radioimmunoassay of relaxin in pregnancies with analogue of human relaxin. *Lancet*, 1986, Vol.1:1, 1344.

**27. ESHRE Capri Workshop Group**

Multiple gestation pregnancy. *Human Reproduction*, 2000, Vol.15, No.7, 1856-1864.

**28. Frederick, J. L., Ord, T., Kettel, L. M., Stone, S. C., Balmaceda, J. P., Asch, R. H.**

Successful pregnancy outcome after cryopreservation of all fresh embryos with subsequent transfer into an unstimulated cycle. *Fertility And Sterility*, 1995, Vol.64, No.5, 987-994.

**29. FIVNAT= French In Vitro National**

Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to 1990. *Fertility and Sterility*, 1995, Vol.64, No.4, 746-756.

**30. Forman, R., Belaisch-Allart, J., Fries, N., Hazout, A., Testart, J., Frydman, R.**

Evidence for an adverse effect of elevated serum estradiol concentrations on embryo implantation. *Fertility and Sterility*, 1988, Vol. 49, No.1, 118-122.

**31. Forsass, E., Gissler, M., Shivonen, M., Hemminki, E.**

Maternal predictor of perinatal mortality: the role of birth weight. *International journal of Epidemiology*, 1992; 28: 473-478.

**32. Friedler, S., Mashiach, S., Laufer, N.**

Birth in Israel resulting from in-vitro fertilisation/embryo transfer, 1982-1989: National Registry of the Israeli Association for Fertility Research. *Human Reproduction*, 1992, Vol.7, No 8, 1159-1163.

**33. Ghazi, H. A., Spielberger, C., Källén, B.**

Delivery outcome after infertility-a registry study. *Fertility and Sterility*, 1991, Vol.55, No.4, 726-731.

**34. Gissler, M., Silverio, M. M., Hemminki, E.**

In-vitro fertilization pregnancies and perinatal health in Finland 1991-1993. *Human Reproduction*, 1995, Vol.10, No.7, 1856-1861.

**35. Gordon, Y. B., Grudzinkas, J. G., Lewis, J. D., Jeffrey D., Letchworth A. T.**

Circulating levels of pregnancy specific  $\beta$ 1-glycoprotein and human placental lactogen in the third trimester of pregnancy: their relationship to parity, birth weight and placental weight. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1988, No. 84, 642-647.

**36. Gordon, Y. B., Grudzinskas, J. G., Lewis, J. D., Jeffrey, D., Letchworth, A. T.**

Circulating levels of pregnancy- specific  $\beta$ 1-glycoprotein and human placental lactogen in the third trimester of pregnancy: their relationship to parity, birth weight, and placental weight. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1977, Vol.84, 642-647.

**37. Hercz, P., Siklos, P., Ungar, L., Farquharson, R. G., Mohari, K., Kocsar, L.**

Change in serum HPL level in maternal vein, umbilical cord vein, and artery in mature and preterm labour. *European Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1987, No 24, 189-193.

**38. Hoekken-Koelega, A.C.S.**

Intrauterine growth retardation. *International Growth Monitor*, 2001, Vol.11, No.3, 2-8.

**39. Johnson, M. R., Riddle, A. F., Grudzinskas, J. G., Sharma, V., Collins, W. P., Nicolaidis, K. H.**

Reduced circulating placental protein concentrations during the first trimester are associated with preterm labour and low birth weight. *Human Reproduction*, 1993, Vol.8, No.11, 1942-1947.

**40. Karlsberg, J. und Albertsson-Wikland, K.**

Growth in full-term small for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatric Research*, 1995, Vol.38, No.5, 733-739.

**41. Koay, E. S. C., Too, C. K. L., Greenwood, F. C., Bryant-Greenwood, G. D.**

Relaxin stimulates collagenase and plasminogen activator secretion by dispersed human amnion and chorion cells in vitro. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1983, Vol.56, No.6, 1332-1346.

**42. Koivurova, S., Hartikainen, A.-L., Sovio, U., Gissler, M., Hemminki, E., Järvelin, M.**

Growth, psychomotor development and morbidity up to 3 years of age in children born after IVF. *Human Reproduction*, 2003, Vol.18, No.11, 2328-2336.

**43. Küpker, W., Diedrich, K., Edwards, R. G.**

Principles of mammalian fertilisation. *Human Reproduction*, 1998, Vol.13, Suppl.1, 20-32.

**44. Kurki, T., Laatikainen, T., Salminen-Lappalainen, K., Ylikorkala, O.**

Maternal plasma corticotrophin releasing hormone: elevated in preterm labour, but unaffected by indomethacin or nylidrin. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1991, Vol.98, 685-691.

**45. Luke, B., Keith, L.**

The contribution of singletons, twins, and triplets to low birth weight, infant mortality and handicap in the United States. *The Journal of Reproductive Medicine*, Vol. 37, No.8/ August 1992, 661-666.

**46. Ludwig M. und Diedrich, K.**

20 Jahre IVF- Rückblick und Zukunftsperspektiven. *Frauenarzt*, 1998, Jahrgang 39, 689-693.

**47. Ludwig M. und Diedrich, K.**

Möglichkeit und Grenzen der assistierten Reproduktion. *Gesundheitswesen*, 1999, 61, 593-600, Georg Thieme Verlag.

**48. Ludwig, M., Finas, A., Katalinic, A., Strink, D., Kowalcek, I., Schwartz, P., Felberbaum, R., Küpker, W., Schöpfer, B., Safaa, A.-H., Diedrich, K.**

Prospektive randomisierte Studie zur Ermittlung der Erfolgsraten von HCG, vaginal angewandtem Progesteron und einer Kombination beider Therapien bei der Lutealphasenunterstützung. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2001, 80, 574-582.

**49. Maher, E. R., Brueton, L. A., Bodwin, S. C., Luharia, A., Cooper, W., Cole, T. R., Macdonald, F., Sampson, J. R., Barrat, C. L., Reik, W., Hawkins, M. M.**

Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). *Journal of Medical Genetics*, 2003; 40, 62-64.

**50. Mansour, R.T., Aboulghar, M.A., Serour, G.I., Amin, Y.M., et al**



The effect of sperm parameters on the outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Fertility And Sterility*, 1995, Vol.64, No.5, 982-986.

**51. McCormick, M. C.**

The Contribution of Low birth weight to infant mortality and childhood morbidity, 1985; 312: 82-90.

**52. MRC Working Party**

Births in Great Britain resulting from assisted conception, 1978-1987. *British Medical Journal*, 1990, Vol.300, 1229-1233.

**53. Olivennes, F., Rufat, P., André, B., Pourade, A., Quiros, M. C., Frydman, R.**

The increased risk of complication observed in singleton pregnancies resulting from in-vitro fertilization (IVF) does not seem to be related to the IVF method itself. *Human Reproduction*, 1993, Vol.8, No.8, 1297-1300.

**54. Olivennes, F., Blanchet, V., Kerbrat, V., Fanchin, R., Rufat, P., Frydman, R.**

Follow-up of a cohort of 422 children aged 6 to 13 years conceived by in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 1997, Vol.67, No.2, 284-289.

**55. Olivennes, F., Schneider, Z., Remy, V., Blanchet, V., Kerbrat, V., Franchin, R., Hazout, A., Glissart, M., Fernandez, H., Dehan, M., Frydman, R.**

Perinatal outcome and follow-up of 82 children aged 1-9 years conceived from cryopreserved embryos. *Human Reproduction*, 1996, Vol.11, No.7, 1565-1568.

**56. Palermo, G., Joris, H., Devroey, P., Van Steirteghem A.C.**

Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *The Lancet*, 1992, 340:17-18.

**57. Petersen, L. K., Skajaa, K., Uldbjerg, N.**

Serum Relaxin as a potential marker for preterm labour. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1992, Vol.99, 292-295.

**58. Reinken, L., Stolley, H., Droese, W., van Oost, G.**

Longitudinale Entwicklung von Körpergewicht, Körperlänge, Hautfettfaldendicke, Kopf-, Brust- und Bauchumfang bei gesunden Kindern. I Säuglingsalter. *Klinische Pädiatrie*, 1979, 191: 556-565.

**59. Reinken, L., Stolley H., Droese, W., Van Oost, G.**

Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kinder II. Größe, Gewicht, Hautfettfalten von Kindern im Alter von 1,5 bis 16 Jahren. *Klinische Pädiatrie*, 1980, 192:25-33.

**60. Reinken, L., Van Oost, G.**

Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kinder von 0 bis 18 Jahren. *Klinische Pädiatrie*, 1992, 204:129-133.

- 61. Rizk, B., Doyle, P., Tan, S. L., Rainsbury, P., Betts, J., Brinsden, P., Edwards, R.**  
Perinatal outcome and congenital malformation in in-vitro fertilization babies from the Bourn-Hallam group. *Human Reproduction*, 1991, Vol.6, No.9, 1295-1264.
- 62. Rufat, P., Olivennes, F., Mouzon, J., Dehan, M., Frydman, R.**  
Task force report on the outcome of pregnancies and children conceived by in vitro fertilisation (France 1987 to 1989). *Fertility And Sterility*, 1994, Vol.61, No.2, 324-330.
- 63. Saunders, B. M. and Lancaster, P.**  
The wider perinatal significance of the Australian in-vitro fertilization data collection program. *American Journal Of Perinatology*, 1989, Vol.6, No.2, 252-255.
- 64. Saunders, K., Spensley, J., Munro, J., Halaasz, G.**  
Growth and physical outcome of children conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics*, 1996, Vol.97 No.5, 688-692.
- 65. Schmutzler, R. K., Reichert, C., Diedrich, K., Wildt, L., Diedrich, Ch., Al-Hasni, S., Van der Ven, H., Krebs, D.**  
Combined GnRH-agonist/gonadotrophin stimulation for in-vitro fertilization. *Human Reproduction*, 1988, Vol.3, Suppl.2, 29-33.
- 66. Scott, L.A. and Smith Samuel**  
The successful use of pronuclear embryo transfer the day following oocyte retrieval. *Human Reproduction*, 1998, Vol.13, No.4, 1003-1013.
- 67. Silber, S. J., Nagy, Z., Liu, J., Tournaye, H., Lissens, W., Ferec, L., Liebaers, I., Devroey, P., Van Steirteghem, A. C.**  
The use of epididymal and testicular spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection : the genetic implication for male infertility. *Human Reproduction*, 1995, Vol.10, No.8, 2031-2043.
- 68. Sherwood, O. D.**  
Relaxin in the physiology of reproduction. In: Knobil, E., Neill, B.: *The physiology of reproduction*. Edition 1988, Vers. 1, Chapter 16, 585-673.
- 69. Sutcliffe, A., Taylor, B., Saunders, K., Thornton, S., Liebermann, B. A., Grudzinskas, J. G.**  
Outcome in the second year of life after in-vitro fertilization by intracytoplasmic sperm injection: a UK case control study. *Lancet*, 2001, Vol.357, 2080-2084.
- 70. Steptoe P. C., Edwards, R. G.**  
Birth after the reimplantation of a human embryo (letter). *Lancet*, 1978, Vol.2, 366
- 71. Tesarik, J. und Greco, E.**

The probability of abnormal preimplantation development can be predicted by a single static observation on pronuclear stage morphology. *Human Reproduction*, 1999, Vol.14, No.5, 1318-1323.

**72. Testart, J., Belaisch-Allart, J., Forman, R., Gazengel, A.**

Influence of different stimulation treatments on oocyte characteristics and in-vitro fertilizing ability. *Human Reproduction*, 1989, Vol.4, No.2, 192-197.

**73. Tough, S. C., Greene, C. A., Svenson, L. W., Belik, J.**

Effects of in vitro fertilisation on low birth weight, preterm delivery, and multipel birth. *The Journal of Pediatrics*, 2000, Vol.136, No.5, 618-622.

**74. Voigt, M., Schneider, K. T. M., Jährig, K.**

Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 1996, 56:550-558.

**75. Wang, J. X., Clark, M., Kirby, C., Philipson, G., Petrucco, O., Anderson, G., Matthews, C. D.**

The obstetric outcome of singleton pregnancies following in-vitro fertilization/ gamete intra-Fallopian transfer. *Human Rproduction*, 1994, Vol.9, No.1, 141-146.

**76. Wennerholm, U.-B., Bergh, C., Hamberger, L., Nilson, L., reismer, E., Wennergren, M., Wikland, M.**

Obstetric and perinatal outcome of pregnancies following intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction*, 1996, Vol.11, No.5, 1113-1119.

**77. Wennerholm, U.-B., Albertson-Wikland, K., Bergh, C., Hamberger, L., Niklasson, A., Nilsson, L., Thiringer, K., Wennergren, M., Wikland, M., Borres, M. P.**

Postnatal growth and health in children born after cryopreservation as embryos. *The Lancet*, 1998, Vol.351, 1084-1085.

**78. Westergaard, J. G., Teisner B., Hau, J., Grudzinskas, J.G.**

Placental protein measurments in complicated pregnancies. I. Intrauterine growth retardation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1984 Vol.91, 1216-1223.

**79. Williams, M. A., Goldmann, M. B., Mittendorf, R., Monson, R. R..**

Subfertility and the risk of low birth weight. *Fertility and Sterility*, 1991, Vol.56, No.4, 668-671.

**80. Wisanto, A., Magnus, M., Bonduelle, M., Liu, J., Cammus, M., Tournaye, H., Liebaers, I., Van Steirteghem, A. C., Devroey, P.**

Obstetric outcome of 424 pregnancies after intracytoplasmic sperm injection. *Human Reproduction*, 1995, Vol.10, No.10, 2713-2718.

**81. Wisanto, A., M., Bonduelle , Camus, M. Tournaye, H., Magnus M., Liebers, I., Van Steirteghem, A., Devroey, P.**

Obstetric Outcome of 904 pregnancies after intracytoplasmic sperm injection. Human Reproduction, 1996, Vol.11, Suppl.4, 121-129.

**82. Wood, C., Mc Master, R., Rennie, G., Trounson, A., Leeton, J.**

Factors influencing pregnancy rates following in vitro fertilization and embryo transfer. Fertility and Sterility, 1985, Vol. 43, No.2, 245-250.

# Anhang

## 8.1 Tabellarium

Tabelle 1

	Einling	Zwilling	Drilling
Präeklampsie	6,7%	11,5%	17,1%
Frühgeburt	10,7%	37,8%	61%
Wachstumsretardierung	3,9%	7,4%	10,5%
stationäre Behandlung	11,2%	28,1%	42,1%

Diedrich et al., 1992

Tabelle 2

	Australien Studie 1 Studie 2	England Studie 3 Studie 4	Frankreich Studie 5 Studie 6	Finnland Studie 7	Israel Studie 8
Fallzahl an Schwangerschaften	1.= 1510 2.= 2242	3.= 1267 4.= 763	5.= 1637 6.= 7024	7.= 1015	8.= 1149
Anteil der Mehrlingsschwangerschaften	1.= 22,4% 2.= 22,2%	3.= 23% 4.= 23% N.= 1%	5.= 27% 6.= 26,8%	7.= 27% N.= 1,1%	8.= 23,6%
Anteil der Zwillingsschwangerschaften	1.= 18,7% 2.= /	3.= 19% 4.= 19%	5.= 23% 6.= 22,4%	7.= 21,7%	8.= 18,7%
Anteil der Drillingsschwangerschaften	1.= / 2.= /	3.= 4% 4.= 4%	5.= 4% 6.= 4,2%	7.= 4,6%	8.= 4,6%
Anteil der Mehrlinge	1.= / 2.= /	3.= 40% 4.= 39%	5.= / 6.= 44,3% N.= 2,3%	7.= /	8.= /
Anteil der Zwillinge	1.= / 2.= /	3.= 30% 4.= 30%	5.= / 6.= 34,1%	7.= /	8.= /
Anteil der Drillinge	1.= / 2.= /	3.= 10% 4.= 9%	5.= / 6.= 10,2%	7.= /	8.= /
Frühgeburtenquote Gesamt	1.= 27% 2.= /	3.= 24% 4.= 25% N.= 6%	5.= 22,7% 6.= 29,3%	7.= 24,7% N.= 5%	8.= 28,6%
Frühgeburtenquote bei Einlingsschwangerschaften	1.= 18,5% 2.= 17,8%	3.= 13% 4.= 14% N.= 7%	5.= 12,2% 6.= 9,4% N.= 5,6%	7.= 11% N.= 4,5%	8.= 19,3%
Frühgeburtenquote bei Zwillingsschwangerschaften	1.= 48,5% 2.= 53,6%	3.= 57% 4.= 59% N.= 38%	5.= 43,8% 6.= 43,4%	7.= 62,7% (MI) N.= 42,8%	8.= 52,7%
Frühgeburtenquote bei Drillingsschwangerschaften	1.= 96,8% 2.= 95,3%	3.= 95% 4.= 95%	5.= 83,9% 6.= 90,5%	7.= 62,7% (MI)	8.= 88,6%

Studie 1: Australian In- Vitro Fertilization Collaborative Group, 1988

Studie 2: Saunders et al., 1989

Studie 3: MRC Working Party, 1990

Studie 4: Rizk et al., 1991

Studie 5: Rufat et al., 1994

Studie 6.: FIVNAT, 1995

Studie 7.: Gissler et al., 1995

Studie 8: Friedler et al., 1992

N.= Normbevölkerung MI.= Mehrlinge

**Tabelle 3**

	Australien Studie 1 Studie 2	England Studie 3 Studie 4	Frankreich Studie 5 Studie 6	Finnland Studie 7	Israel Studie 8
Kinder < 2500 Gramm	1.= 34,8% 2.= 36,5%	3.= 32% 4.= 32% N.= 7%	5.= 34,7% 6.= 36,2% N.= 5,2%	7.= 30,6% N.= 3,9%	8.= 23,8%
Einlinge < 2500 Gramm	1.= 15,5% 2.= 15,9%	3.= 12% 4.= 14% N.= 6%	5.= 12,3% 6.= 11,2% N.= 6%	7.= 6,2% N.= 3,2%	8.= 14,6%
Zwillinge < 2500 Gramm	1.= 57% 2.= 61,8%	3.= 55% 4.= 53%	5.= 55,4% 6.= 59,7%	7.= 58,9% MI N.= 37,7% MI	8.= 49,5%
Drillinge < 2500 Gramm	1.= 95,4% 2.= 96,1%	3.= 94% 4.= 92%	5.= 84,4% 6.= 94,6%	7.= 58,9% MI N.= 37,7% MI	8.= 92,5%
Kinder < 1500 Gramm	1.= 9,7% 2.= /	3.= 7% 4.= 6% N.= 1%	5.= 4,9% 6.= 5,6%	7.= 7% N.= 0,7%	8.= 6,3% N.= 0,7%
Einlinge < 1500 Gramm	1.= 4,8% 2.= /	3.= / 4.= 4%	5.= 1,6% 6.= 1,5% N.= 0,5%	7.= 2,6% N.= 0,7%	8.= 3,9%
Zwillinge < 1500 Gramm	1.= 12,9% 2.= /	3.= / 4.= 8%	5.= 5,9% 6.= 6,1%	7.= 12,6% MI N.= 7,4% MI	8.= 9,9%
Drillinge < 1500 Gramm	1.= 35,9% 2.= /	3.= / 4.= 22%	5.= 18,8% 6.= 25,7%	7.= 12,6% MI N.= 7,4% MI	8.= 30,6%

Studie 1: Australian In- Vitro Fertilization Collaborative Group, 1988

Studie 2: Saunders et al., 1989

Studie 3: MRC Working Party, 1990

Studie 4: Rizk et al., 1991

Studie 5: Rufat et al., 1994

Studie 6: FIVNAT, 1995

Studie 7: Gissler et al., 1995

Studie 8: Friedler et al., 1992

N.= Normbevölkerung MI.= Mehrlinge

**Tabelle 8**

<b>Geschlechtsverteilung U6</b>				
	ICSI	IVF	SGA	Non-SGA
Gesamt	202	107	71	238
Männlich	108(53,5%)	62 (57,9%)	39 (54,9%)	131 (55%)
Weiblich	94 (46,5%)	45 (42,1%)	32 (45,1%)	107 (45%)
<b>Geschlechtsverteilung U7</b>				
	ICSI	IVF	SGA	Non-SGA
Gesamt	110	84	46	148
Männlich	52 (47,3%)	49 (58,3%)	25 (54,3%)	76 (51,4%)
Weiblich	58 (52,7%)	35 (41,7%)	21 (45,7%)	72 (48,6%)
<b>Geschlechtsverteilung U8</b>				
	ICSI	IVF	SGA	Non-SGA
Gesamt	36	61	20	77
Männlich	22 (61,1%)	36 (59%)	14 (70%)	44 (57,1%)
Weiblich	14 (38,9%)	25 (41%)	6 (30%)	33 42,9%)
<b>Geschlechtsverteilung U9</b>				
	ICSI	IVF	SGA	Non-SGA
Gesamt	3	52	10	45
Männlich	1 (33,3%)	33 (63,5%)	7 (70%)	27 (60%)
Weiblich	2 (66,7%)	19 (36,5%)	3 (30%)	18 (40%)

**Tabelle 9**

<b>Verteilung SGA, Non-SGA in den Gruppen U6</b>		
Gruppe	SGA	Non-SGA
IVF	22 (31%)	85 (35,7%)
ICSI	49 (69%)	153 (64,3%)
<b>U7: Verteilung SGA, Non-SGA in den Gruppen</b>		
Gruppe	SGA	Non-SGA
IVF	18 (39,1%)	66 (44,6%)
ICSI	28 (60,9%)	82 (55,4%)
<b>U8: Verteilung SGA, Non-SGA in den Gruppen</b>		
Gruppe	SGA	Non-SGA
IVF	10 (50%)	51 (66,2%)
ICSI	10 (50%)	26 (33,8%)
<b>U9: Verteilung SGA, Non-SGA in den Gruppen</b>		
Gruppe	SGA	Non-SGA
IVF	10 (100%)	42 (93,3%)
ICSI	0	3 (6,7%)



Tabelle 10

<b>target height U1</b>		
Gruppe	Gruppengröße	target-height
IVF-Einlinge	90	176,1 ± 8,3cm
IVF-Mehrlinge	32	177,4 ± 8,1cm
ICSI-Einlinge	155	176,0 ± 8,2cm
ICSI-Mehrlinge	61	177,0 ± 8,4cm
SGA	75	176,6 ± 8,4cm
Non-SGA	263	176,3 ± 7,8cm
<b>target height U6</b>		
Gruppe	Gruppengröße	target height
IVF	106	175,9 ± 7,8cm
ICSI	201	176,2 ± 8,0cm
SGA	71	176,3 ± 8,4cm
Non-SGA	236	176,1 ± 7,7cm
<b>target height U7</b>		
Gruppe	Gruppengröße	target height
IVF	83	175,7 ± 7,8cm
ICSI	108	175,4 ± 7,5cm
SGA	46	175,6 ± 8,0cm
Non-SGA	146	175,5 ± 7,4cm
<b>target height U8</b>		
Gruppe	Gruppengröße	target height
IVF	60	175,7 ± 7,6cm
ICSI	35	178,0 ± 8,3cm
SGA	20	177,5 ± 8,6cm
Non-SGA	146	176,3 ± 7,6cm
<b>target height U9</b>		
Gruppe	Gruppengröße	target height
IVF	52	176,1 ± 7,8cm
ICSI	3	171,8 ± 4,9cm
SGA	10	177,8 ± 8,0cm
Non-SGA	44	175,4 ± 7,5cm

## Übersicht 1

### Korrelationen:

Es werden nur signifikante Korrelationen für die in der Einführung aufgezählten Parametern wiedergegeben (Test: Korrelationskoeffizient nach Pearson).

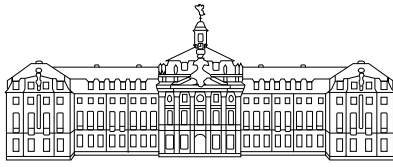
Das Geschlecht, hierbei insbesondere das Männliche, scheint mit einem schlechten 5-Minuten Apgar zu korrelieren. Die weitere Überprüfung dieses Ergebnisses des Pearson-Tests mittels eines Chi-Quadrat-Tests zeigte jedoch keinen signifikanten Zusammenhang mehr.

Die Parität, insbesondere die Mehrlingsschwangerschaft, zeigt einen hoch signifikanten Zusammenhang mit Komplikationen während der Schwangerschaft ( $p = 0,000$ ), der Frühgeburtlichkeit ( $p = 0,000$ ) und einem schlechten 5-Minuten Apgar ( $p = 0,000$ ).

Das Alter der Mutter zeigt signifikante Korrelationen mit dem Geschlecht des Kindes ( $p = 0,042$ ) und der Parität ( $0,005$ ), hierbei insbesondere mit der Mehrlingsschwangerschaft.

Die Frühgeburtlichkeit korreliert hoch signifikant mit der Parität ( $p = 0,000$ ), mit Komplikationen während der Schwangerschaft ( $p = 0,000$ ) und mit einem schlechten 5-Minuten Apgar.

Die Risikogruppe SGA korreliert lediglich hoch signifikant mit der Parität ( $p = 0,000$ ), hierbei insbesondere mit der Mehrlingsschwangerschaft.



WESTFÄLISCHE WILHELMS-UNIVERSITÄT MÜNSTER

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Lübeck Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck

**Klinik für Kinder- und Jugendmedizin**  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. K. Kruse

Bereich neonatologische und  
pädiatrische Intensivmedizin

Oberarzt Dr. med. Th. Wygold

Tel.: 0451-500-2959  
Fax: 0451-500-2590  
Email: [wygold@paedia.ukl.mu-luebeck.de](mailto:wygold@paedia.ukl.mu-luebeck.de)

Datum:

Liebe Familie,

Sie haben sich vor einiger Zeit wegen Kinderwunsches an die Frauenklinik der Universität Münster gewandt. Es wurde versucht, Ihnen per intracytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) oder in-vitro-Fertilisation (IVF) zu helfen.

Wir möchten nun im Rahmen einer wissenschaftlichen Untersuchung herausfinden, wie gut Kinder nach ICSI oder IVF in den ersten Jahren ihres Lebens wachsen und möchten Sie dafür um Ihre Mitarbeit bitten. Für diese Untersuchung haben wir den beiliegenden Fragebogen angefertigt. Wir bitten Sie herzlich, diesen Bogen auszufüllen und an uns zurückzusenden. Bitte messen Sie sich, Ihren Partner sowie die betroffenen Kinder wie unten beschrieben. Die benötigten Angaben zu den früheren Messungen der Körperhöhe Ihres Kindes/Ihrer Kinder können Sie dem gelben Vorsorgeheft entnehmen. Sie können uns auch gerne Kopien der entsprechenden Seiten zuschicken. Bitte kopieren Sie dann auch die Wachstumskurven am Ende des Heftes mit. Gerne können Sie uns aber auch unter der oben angegebenen Telefonnummer anrufen und die Daten telefonisch durchgeben. Ein kleiner Tipp zur Beantwortung der Fragen nach der Größe der Eltern und deren Pubertätsbeginn.

Das Wachstum der Kinder ist genetisch festgelegt. Daher interessiert uns für die Einschätzung des Wachstums auch die Größe der Eltern des Kindes. Die Messung erfolgt am einfachsten mit Hilfe einer zweiten Person. Die zu messende Person stellt sich auf Strümpfen mit dem Rücken an einen Türrahmen. Beide Hacken und der Rücken sollen den Rahmen berühren. Die Person steht aufrecht gestreckt, jedoch nicht auf Zehenspitzen sondern flach auf beiden Fußsohlen.

Die zweite Person legt der zu messenden Person ein Buch auf den Kopf und mißt mit einem Zollstock die Distanz zwischen Fußboden und Unterkante des Buches. Dieser Wert wird als Körperhöhe notiert.

Der Beginn der Pubertät kennzeichnet den Anfang vom Ende des Wachstums. Auch dieser Zeitpunkt ist genetisch festgelegt. Uns interessiert bei der Mutter das Alter zum Zeitpunkt der ersten Regelblutung, beim Vater das Alter, in dem erstmals pubertätstypische Veränderungen (Bartstoppeln, Stimmbruch) bemerkt wurden. Bitte geben Sie dieses Alter möglichst auf 6 Monate genau an (also z.B. 13, 13½, 14 Jahre usw., gerne aber auch **genauer**).

Die Teilnahme an unserer Befragung ist selbstverständlich freiwillig. Ihre Daten werden anonymisiert, so dass keine Rückschlüsse auf Sie und Ihre Familie möglich sind. Für Ihre Rückfragen steht Ihnen unser Doktorand Herr cand. med. Muck jederzeit und gerne unter der oben angegebenen Telefonnummer zur Verfügung. Wir bedanken uns herzlich für Ihre Unterstützung.

**Dr. Th. Wygold**  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum Lübeck

**Dr. A. Neff**  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Bereich neonatologische und  
pädiatrische Intensivmedizin

Oberarzt Dr. med. Th. Wygold

Tel.: 0451-500-2959

Fax: 0451-500-2590

Email: [wygold@paedia.ukl.mu-luebeck.de](mailto:wygold@paedia.ukl.mu-luebeck.de)

Datum:

Liebe Familie,

wir hatten Sie vor etwa 10 Wochen angeschrieben mit der Bitte um Unterstützung bei unserer Studie über das Wachstum von Kindern nach Intracytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) oder In-Vitro-Fertilisation (IVF). Diese Studie ist ein Gemeinschaftsprojekt der Medizinischen Universität zu Lübeck und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster unter Federführung unserer Klinik.

Die Daten, die wir von anderen angeschriebenen Familien bislang zurückerhalten haben, sind bereits sehr aufschlussreich. Leider haben wir bis heute noch keine Rückantwort von Ihnen erhalten. Um eine eindeutige und statistisch abgesicherte Antwort auf unsere Fragestellung zu erreichen, ist jedoch die Auswertung eines großen Datensatzes erforderlich. Daher möchten wir Sie mit diesem Schreiben erneut herzlich um Ihre Unterstützung bitten.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie den beiliegenden Fragebogen ausfüllen und an uns zurücksenden. Die Teilnahme an unserer Befragung ist selbstverständlich freiwillig. Ihre Daten werden anonymisiert, so dass keine Rückschlüsse auf Sie und Ihre Familie möglich sind. Bestehende Fragen beantworten wir Ihnen gerne, wenn Sie uns anrufen. Wir wollten uns mit diesem Schreiben noch einmal bei Ihnen in Erinnerung bringen. Aus Respekt vor Ihrer Privatsphäre werden wir danach von unserer Arbeitsgruppe aus keine weiteren Versuche der Kontaktaufnahme unternehmen. Sollten Sie uns in den letzten Tagen den Rückantwortbogen bereits zurückgeschickt haben, so betrachten Sie dieses Schreiben bitte als gegenstandslos.

Wir bedanken uns herzlich für Ihre Unterstützung.

Dr. Th. Wygold  
Projektleiter

## Hilfe zum Ausfüllen des Fragebogens

Bitte messen Sie sich, Ihren Partner sowie die betroffenen Kinder wie unten beschrieben. Die benötigten Angaben zu den früheren Messungen der Körperhöhe Ihres Kindes/Ihrer Kinder können Sie dem gelben Vorsorgeheft entnehmen. Sie können uns auch gerne Kopien der entsprechenden Seiten zuschicken. Bitte kopieren Sie dann auch die Wachstumskurven am Ende des Heftes mit. Gerne können Sie uns aber auch unter der oben angegebenen Telefonnummer anrufen und die Daten telefonisch durchgeben.

Das Wachstum der Kinder ist genetisch festgelegt. Daher interessiert uns für die Einschätzung des Wachstums auch die Größe der Eltern des Kindes. Die Messung erfolgt am einfachsten mit Hilfe einer zweiten Person. Die zu messende Person stellt sich auf Strümpfen mit dem Rücken an einen Türrahmen. Beide Hacken und der Rücken sollen den Rahmen berühren. Die Person steht aufrecht gestreckt, jedoch nicht auf Zehenspitzen sondern flach auf beiden Fußsohlen.

Die zweite Person legt der zu messenden Person ein Buch auf den Kopf und mißt mit einem Zollstock die Distanz zwischen Fußboden und Unterkante des Buches. Dieser Wert wird als Körperhöhe notiert.

Der Beginn der Pubertät kennzeichnet den Anfang vom Ende des Wachstums. Auch dieser Zeitpunkt ist genetisch festgelegt. Uns interessiert bei der Mutter das Alter zum Zeitpunkt der ersten Regelblutung, beim Vater das Alter, in dem erstmals pubertätstypische Veränderungen (Bartstoppeln, Stimmbruch) bemerkt wurden. Bitte geben Sie dieses Alter möglichst auf 6 Monate genau an (also z.B. 13, 13½, 14 Jahre usw., gerne aber auch genauer).

## *Fragebogen*

	<b>Geburtsdatum</b>	<b>Aktuelle Körperlänge</b>	<b>Alter bei Pubertätsbeginn</b>
Vater:	.....	.....,..... cm	..... Jahre
Mutter:	.....	.....,..... cm	..... Jahre

**Kind**  männlich  weiblich

	<b>Datum</b>	<b>Körperlänge</b>	<b>Körpergewicht</b>	<b>Besonderes ?</b>
Geburt (U 1):	.....	..... cm	..... gr	.....
U 2:	.....	..... cm	..... gr	.....
U 3:	.....	.....,..... cm	..... gr	.....
U 4:	.....	.....,..... cm	..... gr	.....
U 5:	.....	.....,..... cm	..... gr	.....
U 6:	.....	.....,..... cm	..... gr	.....
U 7:	.....	.....,..... cm	..... gr	.....
U 8:	.....	.....,..... cm	..... gr	.....
U 9:	.....	.....,..... cm	..... gr	.....

**Leidet ihr Kind an einer chronischen Krankheit (z.B. Asthma, chronische Bronchitis, Herzfehler...)**

nein  ja, .....

seit.....

**Dürfen wir bei Rückfragen telefonisch mit Ihnen Kontakt aufnehmen ?**

nein  ja, Tel.Nr.: (.....).....

## 8.2 Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich:

bei Herrn Prof. Dr. med. O. Hiort für die Möglichkeit der Promotion.

bei Herrn Dr. med. T. Wygold für die Hilfestellung sowie Unterstützung bei der Planung und Durchführung dieser Arbeit.

bei Herrn Prof. Dr. med. K. Diedrich für die Möglichkeit der Einsichtnahme und Datenanalyse des Archivs der Frauenheilkunde der Universität Lübeck.

bei Herrn Priv. Doz. Dr. med. M. Ludwig für die freundliche Unterstützung sowie Einsichtnahme seiner ICSI Datenbank.

bei Herrn Prof. Dr. med. L. Kiesel für die Möglichkeit der Einsichtnahme und Datenanalyse des Archivs der Frauenheilkunde der Westfälische Wilhelms-Universität Münster.

bei Herrn Dr. A. Katalinic für die statistische Beratung bei dieser Arbeit.

bei Herrn S. Rüter für die Interpolation der Daten sowie Entwicklung der Software.

bei meinen Eltern, ohne deren Unterstützung und Geduld die Realisierung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

bei meiner Frau Kirsten Muck, die mich stets unterstützt und motiviert hat.

### 8.3 Lebenslauf

Name: Muck, Christian  
Geburtsdatum: 01.07.1974  
Geburtsort: Münster  
Familienstand: verheiratet  
Adresse: Dahlweg 20, 48153 Münster

#### Schulausbildung:

1981- 1985: Grundschule Harderberg  
1985- 1987: Orientierungsstufe Kloster Oesede  
1987- 1994: Gymnasium Oesede  
Juni 1994: Abschluss: Abitur

#### Hochschulausbildung:

1995-1997: **Vorklinische Ausbildung:** Medizinische Universität Lübeck  
1997: Physikum  
1997-1998: **Erster Abschnitt der Klinischen Ausbildung:** Medizinische Universität Lübeck  
1998: Erstes Staatsexamen  
**Zweiter Abschnitt der Klinischen Ausbildung:** Medizinische Universität Lübeck  
1998-1999: Medizinische Universität Louis Pasteur, Strasbourg, Frankreich  
1999-2002: Medizinische Universität Lübeck  
2002: Zweites Staatsexamen  
  
2002-2003: **Dritter Abschnitt der Klinischen Ausbildung:**  
Städtische Kliniken Osnabrück, Akademischen Lehrkrankenhaus der Westfälischen  
Wilhelms-Universität Münster (Innere Medizin/Anästhesie/Chirurgie)  
05/ 2003: Drittes Staatsexamen

#### Klinische Ausbildung:

05/ 2003- 10/ 2004: AiP Pädiatrie, Franziskus-Hospital Münster  
Seit 10/ 2004: Assistenzarzt Pädiatrie, Franziskus-Hospital Münster

Münster, 09.05.06