

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des
Universitätsklinikums Schleswig–Holstein; Campus Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. K. Diedrich

Geburten nach intrazytoplasmatischer Spermieninjektion

**Prospektive und kontrollierte Analyse von Geburtsdaten sowie
perinataler Morbidität und Mortalität von Kindern nach ICSI
im Vergleich mit Kindern nach spontaner Konzeption.**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

des Universitätsklinikums Schleswig–Holstein; Campus Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Ina Meißner

aus Wilhelmshaven

Lübeck 2004

Gutachter

1. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Michael Ludwig
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. phil. Hans-Heinrich Raspe

Tag der mündlichen Prüfung: 27.10.2004

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 27.10.2004

Gez. Prof. Dr. med. Peter Dominiak
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	6
1.1. Bedeutung der männlichen Subfertilität in der Sterilitätsbehandlung	6
1.2. Die intracytoplasmatische Spermieninjektion	6
1.3. Alternativen zur intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) in der Therapie der männlichen Subfertilität	7
1.4. Erfolge durch die intracytoplasmatische Spermieninjektion	9
1.5. Daten der nach ICSI geborenen Kinder	10
1.6. Ziel der vorliegenden Arbeit	11
2. <u>Material und Methode</u>	13
2.1. Studiendesign	13
2.1.1. Das Mainzer Modell	13
2.1.2. Das Patientenkollektiv	14
2.1.3. Die Patientenkontakte	15
2.1.4. Nachuntersuchung der im Rahmen der Studie geborenen Kinder	15
2.1.5. Datenerhebung im Fall von Totgeburt, Abruption oder Abort	16
2.1.6. Vorgehen bei Verweigerung der Nachuntersuchung	16
2.2. Statistische Grundlagen	17
2.3. Datengrundlage dieser Arbeit	18
2.4. Definitionen	18

<u>3. Ergebnisse</u>	19
3.1. Schwangerschaftsverlauf	19
3.2. Präpartale und perinatale Mortalität	21
3.3. Daten zur Geburt der Kinder	24
3.4. Mortalität und Morbidität	28
<u>4. Diskussion</u>	31
4.1. Bedeutung und Bewertung der Studie	31
4.2. Sectio Caesarea	33
3.3. Morbidität und Mortalität	34
4.4. Problematik der Mehrlingsschwangerschaften	37
4.5. Perinatales Outcome	38
4.6. Mentale Entwicklung	41
<u>5. Zusammenfassung</u>	43
<u>6. Abkürzungsverzeichnis</u>	44
<u>7. Literaturverzeichnis</u>	45
<u>8. Danksagung</u>	51
<u>9. Lebenslauf</u>	52
Anhang 1: 59 teilnehmende IVF Zentren	53
Anhang 2: 25 teilnehmende Pädiater/Genetiker	56
Anhang 3: Erster Kontakt	58
Anhang 4: Zweiter Kontakt	59
Anhang 5: Dritter Kontakt	60

1. Einleitung

1.1. Bedeutung der männlichen Subfertilität in der Sterilitätsbehandlung

Bei ungewollt kinderlosen Paaren, das sind etwa 10% der Bevölkerung in westlichen Industrienationen (Lange et al. 1990), stellte die männliche Fertilitätsstörung bis zum Beginn der neunziger Jahre meist den limitierenden Faktor in der Sterilitätstherapie dar.

Bei subfertilen Paaren beträgt der Anteil des männlichen Faktors etwa 50%. (Küpker et al. 2000) Dabei sind in 30% der Fälle ausschließlich schwere männliche Fertilitätsstörungen ursächlich für die Kinderlosigkeit, in 20% der Fälle werden Gründe bei beiden Partnern gefunden (Howards 1995). Allerdings lässt sich nur in ca. 70% der Fälle männlicher Subfertilität eine Ursache eruieren, etwa 30% müssen als „idiopathisch“ bezeichnet werden, was einen genetischen Faktor vermuten lässt. Tatsächlich sind bei männlicher Subfertilität bei bis zu 5% genetische Alterationen numerischer oder struktureller Art nachweisbar (Bals – Pratsch et al. 1998; Pauer und Engel. 2000). Bei der männlichen Gesamtbevölkerung dagegen finden sich nur ungefähr 1% pathologische Karyotypen (Testart et al. 1996).

1.2. Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion

1992 publizierten Gianpiero Palermo et al. die ersten Ergebnisse über erfolgreiche Fertilisationen und Schwangerschaften durch intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) (Palermo et al. 1992). Per Zufall war damals aus einer subzonalen Spermatozoeninjektion eine intrazytoplasmatische Spermatozoeninjektion entstanden. Darunter versteht man die Injektion eines einzelnen Spermatozoons direkt in das Ooplasma der Eizelle. Dabei wird die letzte Barriere, die Ooplasmamembran, überwunden. Man geht davon aus, dass die Erzielung von Fertilisierung, Schwangerschaft und Geburt eines gesunden Kindes bei diesem Verfahren unabhängig von der Qualität der Spermien ist (Ludwig und Katalinic 2003). Allein vollkommen immotile Spermien können nicht verwendet werden (Küpker et al. 1995; Nagy et al. 1995; Oehninger et al. 1995; Palermo et al. 1995; Palermo et al. 1993).

Nach ovarieller Stimulation werden die Eizellen durch transvaginale, ultraschallgesteuerte Punktion gewonnen und können dann im Labor für die ICSI vorbereitet werden. Hier werden sie von Cumuluszellen und der Corona radiata mechanisch–chemisch befreit und die Mikroinjektion von speziell aufbereiteten Spermien wird unter mikroskopischer Kontrolle durchgeführt.

Eine ICSI ist immer dann indiziert, wenn aufgrund eines pathologischen Spermiogramms eine Fertilisierung in vivo oder in vitro sonst nicht zu erwarten wäre. Ferner erstrecken sich die Indikationen z.B. auf diejenigen Patientinnen, die aus unbekanntem Gründen keine Fertilisierung nach konventioneller in vitro Fertilisation (IVF) zeigen, und bei solchen mit immunologischer Sterilität.

Durch operative Methoden der Spermengewinnung aus dem Nebenhoden (*microsurgical epididymal sperm aspiration*, MESA) (Silber et al. 1995; Tournaye et al. 1994) beziehungsweise aus dem Hodengewebe (*testicular sperm extraction*, TESE) (Silber et al. 1995; Devroey et al. 1994) konnte die Indikationsstellung für die Durchführung weiter ausgedehnt werden.

Auch unreife Spermatiden können mit Hilfe der Verfahren „ROSI“ (*round spermatid injection*) und „ELSI“ (*elongated spermatid injection*) verwendet werden (Bals – Pratsch et al. 1998). Zurzeit sind die Schwangerschaftsraten durch diese Verfahren aber noch vergleichsweise gering. Tatsächlich wird bezweifelt ob überhaupt durch die Verwendung von runden Spermatiden Schwangerschaften zu erzielen sind.

Mittlerweile ist ICSI die Methode der Wahl bei schwerer männlicher Infertilität geworden.

1.3. Alternativen zur intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) als Therapie der männlichen Subfertilität

Zur Sterilitätstherapie bei männlicher Subfertilität wurden neben der ICSI auch andere Therapiekonzepte entwickelt. Bei den möglichen Behandlungsmethoden kann man unterscheiden zwischen kausalen und nicht–kausalen Verfahren.

Im Folgenden beschränkt sich die Darstellung auf die nicht–kausalen Verfahren, da es in den meisten Fällen nicht gelingt, die männliche Subfertilität kausal zu behandeln. So konnten verschiedene Studien, die sich mit der Wirkung der gängigen Medikamente zur kausalen Behandlung der männlichen Subfertilität beschäftigten, für keine der untersuchten Stoffe Therapieeffekte verifizieren (Knuth et al. 1987; Bals–Pratsch et al. 1989; WHO Task Force on the diagnosis and treatment of infertility 1989; Clark and Sherins 1989; WHO Task Force on the prevention and management of infertility 1992; Glezerman et al.

1993; Keck et al. 1994; Schill 1992). Eine zusammenfassende Übersicht bietet z.B. die Arbeit von Howards et al. (1995).

Bei „moderaten“ Formen männlicher Subfertilität können durch homologe intrauterine Insemination oder konventionelle IVF auf nicht-kausalem Wege Schwangerschaften erzielt werden. Diese sollen daher kurz dargestellt werden.

Bei der „intrauterinen Insemination“ (IUI) wird die Spermatozoensuspension mittels eines Katheters in den Uterus eingespült. Diese Behandlungsmethode erfordert vergleichsweise geringe personelle, technische und medikamentöse Aufwendungen. Die klassischen Indikationen sind die zervikale, die männlich bedingte sowie die idiopathische Sterilität.

Unter der „in vitro Fertilisation“ (IVF) versteht man das Zusammenbringen von Spermien und Eizelle außerhalb des weiblichen Körpers. Herangereiften Eizellen werden durch transvaginale ultraschallgesteuerte Punktion gewonnen, üblicherweise in einer kurzen Vollnarkose. Nach der Fertilisation und dem Durchlaufen des Vorkernstadiums und der ersten Zellteilungen werden ein bis drei Embryonen am zweiten Tag in den Uterus eingesetzt. Als Hauptindikation ist hier die tubare Sterilität zu nennen. Aber auch bei hormonellen oder immunologischen Problemen, bei Endometriose, leichten Einschränkungen des Spermioграмms oder idiopathischer Sterilität kann die IVF erfolgreich eingesetzt werden, wenn andere Therapieformen versagen.

Bei beiden Methoden stellt v.a. die Qualität der Spermien bezüglich Spermienmorphologie, -motilität, und -konzentration – neben dem fortgeschrittenen Alter der Frau – den limitierenden Faktor dar. Mit dem Unterschreiten einer bestimmten Grenze ist nur noch ausnahmsweise mit einer Fertilisierung der Eizelle zu rechnen (Küpker et al. 1994; Alpüstün et al. 1993).

Bei schweren Formen männlicher Subfertilität werden bzw. wurden in der Vergangenheit verschiedene Methoden der assistierten Reproduktion entwickelt. Im Rahmen der „subzonalen Spermatozoeninjektion“ (SUZI) werden einzelne Spermien in den perivitellinen Spalt eingebracht, um die Notwendigkeit der Penetration der Zona pellucida zu umgehen (Laws – King et al. 1987). So wird die direkte Fusion mit der Ooplasmamembran ermöglicht. Nachteilig waren bei diesem Verfahren das vermehrte Auftreten von Polyploidien und die insgesamt geringe Fertilisierungsrate.

Das Verfahren des „Zona Drilling“ besteht aus einem Andauern der Zona pellucida mittels saurer Tyrode-Lösung. Durch die entstandene Öffnung in der Zona pellucida können die Spermien in einer begrenzten Region direkt auf die Oozytenoberfläche gelangen. Dabei sind für die sich anschließende IVF 50.000 motile Spermien ausreichend. Als Nachteile bei

diesem Verfahren sind v.a. die hohe Polyspermierate und relativ häufige Schädigungen an den Eizellen zu nennen (Gordon et al. 1988).

Bei der „partiellen Zona Dissektion“ (PZD) wird die Zona pellucida mittels einer Glaskapillare eröffnet – ebenfalls mit dem Ziel, diese Barriere für die Spermien zu umgehen (Cohen et al. 1988; Malter und Cohen 1989).

Bei den genannten Verfahren handelt es sich um mechanische Penetrationshilfen. Die Verschmelzung mit der Ooplasmamembran muss das, notwendigerweise motile, Spermium jedoch selbstständig erreichen.

Nach der Einführung der ICSI haben diese Verfahren an Bedeutung verloren und werden nicht mehr angewendet.

1.4. Erfolge durch die intrazytoplasmatische Spermieninjektion

Bei der ICSI kann man von einer Fertilisierungsrate von durchschnittlich 50% und einer Schwangerschaftsrate von durchschnittlich 24% pro Transfer ausgehen (Ludwig und Diedrich 1999a; Küpker et al. 1996).

Von Seiten der Frau wird die Erfolgsrate vor allem durch ihr Lebensalter limitiert. Ab dem 35. Lebensjahr ist ein Abnehmen der Schwangerschaftsraten zu verzeichnen (Engel et al. 1998; Ludwig und Diedrich 1999a).

Die Abortraten nach assistierter Reproduktion sind im Vergleich zu den Abortraten nach spontaner Konzeption erhöht. Man muss dabei jedoch berücksichtigen, dass ein Großteil der Aborte noch vor der klinischen Schwangerschaftsfeststellung stattfindet. Durch die genauen Verlaufskontrollen in Studien über assistierte Reproduktion werden daher mehr Aborte erkannt werden als in der Normalbevölkerung (Ludwig et al. 1999a).

Das Verfahren der ICSI stellte sich als sehr effiziente Methode zur homologen Fertilisation der Eizelle v.a. bei schwerer männlicher Subfertilität heraus. In Deutschland werden nach dem Stand von 1999 jährlich fast 25.000 ICSI-Zyklen durchgeführt (Deutsches IVF Register 2003).

In Deutschland werden nach dem Stand von 1999 jährlich fast 25.000 ICSI-Zyklen durchgeführt (Deutsches IVF Register 2003). Die Anzahl der durchgeführten intrazytoplasmatischen Spermieninjektionen stieg in den letzten Jahren sehr stark an. Waren bis 1998 weltweit mehr als 7000 Kinder nach ICSI geboren (Engel et al. 1998), verzeichnete man bis zum Jahr 2000 bereits mehr als 18.000 nach ICSI geborene Kinder, die in Studien erfasst waren (Ludwig und Diedrich 2000). Tatsächlich dürfte sich die Zahl mittlerweile bei deutlich über 100.000 bewegen (Ludwig und Diedrich 1999b, c). ICSI hat

daher für die Beurteilung von Schwangerschaftsverläufen, Geburt und Gesundheit geborener Kinder eine erhebliche Bedeutung gewonnen.

1.5. Daten der nach ICSI geborenen Kinder

Wenngleich sich ICSI auch zu einer „Routinemethode“ entwickelt hat, so wird doch immer wieder die Frage nach der Sicherheit dieses Verfahrens gestellt. Auch wenn es im Vergleich zur konventionellen IVF kein erhöhtes Gesundheitsrisiko zu geben scheint (Bonduelle et al. 2002; Hansen et al. 2002), so wiesen verschiedene Studien auf eine erhöhte Fehlbildungsrate bei assistierter Reproduktion im Vergleich zu natürlicher Konzeption hin (Wennerholm et al. 2000; Ericson und Källen 2001; Hansen et al. 2002; Ludwig und Katalinic 2002). Daten zum Schwangerschaftsverlauf oder peripartal erhobene Daten von Schwangerschaften nach ICSI im direkten Vergleich zu spontan konzipierten Schwangerschaften fehlen in der Literatur.

In allen Studien, die sich mit der Gesundheit der nach ICSI geborenen Kinder befassen, fällt eine erhöhte Mehrlingsrate auf, die sich zwischen 20 und 50% bewegt (Ludwig et al. 1996; Ludwig et al. 1999a; Bonduelle et al. 1996a+b). Demgegenüber steht eine Mehrlingsrate nach spontaner Konzeption von 1-2%. Diese im Rahmen der ICSI erhöhte Mehrlingsrate lässt sich durch den Transfer von mehreren, in Deutschland bis zu drei, Embryonen erklären und unterscheidet sich nicht von derjenigen bei konventioneller IVF-Therapie.

Die Mehrlingsschwangerschaften führen bekanntermaßen ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit (Geburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche) mit sich. Die Rate an Frühgeburten bewegt sich für Einlinge nach ICSI zwischen 11% und 18%, für Zwillinge zwischen 53% und 66% und für Drillinge zwischen 96% und 100% (Bonduelle et al. 1996a+b und 1998a; Ludwig et al. 1999b). Auch dies unterscheidet sich nicht von den Zahlen, die man für andere Verfahren der assistierten Reproduktion oder die spontan konzipierten Mehrlingsschwangerschaften kennt. Deutlich wird das Problem der Frühgeburtlichkeit auch bei der Betrachtung der „very low birth weight babies“ (< 1500g). Ludwig et al. (1999b) konnten an retrospektiven Daten zeigen, dass 80% der Drillinge bei der Geburt weniger als 1500g gewogen haben, aber nur 5,8% der Zwillinge und 1,79% der Einlinge. Die erhöhte Mehrlingsrate führt so über die Frühgeburtlichkeit und ihre Folgen zu einer erhöhten postpartalen Mortalität bei Kindern nach ICSI-Schwangerschaften. So beschreiben Bonduelle et al. beispielsweise in ihrer Studie über 423 Kinder nach ICSI neun postpartale Todesfälle. Sieben dieser Kinder stammten aus Mehrlingsschwangerschaften,

sechs der neun Kinder waren vor der vollendeten 28. SSW geboren worden (Bonduelle et al. 1996a). Ludwig et al. (1999b) beschreiben in ihrer Studie Ähnliches. Von 267 Kindern verstarben sechs innerhalb der ersten 30 Lebenstage. Bei diesen sechs Kindern handelte es sich um Mehrlinge, die alle vor der vollendeten 27. SSW geboren wurden.

Einige Untersuchungen zeigten im Vergleich zur Normalbevölkerung ein geringeres Geburtsgewicht speziell bei Einlingen nach ICSI (Bonduelle et al. 1998a; Loft et al. 1999; Schieve et al. 2002). Auch bezüglich IVF-Schwangerschaften beschrieben Doyle (1992) und Verlaenen (1995) eine hohe Inzidenz an Frühgeburten und niedrigem Geburtsgewicht bei Einlingen. Ebenso lassen sich jedoch Studien aufzeigen, die für Einlinge nach ICSI oder IVF kein schlechteres Outcome beschrieben (Tarlantzis et al. 1998; Wisanto et al. 1995 und 1996; Gissler et al. 1995). Die Sektiorate steigt erwartungsgemäß mit zunehmendem Mehrlingsstatus, wobei z.B. Ludwig et al. (1999b) und Gissler et al. (1995) eine erhöhte Sektiorate für Zwillinge nach ICSI (60%) bzw. für Mehrlinge nach IVF (62,3%) im Vergleich zu Zwillingsschwangerschaften nach spontaner Konzeption beschrieben. In der Studie von Wennerholm (1996) fiel zudem eine erhöhte Sektiorate von Einlingen nach ICSI (25,7%) auf.

Des Weiteren haben sich Studien mit der mentalen Entwicklung der nach ICSI geborenen Kinder beschäftigt. Bisher konnten noch keine einheitlichen Ergebnisse erhoben werden. Bowen et al. (1998) postulierten für einjährige Jungen nach ICSI einen signifikant niedrigeren „mental development index“ als bei entsprechenden Kindern nach IVF und nach spontaner Konzeption, im Alter von 5 Jahren war diese Signifikanz jedoch nicht mehr nachweisbar (Leslie et al. 2003). Bei der Studie von Sutcliffe et al. (1999) zeigten sich in Hinsicht auf den „Griffiths scale of mental development“ keine Unterschiede zwischen den Kollektiven, während in der Untersuchung von Bonduelle et al. (1998b) die Kinder nach ICSI ihrem Alter stets ein bis drei Monate voraus waren.

1.6. Ziel der vorliegenden Arbeit

Die bereits beschriebenen Probleme in den verschiedenen Studien machen deutlich, dass es einer prospektiven, kontrollierten Studie bedarf, um verlässliche Aussagen bezüglich der Gesundheit der Kinder nach ICSI treffen zu können.

Diese Arbeit ist Teil eines größeren Projekts, welches eine prospektive, kontrollierte Kohortenstudie zum Inhalt hatte.

Das Hauptinteresse der vorliegenden Arbeit liegt darin, zu ermitteln, ob es zwischen dem ICSI-Kollektiv und einem Kollektiv spontan konzipierter Kinder aus Sachsen-Anhalt bei

vergleichbarer Datenerhebung in folgenden Punkten signifikante Unterschiede zu verzeichnen gibt:

- Unterschiede hinsichtlich der Geburtsdaten, wobei im Besonderen die Gestationswoche, Geburtsgewicht und Geburtslänge, Kopfumfang, Geschlecht und APGAR–Werte berücksichtigt werden
- Unterschiede hinsichtlich Häufigkeit und Zeitpunkt der stattgefundenen Spätaborte und Totgeburten
- Unterschiede hinsichtlich des Geburtsmodus
- Unterschiede hinsichtlich der perinatalen Mortalität und Morbidität

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Die vorliegende Studie ist eine Initiative des D.I.R. (Deutsches IVF Register) als Einrichtung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Das Studienprotokoll wurde vom Ethikkomitee der Medizinischen Universität zu Lübeck genehmigt. Die Studienzentrale wurde in Kollaboration getragen von der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität zu Lübeck, der Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Johannes–Gutenberg–Universität Mainz und dem Institut für Sozialmedizin der Medizinischen Universität zu Lübeck. Bei der ICSI follow up Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie mit zwei Gruppen. Die exponierte Gruppe beinhaltet die nach ICSI konzipierten und geborenen Kinder. Das nicht exponierte Kollektiv besteht aus ausschließlich spontan konzipierten Kindern aus dem Raum des Bundeslandes Sachsen-Anhalt. Die Untersuchung aller Kinder wurde für die ersten acht Lebenswochen nach dem „Mainzer Modell“ geplant.

Die Studie wurde von Herrn Priv. Doz. Dr. med. Michael Ludwig von der gynäkologisch-reproduktionsmedizinischen Seite sowie von Herrn Dr. med. Alexander Katalinic von der epidemiologischen Seite her geleitet.

2.1.1. Das Mainzer Modell

Für das Design dieser Studie wurde die Untersuchung der Kinder dem Untersuchungsschema des Mainzer Modells in seinen wesentlichen Teilen angelehnt, welches bereits 1993 in einer Empfehlung der Bundesärztekammer als vorbildlich herausgestellt wurde. Das Mainzer Modell ist ein prospektives, standardisiertes Fehlbildungsregister, welches seit 1990 besteht und mit dessen Hilfe eine Fehlbildungsrate bei spontan konzipierten Kindern von 7,3 % errechnet werden konnte. Dies entspricht der international zu erwartenden Prävalenz in aktiven Fehlbildungsregistern (Lynberg und Edmonds 1992) und liegt aufgrund der hohen Qualität des Registers weit oberhalb der Rate von 3%, die beispielsweise in der Perinatalstatistik und im EUROCAT (European Registry of Congenital Anomalies and Twins) registriert wird.

Primäres Ziel der Deutschen ICSI follow up Studie war die Evaluierung der Rate großer Fehlbildungen. Eine Abweichung von 2% gegenüber der Rate bei spontan konzipierten Kindern wurde als klinisch relevant angenommen. Im Rahmen der vorliegenden Studie entstammt das Kontrollkollektiv aus dem am Mainzer Modell orientierten

Fehlbildungsregister Sachsen–Anhalts in der Zeit vom 01.01.1993 bis zum 31.12.2001. In die Studie eingeschlossen wurden alle Lebend- und Totgeburten der Magdeburger Geburtskliniken sowie alle Aborte ab der 16. SSW. Die Definition einer Totgeburt ergibt sich dabei aus folgenden Kriterien: keine Nabelschnurpulsation, keine Herzaktion, keine Atmung und ein Gewicht über 500g. Das Kollektiv besteht aus 8016 Kindern und Feten (7941 Lebendgeborene, 32 Totgeborene, 15 Spontanaborte und 28 Abruptiones nach der 16. SSW).

Bei den nach ICSI geborenen Kindern wurde die standardisierte Untersuchung durch einen von insgesamt fünfundzwanzig in Neonatologie und klinischer Genetik erfahrenen Pädiatern oder Humangenetikern durchgeführt, der auch die Fehlbildungen diagnostizieren und kodieren konnte. Die Definition der großen Fehlbildungen stützt sich hierbei auf die Definition der EUROCAT (*European Registry of Congenital Anomalies and Twins* 1997). Als große Fehlbildung gilt damit jeder strukturelle Defekt und/oder Dysfunktion des Körpers und/oder der Organe, der eine medizinische Intervention erfordert und das Überleben und die Lebensqualität beeinflusst. Kleine Fehlbildungen waren nicht Gegenstand dieser Studie.

Die Untersuchung bestand aus der standardisierten Erhebung eines körperlichen Status sowie einer Sonografie von Hüften und Nieren. Eine Sonografie des Schädels wurde bei klinischer Auffälligkeit durchgeführt ebenso wie eine Echokardiografie bei klinischem Verdacht auf einen Herzfehler. U.a. wurde bei Neugeborenen mit multiplen Fehlbildungen eine Chromosomenanalyse veranlasst. Die Totgeburten und Aborte wurden soweit möglich durch einen erfahrenen Kinderpathologen untersucht. Auch hier sollte so oft wie möglich eine Chromosomenanalyse durchgeführt werden.

2.1.2. Das Patientenkollektiv

In die Studie, deren Rekrutierung im August 1998 begann und im August 2000 abgeschlossen wurde, wurden 3198 Schwangere nach ICSI aufgenommen. Eine Bedingung für die Aufnahme in das Studienkollektiv war, dass die Schwangerschaft vor der 16. Schwangerschaftswoche gemeldet worden war und zum Zeitpunkt der 16. Schwangerschaftswoche noch bestand. Daraus ergibt sich, dass alle Lebendgeburten, Totgeburten sowie alle Aborte und Abruptiones jenseits der 16. Schwangerschaftswoche in die Studie eingeschlossen wurden. Letztlich konnten 2687 Schwangerschaften weiterverfolgt und die Daten von 3372 Kindern und Feten erhoben werden.

In den teilnehmenden IVF-Zentren (Anhang 1) wurden die Paare über die Studie aufgeklärt und das schriftliche Einverständnis zur Meldung der Daten an die Studienzentrale in Lübeck eingeholt. Als Ausschlusskriterium wurde die fehlende Einwilligung der Eltern festgelegt. Insgesamt 4,1% der Patientinnen haben zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Studie ihr Einverständnis zur weiteren Teilnahme zurückgezogen, 0,2% waren trotz mehrfacher Versuche einer Kontaktaufnahme nicht mehr erreichbar. Die drop-out Rate betrug somit insgesamt 4,3%. Die restlichen, zwar rekrutierten aber nicht weiterverfolgten Schwangerschaften resultierten aus Aborten oder Abruptiones vor der 16. Schwangerschaftswoche.

2.1.3. Die Patientenkontakte

Die teilnehmenden Zentren meldeten jede klinische Schwangerschaft von Paaren, die an der Studie teilnehmen wollten, an die Studienzentrale. Vor der telefonischen Kontaktaufnahme wurden alle Paare in der 15. Schwangerschaftswoche angeschrieben und über den bevorstehenden ersten Kontakt in der 16. Schwangerschaftswoche informiert. Konnte trotz wiederholter Anrufe kein Kontakt hergestellt werden, wurden die Patientinnen nochmals mit der Bitte angeschrieben, selbst Kontakt mit der Studienzentrale aufzunehmen. Der erste telefonische Kontakt dauerte in der Regel ca. fünfzehn Minuten. Die erhobenen Daten wurden anonymisiert und schließlich mit Hilfe eines Datenbanksystems erfasst (Anhang 3). Dabei lehnte sich die Art der erhobenen Daten an das oben beschriebene Mainzer Modell an. In der 28. Schwangerschaftswoche fand dann der zweite telefonische Kontakt statt, dieser dauerte durchschnittlich zehn Minuten (Anhang 4). Bei Mehrlingsschwangerschaften erfolgte der zweite Kontakt bereits in der 26. Schwangerschaftswoche. Danach fanden Telefongespräche in Abständen von zwei bis vier Wochen bis zur Geburt statt, die dazu dienten, die erfassten Daten über den Schwangerschaftsverlauf zu aktualisieren und zu ergänzen. Die Studienzentrale hatte die Aufgabe, die Vorgänge zu koordinieren, die Daten zu speichern und erste Vollständigkeits- und Plausibilitätskontrollen durchzuführen. Jede teilnehmende Person erhielt eine Identifikationsnummer. Die Dateneingabe und die nachfolgenden Auswertungen erfolgten dann anhand der anonymisierten Daten.

2.1.4. Nachuntersuchung der im Rahmen der Studie geborenen Kinder

Nach der Geburt erhielten die Eltern sowie die zuständigen Untersucher, die zuvor von den Eltern ausgewählt worden waren, Unterlagen über die bevorstehende Untersuchung mit der

Bitte, jeweils untereinander Kontakt zur Terminabsprache aufzunehmen. Um möglichst umgehend von der Geburt zu erfahren, wurde den Eltern direkt nach dem ersten Telefonkontakt eine rückfrankierte Postkarte zugesandt, die sie im Falle der Geburt an die Studienzentrale zurückschicken sollten. Die Nachuntersuchung sollte in den ersten sechs bis acht Wochen nach der Geburt durch einen der 25 teilnehmenden Ärzte stattfinden. Die daran beteiligten Untersucher sind in Anhang 2 aufgeführt und waren zu Beginn der Studie in einem zweitägigen Seminar im Ablauf der Untersuchung geschult worden. Die Art der erhobenen Daten zeigt Anhang 5. Für die Fahrtkosten zum Untersuchungszentrum wurde den Eltern eine Fahrtkostenerstattung von 0,50 DM pro Kilometer angeboten. Lag ein Kind länger als sechs Wochen in einem Krankenhaus, in dem ein Pädiater einer solchen Untersuchungsstelle beschäftigt war, so wurde die Untersuchung direkt dort vorgenommen. Musste ein Kind länger in einem Krankenhaus verbleiben, ohne dass ein in die Studie eingebundener Untersucher dort eine Untersuchung im Rahmen der Studie vornehmen konnte, so wurden die Daten des Kindes nach dem Studienschema abtelefoniert. Zur Vereinheitlichung der Datenerhebung geschah das durch die für die pädiatrische Seite der Studie verantwortliche Pädiaterin, Frau Priv. Doz. Dr. med. A. Queißer-Luft. Zusätzlich wurde ein ausführlicher Bericht von dem Arzt angefordert, der die U2 durchgeführt hatte. Auch diese Untersuchungsergebnisse wurden anonymisiert in das Datenbanksystem aufgenommen.

2.1.5. Datenerhebung im Fall von Totgeburt, Abruption oder Abort

Eingeschlossen wurden neben den Lebendgeborenen auch alle Totgeburten, Abruptiones und Aborte nach der 16. Schwangerschaftswoche. Mit den betroffenen Eltern wurde über die Möglichkeit einer Karyotypisierung und pathologischen Untersuchung der Totgeburt bzw. des Abortes gesprochen. Die Informationen über die stattgefundenen Spätaborte und Totgeburten wurden nach Rücksprache mit den Eltern von dem behandelnden Gynäkologen, dem zuständigen Krankenhaus bzw. der Pathologie eingeholt, in der ggf. eine Obduktion durchgeführt worden war. Insgesamt wurden 25,1% der Totgeburten und Spätaborte nach ICSI einer pathologischen Untersuchung zugeführt.

2.1.6. Vorgehen bei Verweigerung der Nachuntersuchung

Es gab Fälle, in denen die Eltern trotz initialem Einverständnis nach der Geburt des Kindes nicht mehr bereit waren, die Nachuntersuchung durchführen zu lassen. Trat dies ein, so wurden die Eltern ein weiteres Mal angerufen, mit dem Ziel, sie doch noch zur Teilnahme

an der Nachuntersuchung zu motivieren. Hierbei wurden sowohl die Wichtigkeit der Nachuntersuchung in Bezug auf die gesamte Studie als auch der Nutzen für das einzelne Kind hervorgehoben. Wollten die Eltern nach diesen Informationen dennoch nicht mit ihrem Kind zur Nachuntersuchung fahren, wurden sie gebeten, die Kopien der Vorsorgeuntersuchungen U1 – U3 und die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchungen von Hüfte und Nieren zur Studienzentrale zu schicken. Insgesamt erhielten wir postpartale Daten von 3372 Kindern. Waren die Eltern auch hierzu nicht bereit, lagen also keine postpartalen Daten vor, wurden die bis dahin erhobenen Daten komplett nicht mit berücksichtigt. Diese Fälle wurden unter „Verweigerungen“ (4,1%) aufgeführt, der Datensatz floss jedoch nicht mit in die Auswertung ein.

2.2. Statistische Grundlagen

Die Untersuchung als prospektive, kontrollierte Kohortenstudie in 2 Gruppen basierte auf 2 Hypothesen, da der Haupt-Zielparameter die Rate großer Fehlbildungen war:

1. Nullhypothese (H_0): Die Fehlbildungsrate nach ICSI ist um 2% höher als die der Kontrollgruppe
2. Alternativhypothese (H_1): Die Fehlbildungsrate nach ICSI ist höchstens um 2% höher als die der Kontrollgruppe

Die einseitige Fragestellung wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit (α) von 5% und einer Power ($1 - \beta$) von 90% festgesetzt. Bei einer erwarteten Fehlbildungsprävalenz von 7% ergibt sich nach der Software SSIZE nach Blackweld (1982), dass jede Kohorte aus mindestens 2788 Kindern bestehen musste.

Der Vergleich der beiden Kohorten wurde anhand von Kontingenztafeln, Mittelwerten und Standardabweichungen durchgeführt. Ermittelte Differenzen wurden durch den Chi-Quadrat-Test oder den Student`s-Test evaluiert. Darüber hinaus wurden relative Risiken, odds ratios und absolute Risiken berechnet. Eine Analyse der Multivariaten wurde mittels logistischer Regression durchgeführt, um die odds ratio für unabhängige Risikofaktoren für Fehlbildungen zu berechnen.

Das Konfidenzintervall wurde für alle Risikoabschätzungen mit 95% berechnet (Altman et al. 2001). Eine statistische Signifikanz wurde für einen p-Wert kleiner als 5% festgelegt.

Die Datenerhebung erfolgte mittels des Statistikprogramms SPSS 11.01. (SPSS, Chicago, I11).

2.3. Datengrundlage dieser Arbeit

Als Datengrundlage dieser Arbeit dienten die von den Pädiatern erhobenen Ergebnisse. Im Rahmen der Nachuntersuchung wurden Geburtszeitpunkt und –verlauf sowie etwaige peri- und postnatale Komplikationen erfragt und nach der ICD–9 Klassifikation verschlüsselt (Anhang 3). Die Geburtsmaße der Kinder sowie die APGAR–Werte wurden dem Vorsorgeheft entnommen.

2.4. Definitionen

1. Gestationsalter: gerechnet ab dem Tag der Follikelpunktion als 2 + 0 Schwangerschaftswochen
2. Totgeburt: intrauteriner oder intrapartaler Tod ab einem Geburtsgewicht $\geq 500\text{g}$ und keine Nabelschnurpulsation sowie keine Herzaktion und keine Atmung
3. Frühgeburt: Lebendgeburt vor Vollendung der 37. SSW
4. Perinatale Mortalität: pränatale Todesfälle ab der 39. SSW, sowie alle Totgeburten und neonatalen Todesfälle bis zum 7. Lebenstag bezogen auf 1000 geborene Kinder
5. geringes Geburtsgewicht („low birth weight“; LBW): Geburtsgewicht $< 2500\text{g}$
6. sehr geringes Geburtsgewicht („very low birth weight“; VLBW): Geburtsgewicht $< 1500\text{g}$

3. Ergebnisse

3.1. Schwangerschaftsverlauf

Von 2687 Schwangerschaften, die mit der Geburt von 3307 Kindern endeten, konnten die Daten vollständig erhoben werden. Insgesamt wurden die Daten von 3372 Kindern und Feten untersucht. Wie sich aus den Daten des deutschen IVF-Registers näherungsweise errechnen lässt, wurden im Studienzeitraum von August 1998 bis August 2000 ca. 7650 Kinder nach ICSI geboren. Dies würde bedeuten, dass 44% dieser Kinder in der vorliegenden Studie erfasst worden wären. In die Studie wurden alle Schwangerschaften aufgenommen, die die 15. Schwangerschaftswoche überschritten hatten. Das mütterliche Alter im ICSI-Kollektiv betrug $32,9 \pm 3,9$ Jahre, im Magdeburger Kontrollkollektiv waren die Mütter $27,0 \pm 4,8$ Jahre alt ($p < 0,01$).

Im Kontrollkollektiv aus Magdeburg wurden im Zeitraum zwischen dem 01.01.1993 und dem 31.12. 2001 7938 Schwangerschaften bzw. 7941 geborene Kinder registriert. Das gesamte Kontrollkollektiv bestand aus 8016 Kindern und Feten. Die Mehrlingsrate in beiden Kollektiven wies einen signifikanten Unterschied auf : 23,4% im ICSI- Kollektiv zu 0,9% im Kontrollkollektiv. In der Studiengruppe kam es in 35 Fällen zur Fehlgeburt nach der 16. Schwangerschaftswoche. Dies entspricht einer Abortrate von 1,0%. 12 Totgeburten wurden festgestellt (0,4%). Entsprechend ließ sich in der Kontrollgruppe eine Abortrate von 0,2% erheben. Hier kam es im Untersuchungszeitraum zu 32 Totgeburten (0,4%).

Bezüglich der Abortrate ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied ermitteln.

Diese Daten sind in Tabelle 1 der Übersicht halber dargestellt.

Tabelle 3.1.1.**Daten zum Schwangerschaftsverlauf der nach ICSI und spontaner Konzeption eingetretenen Schwangerschaften**

Schwangerschaftsverlauf	ICSI-Kollektiv	%	Kontrollkollektiv	%
Untersuchte Kinder / Feten	3372		8016	
Schwangerschaften gesamt	2687		7938	
Einlingsschwangerschaften ¹	2059	76,6	7860	99,02
Zwillingsschwangerschaften ¹	576	21,4	77	0,96
Drillingsschwangerschaften ¹	53	2	1	0,01
Mehrlingsrate ¹ *	629	23,4	78	0,98
Lebendgeburten ²	3307	98,1	7941	99,1
Männliche Kinder ²	1679	50,0	4137	51,6
Weibliche Kinder ²	1662	49,3	3877	48,4
Ohne Angabe des Geschlechts ²	31	1	2	0,03
Aborte \geq 16. SSW ^{*, 2, 3}	35	1	15	0,2
Abruptiones	18	0,5	28	0,3
Totgeburten	8	0,24	26	0,32

¹ Prozentangaben bezogen auf die Schwangerschaften

² Prozentangaben bezogen auf alle untersuchten Kinder und Feten

³ SSW: Schwangerschaftswoche

* : statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven ($p < 0,01$)

3.2. Präpartale und perinatale Mortalität

34 Kinder des ICSI-Kollektivs (1,01%) verstarben innerhalb der ersten sieben Lebenstage, im Magdeburger Kollektiv betrug diese Rate bei 17 Todesfällen 0,21%. Die perinatale Mortalität stieg in beiden Kollektiven mit zunehmendem Mehrlingsstatus. Bezüglich der Spontanaborte ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven

Tabelle 3.2.1.

Mortalität bezogen auf alle Kinder einer Gruppe

a)

Verstorbene bezogen auf alle Kinder der jeweiligen Gruppe	Einlinge				p
	ICSI Kollektiv (n= 2059)		Kontrollkollektiv (n= 7860)		
	n	%	n	%	
Spontanabort	13	0,63%	11	0,14%	< 0,01
Induzierter Abort	16	0,78%	28	0,36%	< 0,05
Totgeburt	1	0,05%	23	0,29%	< 0,05
Tod i. d. ersten sieben Lebenstagen	9	0,44%	0	0%	< 0,01
Intrauteriner Fruchttod/Spontanabort	2	0,10%	5	0,06%	n.s.
Intrauteriner Fruchttod/Totgeburt	1	0,05%	0	0%	n.s.
Summe der Verstorbenen der jeweiligen Gruppe	42	2,04%	80	1,02%	< 0,01

b)

Verstorbene bezogen auf alle Kinder der jeweiligen Gruppe	Zwillinge				p
	ICSI Kollektiv (n= 1153)		Kontrollkollektiv (n= 153)		
	n	%	n	%	
Spontanabort	13	1,13%	2	1,31%	n.s.
Induzierter Abort	2	0,17%	-	-	n.s.
Totgeburt	6	0,52%	3	1,96%	< 0,05
Tod i. d. ersten sieben Lebenstagen	15	1,30%	4	2,61%	n.s.
Intrauteriner Fruchttod/Spontanabort	4	0,35%	2	1,31%	n.s.
Intrauteriner Fruchttod/Totgeburt	3	0,26%	1	0,65%	n.s.
Summe der Verstorbenen der jeweiligen Gruppe	43	3,73%	12	1,02%	< 0,05

c)

Verstorbene bezogen auf alle Kinder der jeweiligen Gruppe	Drillinge				p ¹
	ICSI Kollektiv (n= 160)		Kontrollkollektiv (n= 3)		
	n	%	n	%	
Spontanabort	3	1,88%	-	-	n.s.
Induzierter Abort	-	-	-	-	
Totgeburt	1	0,63%	-	-	n.s.
Tod i. d. ersten sieben Lebenstagen	10	6,25%	-	-	n.s.
Intrauteriner Fruchttod/Spontanabort	-	-	-	-	
Intrauteriner Fruchttod/Totgeburt	-	-	-	-	
Summe der Verstorbenen der jeweiligen Gruppe	14	8,75%	0	0%	n.s.

¹: ein statistischer Vergleich war nicht möglich, da zu den Drillingen im ICSI Kollektiv kein Kontrollkollektiv bzw. nur eine Drillingsschwangerschaft existierte

d)

Verstorbene bezogen auf alle Kinder der jeweiligen Gruppe	Gesamt				p
	ICSI Kollektiv (n=3272)		Kontrollkollektiv (n=8016)		
	n	%	n	%	
Spontanabort	29	0,86%	13	0,16%	< 0,01
Induzierter Abort	18	0,53%	28	0,35%	n.s.
Totgeburt	8	0,24%	26	0,32%	n.s.
Tod i. d. ersten sieben Lebenstagen	34	1,01%	17	0,21%	< 0,01
Intrauteriner Fruchttod/Spontanabort	6	0,18%	2	0,02%	< 0,01
Intrauteriner Fruchttod/Totgeburt	4	0,12%	6	0,07%	n.s.
Summe der Verstorbenen der jeweiligen Gruppe	99	8,75%	92	1,15%	< 0,01

Tabelle 3.2.2.

Mortalität bezogen auf alle Verstorbenen einer Gruppe

a)

Verstorbene bezogen auf alle Verstorbenen der jeweiligen Gruppe	Einlinge			
	ICSI Kollektiv (n= 42)		Kontrollkollektiv (n= 80)	
	n	%	n	%
Spontanabort	13	30,95%	11	13,75%
Induzierter Abort	16	38,10%	28	35,00%
Totgeburt	1	2,38%	23	28,75%
Tod i. d. ersten sieben Lebenstagen	9	21,43%	13	16,25%
Intrauteriner Fruchttod/Spontanabort	2	4,76%	-	-
Intrauteriner Fruchttod/Totgeburt	1	2,38%	5	6,25%
Summe der Verstorbenen der jeweiligen Gruppe	42	100,00%	0	100,00%

b)

Verstorbene bezogen auf alle Verstorbenen der jeweiligen Gruppe	Zwillinge			
	ICSI Kollektiv (n= 43)		Kontrollkollektiv (n= 12)	
	n	%	n	%
Spontanabort	13	30,95%	2	16,67%
Induzierter Abort	2	38,10%	-	-
Totgeburt	6	2,38%	3	25,00%
Tod i. d. ersten sieben Lebenstagen	15	21,43%	4	33,33%
Intrauteriner Fruchttod/Spontanabort	4	4,76%	2	16,67%
Intrauteriner Fruchttod/Totgeburt	3	2,38%	1	8,33%
Summe der Verstorbenen der jeweiligen Gruppe	43	100,00%	12	100,00%

c)

Verstorbene bezogen auf alle Verstorbenen der jeweiligen Gruppe	Drillinge			
	ICSI Kollektiv (n= 14)		Kontrollkollektiv (n= 0)	
	n	%	n	%
Spontanabort	3	21,43%	-	-
Induzierter Abort	-	-	-	-
Totgeburt	1	7,14%	-	-
Tod i. d. ersten sieben Lebenstagen	10	71,43%	-	-
Intrauteriner Fruchttod/Spontanabort	-	-	-	-
Intrauteriner Fruchttod/Totgeburt	-	-	-	-
Summe der Verstorbenen der jeweiligen Gruppe	14	100,00%	0	0%

d)

Verstorbene bezogen auf alle Verstorbenen der jeweiligen Gruppe	Gesamt			
	ICSI Kollektiv (n=99)		Kontrollkollektiv (n=92)	
	n	%	n	%
Spontanabort	29	29,29%	13	14,13%
Induzierter Abort	18	18,18%	28	30,43%
Totgeburt	8	8,08%	26	28,26%
Tod i. d. ersten sieben Lebenstagen	34	34,34%	17	18,48%
Intrauteriner Fruchttod/Spontanabort	6	6,06%	2	2,17%
Intrauteriner Fruchttod/Totgeburt	4	4,04%	6	6,25%
Summe der Verstorbenen der jeweiligen Gruppe	99	100,00%	92	100,00%

Statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Spontanaborte zwischen den Kollektiven ($p < 0,01$)

3.3. Daten zur Geburt der Kinder

33,5% der Einlinge nach ICSI wurden per Sectio geboren, im Kontrollkollektiv betrug die Sectiorate unter den Einlingen 13,9%. Mit zunehmendem Mehrlingsstatus stiegen die Sectioraten in beiden Kollektiven an. Insgesamt wurden 42,6% der Schwangerschaften nach ICSI und 18,8% der Schwangerschaften nach spontaner Konzeption durch eine Sectio entbunden (Tabelle 3.3.1.).

Die Geburtsdaten der lebendgeborenen Kinder nach ICSI und nach spontaner Konzeption sind in den Tabellen 3.3.2. a–c aufgeführt. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Geburtsdaten der Einlinge und der Mehrlinge, der sich jedoch in beiden Kollektiven zeigte. Ein Geburtsgewicht unter 2500g fand sich bei 29,9% der Kinder nach ICSI und bei 6,2% der Kinder nach spontaner Konzeption. Auch die Rate an VLBW Kindern war im ICSI-Kollektiv mit 7,3% höher als im Kontrollkollektiv (1,36%). Nach Aufschlüsselung der Daten anhand des Mehrlingsstatus wird deutlich, dass sich die Unterschiede in den Geburtsgewichten in beiden Kollektiven meistens durch die unterschiedlichen Gestationsalter erklären lassen. Fasst man alle Kinder aus dem ICSI-Kollektiv mit einem Geburtsgewicht unter 2500g zusammen, so erkennt man, dass 78% aus Mehrlingsschwangerschaften stammen. 96,8% aller Drillinge und 56,7% der Zwillinge, aber nur 10,9% aller Einlinge haben ein Geburtsgewicht < 2500g. Durch die deutlich geringere Mehrlingsrate haben die Mehrlinge im Kontrollkollektiv nur einen vergleichsweise geringen Anteil (17,5%) an den LBW und VLBW - Kindern.

Einzig für die Gruppe der Einlinge, auch für die Subgruppe der spontan entbundenen Einlinge, ließen sich im ICSI-Kollektiv signifikant erniedrigte Geburtsmaße und Gestationsalter feststellen. Betrachtet man die Geburtsgewichte in Abhängigkeit vom Gestationsalter so konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven hinsichtlich dieses Zusammenhangs festgestellt werden. (Tabelle 3.3.3.)

Im ICSI-Kollektiv endeten 33,7% aller Schwangerschaften vor der 37. SSW. Im Kontrollkollektiv waren dagegen nur 11,8% aller Schwangerschaften von Frühgeburtlichkeit betroffen. Dieser signifikante Unterschied bleibt selbst bei gesonderter Betrachtung der Einlinge erhalten (Tabelle 3.3.4.)

Tabelle 3.3.1.
Geburtsmodus

	Einlinge			Zwillinge			Drillinge			Gesamt		
	ICSI (n= 2059)	Kontrolle (n=7860)	p	ICSI (n= 576)	Kontrolle (n= 77)	p	ICSI (n= 53)	Kontrolle (n=1)	P	ICSI (n= 2679)	Kontrolle (n= 7938) ³	p
Sectio (gesamt)	33,5% ¹	13,9%	< 0,01	69,8%	51,9%	< 0,01	96,2%	100%	n.s.	42,6%	18,8%	< 0,01
Sectio (primär)	19,2%	6,6%	< 0,01	52,6%	29,8%	< 0,01	92,5%	-	n.s.	27,9%	6,9%	< 0,01
Sectio (sek.)	14,2%	7,2%	< 0,01	16,7%	22,1%	n.s.	3,8%	100%	n.s.	14,6%	7,4%	< 0,01
Vaginal operativ	7,5%	8,7%	n.s.	3,7%	5,9%	n.s.	-	-	-	6,5%	8,7%	< 0,01
Spontanpartus	58,6%	74,7%	< 0,01	25,0%	36,2%	< 0,05	3,8%	-	n.s.	50,3%	74,3%	< 0,01
Andere	0,4%	2,7%	< 0,01	1,6%	5,9%	< 0,05	-	-	-	0,9%	2,8%	< 0,01

¹ : Prozentzahlen jeweils bezogen auf die Zahl der Einlinge, Zwillinge bzw. Drillinge

² : Fehlende Angaben zum Geburtsmodus bei 8 von 2687 Schwangerschaften des ICSI-Kollektivs; Grundgesamtheit daher: 2679 Schwangerschaften

³ : Grundgesamtheit des Kontrollkollektivs: 7938 Schwangerschaften

Tabelle 3.3.2.

Geburtsdaten

Geburtsdaten	Einlinge			Zwillinge			Drillinge		
	ICSI-Kollektiv	Kontrollkollektiv	p	ICSI-Kollektiv	Kontrollkollektiv	p	ICSI Kollektiv	Kontrollkollektiv	p
Anzahl der geborenen Kinder (n)	2059	7860		1153	153		160	3	
Lebendgeburten (n)	2017	7780		1110	141		146	3	
Gestationsalter (in Wochen)	38,4 ± 3,4	39,2 ± 2,3	< 0,01	35,2 ± 3,5	35,0 ± 3,6	n.s.	31,3 ± 3,5	32 ± 0	n.s.
Geschlecht männlich (n) (%)	1022 (50,1%)	4047 (51,5%)	n.s.	566 (49,1%)	89 (58,2%)	0,036	91 (56,9%)	1 (33,3%)	n.s.
Geschlecht weiblich (n) (%)	1020 (49,1%)	3811 (48,5%)		573 (49,7%)	64 (41,8%)		69 (43,1%)	2 (66,7%)	
Ohne Angabe des Geschlechts(n)	17	2		14	-		-	-	
10 min. APGAR-Wert	9,8 ± 0,9	9,7 ± 1,4	0,02	9,4 ± 1,4	9,0 ± 2,5	n.s.	8,6 ± 2,2	9,0 ± 1	n.s.
Geburtsgewicht (in g)	3214 ± 714	3368 ± 580	< 0,01	2320 ± 636	2299 ± 738	n.s.	1541 ± 519	1207 ± 235	n.s.
Körperlänge (in cm)	50,6 ± 4,7	51,8 ± 3,4	< 0,01	46,0 ± 4,6	46,0 ± 5,7	n.s.	41,6 ± 4,3	39,0 ± 3,6	n.s.
Kopfumfang (in cm)	34,5 ± 2,1	34,8 ± 1,9	< 0,01	32,3 ± 2,8	31,9 ± 4,1	n.s.	29,2 ± 2,7	28,0 ± 1,0	n.s.
Geburtsgewicht <2500g (low birth weight) (%)	10,9%	5,3%	< 0,01	56,7%	52,3%	n.s.	96,8%	100%	n.s.
Geburtsgewicht <1500g (very low birth weight) (%)	3,2%	1,1%	< 0,01	10,0%	13,9%	n.s.	46,2%	100%	n.s.

Alle Werte sind Mittelwerte mit Standardabweichung, sofern in der Tabelle nicht anders angegeben

Tabelle 3.3.3.
Geburtsgewicht

Gewicht in Gramm ¹	ICSI Kollektiv	Kontrollkollektiv
Geburt vor Vollendung der 33. SSW	1183 ± 566	1127 ± 630
Geburt vor Vollendung der 37. SSW	2437 ± 492	2762 ± 539
Geburt ab der 38. SSW	3342 ± 541	3466 ± 457

¹: Angaben als Mittelwerte ± Standardabweichung
Es bestand zwischen beiden Kollektiven hinsichtlich dieses Zusammenhangs kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 3.3.4.
Frühgeburlichkeit (Geburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche)

Gesamtanzahlen (Schwangerschaften)			Frühgeburten im ICSI- Kollektiv		Frühgeburten im Kontrollkollektiv		p
ICSI	Kontrolle		n	%	n	%	
Einlinge	2059	7860	399	19,38% ¹	879	11,18%	< 0,01
Zwillinge	576	77	456	79,17%	60	77,92%	n.s.
Drillinge	53	1	52	98,11%	1	100,00%	n.s.
Gesamt	2687	7938	907	33,76%	940	11,84%	< 0,01

¹ : Prozentangaben bezogen auf die Schwangerschaften der jeweiligen Gruppe

3.4. Mortalität und Morbidität

Verlegungen in eine Kinderklinik zur Überwachung oder für Interventionen traten in dem Studienkollektiv häufiger auf (27,6% vs. 10,4%) (Tabelle 3.4.1.). Hierbei konnte ein signifikanter Unterschied nur für die Subgruppe der Einlinge und für die Gesamtkollektive, nicht jedoch für die Mehrlinge festgestellt werden. Unreife und Mangelgeburt waren die Diagnosen, die am häufigsten zu einer Verlegung in allen Subgruppen beider Kollektive führten. Auch hier ergab die gesonderte Betrachtung der Mehrlinge keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kollektiven.

Die Rate an Kindern, die nur zur Beobachtung aufgenommen wurden, unterschied sich in beiden Kollektiven nicht signifikant (2,34% vs. 1,58%) (Tabelle 3.4.2. a-d).

Tabelle 3.4.1.

Verlegung in eine Kinderklinik

Verlegung	ICSI Kollektiv		Kontrollkollektiv		p
	n	%	n	%	
Einlinge	283	13,7%	769	9,8%	< 0,01
Zwillinge	508	44,1%	65	42,5%	n.s.
Drillinge	141	88,1%	3	100,0%	n.s.
Gesamt	932	27,6%	837	10,4%	< 0,01

Tabelle 3.4.2.

Die sechs häufigsten Verlegungsgründe bezogen auf alle verlegten Kinder innerhalb einer Gruppe. Gezeigt sind die Daten für Einlinge (a), Zwillinge (b), Drillinge (c) sowie das Gesamtkollektiv (d).

a)

Verlegte Einlinge ICSI 283 (283/2059 = 13,74%)	Verlegte Einlinge Kontrolle 769 (769/7860 = 9,78%)
Unreife / Mangelgeburt ¹ 118 (41,69%)	Unreife / Mangelgeburt ¹ 288 (37,45%)
Ikterus 42 (14,84%)	Asphyxie / Hypoxie / Zyanose 202 (26,27%)
Generalisierte Infektion 40 (14,13%)	zur Beobachtung 121 (15,73%)
zur Beobachtung 35 (12,37%)	Anomalien Herz / Gr. Gefäße 104 (13,52%)
Atemnotsyndrom 29 (10,25%)	Stoffwechselstörung 83 (10,79%)
andere Atemstörungen 23 (8,13%)	andere Atemstörungen 74 (9,62%)

Mehrfachnennungen waren möglich.

¹: bezüglich des Verlegungsgrundes „Unreife/ Mangelgeburt“ ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven ($p < 0,01$)

b)

Verlegte Zwillinge ICSI 508 (508/1153 = 44,06%)	Verlegte Zwilling Kontrolle 65 (65/153 = 42,48%)
Unreife / Mangelgeburt ¹ 379 (74,61%)	Unreife / Mangelgeburt ¹ 54 (83,08%)
Atemnotsyndrom 48 (9,45%)	Asphyxie / Hypoxie / Zyanose 24 (36,92%)
zur Beobachtung 44 (8,66%)	Atemnotsyndrom 9 (13,85%)
Ikterus 42 (8,28%)	Ikterus 8 (12,31%)
andere Atemstörungen 42 (8,28%)	andere Atemstörungen 7 (10,77%)
Gastrointestinale Störungen 32 (6,3%)	Stoffwechselstörung 6 (9,23%)

Mehrfachnennungen waren möglich

¹: bezüglich des Verlegungsgrundes „Unreife / Mangelgeburt“ ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven

c)

Verlegte Drillinge ICSI 141 (141/160 = 88,13%)	Verlegte Drillinge Kontrolle 3 (3/3 = 100%)
Unreife / Mangelgeburt ¹ 131 (92,91%)	Unreife / Mangelgeburt ¹ 3 (100%)
Atemnotsyndrom 15 (10,64%)	Ikterus 3 (100%)
Ikterus 8 (5,67%)	Krämpfe / Encephalopathie 2 (66,67%)
Andere Atemstörungen 4 (2,84%)	Asphyxie / Hypoxie / Zyanose 2 (66,67%)
Asphyxie / Hypoxie / Zyanose 3 (2,13%)	Atemnot syndrom 2 (66,67%)
Hämolytische Störung 3 (2,13%)	Hämatolog. Störg. / intrakran. Blutg. / gastroint. Störg. / Hernien 1 (33,33%)

Mehrfachnennungen waren möglich.

¹: bezüglich des Verlegungsgrundes „Unreife / Mangelgeburt“ ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven

d)

Verlegte Kinder ICSI 932 (932/3372 = 27,64%)	Verlegte Kinder Kontrolle 837 (837/8016 = 10,44%)
Unreife / Mangelgeburt ¹ 628 (67,38%)	Unreife / Mangelgeburt ¹ 345 (41,22%)
Ikterus 92 (9,87%)	Asphyxie / Hypoxie / Zyanose 228 (27,24%)
Atemnotsyndrom 92 (9,87%)	Zur Beobachtung 127 (15,17%)
zur Beobachtung 79 (8,48%)	<i>Anomalien Herz / Gr. Gefäße</i> 109 (13,02%)
Andere Atemstörungen 68 (7,3%)	Stoffwechselstörung 89 (10,63%)
Generalisierte Infektion 67 (7,19%)	Ikterus 84 (10,04%)

Mehrfachnennungen waren möglich.

¹: bezüglich des Verlegungsgrundes „Unreife/ Mangelgeburt“ ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Kollektiven (p < 0,01)

4. Diskussion

4.1. Bedeutung und Bewertung der Studie

Eine Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen vom 31.12.1997 lautet: „Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) ist derzeit keine Methode der künstlichen Befruchtung im Sinne dieser Richtlinien, da für die Beurteilung dieser Methode keine ausreichenden Unterlagen vorgelegt wurden...“ (Bundesanzeiger Nr. 243; siehe auch: Dt. Ärzteblatt 1998).

Der Frage nach dem Outcome der Kinder nach intrazytoplasmatischer Spermieninjektion ist schon in vielen Studien nachgegangen worden. Allerdings sind die bisher publizierten Ergebnisse zu diesem Thema schwer zu interpretieren, da in keiner Studie ein Kontrollkollektiv aus spontan konzipierten Kindern vorgesehen war, das auf die gleiche standardisierte Weise untersucht wurde wie das Studienkollektiv. Um diese methodische Problematik zu beseitigen, wurde in der hier vorliegenden Studie eine große, prospektive, aktiv erhobene Kohorte von Kindern nach ICSI mit einer ebenfalls prospektiv und aktiv erhobenen Kohorte von spontan konzipierten Kindern verglichen, wobei beide Kollektive nach einem vergleichbaren standardisierten Verfahren untersucht wurden.

Mit der genannten Problematik verbunden ist die Tatsache, dass sich einige Autoren passiv erhobener Register bedienen, andere erheben ihre Daten auf aktive Weise. Es ist verständlich, dass in aktiv erhobenen Kollektiven z.B. die Fehlbildungsraten höher sein werden, da man sorgfältiger nach Auffälligkeiten suchen wird. Als aktives Register sei das Mainzer Fehlbildungsregister erwähnt. Hier wurde aus den Daten von 30.940 Kindern und Feten eine Rate an großen Fehlbildungen von 6,9% ermittelt (Queißer–Luft et al. 2002). Die Perinatalstatistiken sind dagegen passiv erhobene Register. Erwartungsgemäß liegen die Fehlbildungsraten hier deutlich niedriger. So wurde in der Perinatalstatistik von Schleswig–Holstein 1996 aus den Daten von über 25.000 Kindern eine Rate an großen Fehlbildungen von 3,9% errechnet (Perinatalstatistik Schleswig–Holstein 1996). Queißer–Luft und Spranger (1997) verglichen die Daten der aktiven Fehlbildungsregister aus Mainz und Magdeburg mit den internationalen Registern von EUROCAT, in denen die Daten passiv erhoben werden. Es fiel auf, dass die Fehlbildungshäufigkeiten der aktiven Register um das zwei- bis fünffache höher sind als die der passiven Erfassung durch EUROCAT (Queißer–Luft und Spranger 1997).

In der vorliegenden Arbeit wurde für beide Kohorten eine aktive, prospektive Datenerhebung gewählt, um den Bias bezüglich der Genauigkeit der Datenerhebung

möglichst gering zu halten. Allerdings sind in dieser Studie auch einige Aspekte zu nennen, bei denen eine Verbesserung wünschenswert wäre und die bei der Diskussion der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen:

1. Es existiert nur eine regional begrenzte anstatt einer landesweiten Kontrollgruppe.
2. Es konnten nur 44% anstatt 100% der Kinder nach ICSI, die im Studienzeitraum geboren wurden, untersucht werden
3. Die Erhebung und Untersuchung der Kontroll- und der Studienkohorte fanden nicht zeitlich parallel statt
4. Die Studie wurde nicht verblindet durchgeführt
5. Der durchschnittliche Zeitpunkt der Untersuchung postpartal lag in der ICSI-Kohorte später als in der Kontrollkohorte
6. Die Anamnesedaten und die Daten über den Schwangerschaftsverlauf wurden in der Kontrollkohorte nur einmalig erhoben, während in der ICSI-Kohorte die Daten fortlaufend, prospektiv durch Telefonkontakte erhoben wurden

Die ersten drei Punkte stellen v.a. logistische Probleme dar. Die ICSI-Kohorte wurde deutschlandweit erhoben, die Kontrollkohorte stammte dagegen aus Sachsen-Anhalt. Der Vergleich der zwei Kohorten untereinander ist trotzdem statthaft, da kein Unterschied in der Datenlage aus östlichen und westlichen Regionen Deutschlands festgestellt werden konnte. Zudem sind wir der Ansicht, dass ein Anteil von 44% groß genug ist, um ausreichend zuverlässige Aussagen bezüglich der Gesamtheit zu treffen. Darüber hinaus wurde einer Präselektion der Studienkohorte entgegengewirkt, indem die Rekrutierung in der Frühschwangerschaft stattfand, zu einem Zeitpunkt also, zu dem der Ausgang der Schwangerschaft nicht vorhersehbar ist. In der Kontrollkohorte fand die Datenerhebung direkt präpartal bzw. im Zusammenhang mit Abruption, Spätabort oder Totgeburt statt. Die zeitgleiche Datenerhebung der Kohorten konnte leider nicht erreicht werden. Eine Zeittrendanalyse beider Kohorten konnte allerdings zeigen, dass die Datenlage über die Zeit gesehen keinen Trend aufwies.

Dass die Studie nicht verblindet durchgeführt wurde, könnte in der Tat die Ergebnisse verfälschen. Allerdings kann man annehmen, dass durch eine Verblindung eher weniger Auffälligkeiten gefunden worden wären. Es wäre in unserer Studie also eher eine Überrepräsentation von Auffälligkeiten in der ICSI-Kohorte zu erwarten.

Der durchschnittliche Zeitpunkt der Nachuntersuchung lag in der ICSI-Kohorte mit 38 Tagen deutlich später als in der Kontrollkohorte (2. – 7. Lebenstag). Dies erklärt sich aus dem Umstand, dass die Kinder der Kontrollkohorte während ihres Aufenthaltes in der

Geburtsklinik untersucht wurden. Die Kinder der ICSI-Kohorte mussten oft viele Kilometer weit zu dem jeweiligen Untersucher gefahren werden. Dies war ihnen verständlicherweise erst ab einem gewissen Lebensalter zuzumuten. Nun könnte man vermuten, dass bei den „älteren“ ICSI-Kindern eher mehr Fehlbildungen diagnostiziert wurden. Zu diesem Aspekt soll die Arbeit von Hansen et al. (2002) angeführt werden, in der gezeigt werden konnte, dass 2/3 der großen Fehlbildungen innerhalb der ersten sieben Lebensstage diagnostiziert wurden und ca. 90% innerhalb des ersten halben Jahres. Vor allem aber sollte durch die standardisierte Untersuchung in Anlehnung an das Mainzer Modell eine Über- oder Unterrepräsentation von diagnostizierten Fehlbildungen vermieden werden.

Durch die fortlaufende Datenerhebung im ICSI-Kollektiv könnte es im Vergleich zur einmaligen Datenerhebung im Kontrollkollektiv zur Überrepräsentation von Auffälligkeiten kommen. Dies führt auf der anderen Seite aber auch zur Erhebung von mehr Risikofaktoren und damit ggf. ebenfalls zu einem Bias.

4.2. Sectio Caesarea

In der ICSI-Kohorte waren in 42,4% der Schwangerschaften Geburten durch Sectio Caesarea (primär oder sekundär) zu verzeichnen. Im Kontrollkollektiv wurden nur 14,2% der Schwangerschaften durch Sectio beendet. In beiden Kohorten stieg die Rate an primärer Sectio parallel zum Mehrlingsstatus an. Mehr als 50% der Zwillingschwangerschaften endeten per Sectio, bei Drillingsschwangerschaften waren es über 95%. Dies entspricht dem in Deutschland allgemein üblichen Vorgehen bei höhergradigen Mehrlingschwangerschaften. Bei Zwillingschwangerschaften zeigte sich im ICSI-Kollektiv im Vergleich zum Kontrollkollektiv eine durchaus erhöhte Sectiorate (52,5% vs. 29,9%). Diese Auffälligkeit konnten auch andere Autoren wie Gissler et al. (1995) und Ludwig et al. (1999b) anhand ihrer Untersuchungen belegen. In der Studie von Ludwig et al. wurden 60% der Zwillingschwangerschaften nach ICSI per Sectio entbunden. Gissler et al. beschrieben für Finnland eine Sectiorate von 62,3% bei Mehrlingen nach IVF gegenüber 41,3% nach spontaner Konzeption.

Am deutlichsten unterscheiden sich die Sectioraten unserer Studie bei gesonderter Betrachtung der Einlinge. 33,6% aller Einlinge der ICSI-Kohorte, aber nur 13,8% der Einlinge der Kontrollkohorte wurden durch Sectio entbunden. Ähnliches konnten Tan et al. (1992) für Einlinge nach IVF zeigen: 47% der Einlinge wurden hier per Sectio geboren. Möglicherweise spielt bei den hohen Sectioraten der Einlinge und Zwillinge nach

assistierter Reproduktion ein gesteigertes Sicherheitsbedürfnis bei den Eltern und Ärzten im Umgang mit diesen Schwangerschaften eine Rolle. Genaue Daten dazu existieren bisher aber nicht. Fraglich ist, inwieweit überhaupt eine solche Analyse möglich sein könnte. Man könnte an standardisierte Fragebögen denken, um bei den einzelnen Ärzten ihre Gründe für die Entscheidung für oder gegen einen entsprechenden Geburtsmodus zu erheben.

4.3. Morbidität und Mortalität

27,6% der Kinder des Studienkollektivs und 10,4% der Kinder des Kontrollkollektivs mussten auf eine pädiatrische Abteilung verlegt werden ($p < 0,01$). Bei der Interpretation der Daten ist die erhöhte Mehrlingsrate im ICSI-Kollektiv zu berücksichtigen, die eine erhöhte Frühgeburtenrate zur Folge hat. Die Frühgeburtenrate wiederum hat beträchtlichen Einfluss auf die Raten der perinatalen und postpartalen Morbidität und Mortalität.

Auch in der Subgruppe der Einlinge nach ICSI liess sich eine signifikant erhöhte Verlegungsrate aufzeigen. Mit zunehmendem Mehrlingsstatus stiegen die Verlegungsraten in beiden Kollektiven an. Ein signifikanter Unterschied bei der gesonderten Betrachtung der Verlegungsraten der Mehrlinge zeigte sich jedoch nicht.

Ähnliche Beobachtungen lassen sich auch für Kinder aus IVF-Schwangerschaften in der Literatur finden. So untersuchten Ericson et al. (2002) die Hospitalisierungsraten und Verlegungsgründe bei Kinder nach IVF-Schwangerschaften. Sie fanden eine 1,8fach erhöhte Hospitalisierungsrate der Kinder nach IVF im Vergleich zu den Kindern der Gesamtbevölkerung Schwedens. Dieser signifikante Unterschied war zu einem bedeutenden Anteil auf die erhöhte Mehrlingsrate mit der damit verbundenen Frühgeburtenrate zurückzuführen. Doch auch bei gesonderter Betrachtung der termingerecht geborenen Kinder fand sich immer noch eine 1,3fach erhöhte Hospitalisierungsrate. Nach Meinung der Autoren sei dies auf Faktoren der mütterlichen Subfertilität zurückzuführen. Geringes mütterliches Alter, hohe Parität, Rauchen und ungewollte Kinderlosigkeit stellten sich in dieser Studie als Faktoren heraus, die das Risiko einer Hospitalisation erhöhen. Auch die alleinige Betrachtung der Einlinge erbrachte eine erhöhte Hospitalisierungsrate für die Einlinge nach IVF. Ericson et al. postulieren, dass dies die erhöhte Frühgeburtenrate unter den Einlingen widerspiegeln. Die Unterschiede bezüglich der Zwillinge beider Kollektive waren dagegen gering. Die Autoren erklären dies mit der hohen Rate an dizygoten Zwillingen im IVF-Kollektiv einerseits und der

hohen Rate an monozygoten Zwillingen im Kontrollkollektiv andererseits. Da die monozygoten Zwillinge generell ein höheres Morbiditätsrisiko besitzen, würden sich so die Hospitalisierungsraten beider Zwillingskollektive angleichen. Dass monozygote Zwillinge ein erhöhtes Risiko für perinatale Mortalität, Frühgeburtlichkeit und geringes Geburtsgewicht zeigen, konnte auch andere Autoren nachweisen (Kovacs et al. 1989, Fowler et al. 1991, Rydhstroem 1996). Derom et al. (1995) beobachteten, dass v.a. die monochoriotischen monozygoten Zwillinge ein schlechteres Outcome zu haben scheinen. Koudstaal et al. (2000b) verglichen ebenfalls das Outcome von Zwillingen nach IVF mit dem von Zwillingen nach spontaner Konzeption. Auch hier war die Rate an monozygoten Zwillingen in der Kontrollkohorte höher. Es war kein signifikanter Unterschied bezüglich der perinatalen Morbidität und Mortalität zwischen den Kollektiven feststellbar. Allerdings fand sich ein erniedrigtes Geburtsgewicht der Zwillinge nach IVF, welches im Zusammenhang mit einem ebenfalls erniedrigten Gestationsalter stand.

Die Hauptverlegungsgründe beider Kohorten wurden auf das Vorhandensein bestimmter Muster untersucht. Es stellte sich dabei heraus, dass sich die Verlegungsgründe beider Kohorten und in allen Subgruppen nicht wesentlich voneinander unterschieden. Mit den Indikationen Unreife/Mangelgeburt und Atemstörungen (Asphyxie/Hypoxie/Zyanose, Atemnotsyndrom, andere Atemstörungen) liessen sich in allen Subgruppen beider Kollektive mindestens drei der sechs häufigsten Verlegungsgründe abdecken.

Die Verlegungen spiegeln desweiteren die Morbidität beider Kollektive wider. Die beschriebenen Ergebnisse geben somit Anlass zu der Überlegung, dass die Kinder des ICSI Kollektivs nicht an grundsätzlich anderen oder schwereren Erkrankungen leiden als die Kinder des Kontrollkollektivs. Vielmehr verdeutlichen die Verlegungsgründe beider Kollektive die Probleme, die mit Mehrlingsschwangerschaften und Frühgeburtlichkeit einhergehen.

So waren Unreife und Mangelgeburt in allen Subgruppen beider Kollektive die Diagnosen, die am häufigsten zu einer Verlegung in eine Kinderklinik geführt haben.

Auch bei gesonderter Betrachtung der Einlinge bleibt die signifikant ($p < 0,01$) erhöhte Verlegungsrate im Studienkollektiv erhalten (13,7% vs. 9,8%). Es stellte sich die Frage, ob hierbei gewisse subjektive Faktoren eine Rolle spielen, so z.B. dass allein das Wissen um eine vorausgegangene Sterilitätsbehandlung ein größeres Bedürfnis nach sorgfältiger medizinischer Beobachtung hervorruft. Unreife und Mangelgeburt machten mit 5,73% bei den Einlingen nach ICSI einen signifikant ($p < 0,01$) größeren Anteil an den Verlegungen

aus als im Kontrollkollektiv (3,66%). Insofern spielt die erhöhte Rate eines VLBW und LBW sicherlich eine bedeutende Rolle.

In der vorliegenden Studie ergab sich für das ICSI Kollektiv eine erhöhte Rate an Kinder, die „nur zur Beobachtung“ in eine Kinderklinik verlegt wurden. Auch hierbei könnte, wie bereits bei der Diskussion der Sectioraten dargelegt, ein erhöhtes Sicherheitsbedürfnis der Eltern und Ärzte im Umgang mit den Kindern nach assistierter Reproduktion eine Rolle spielen.

Die untersuchte Mortalität bezog sich auf den Zeitraum von der pränatalen Phase (ab der 16. SSW) bis zum 7. Lebenstag. Insgesamt ergab sich für das ICSI-Kollektiv eine signifikant erhöhte Gesamtmortalität bezogen auf diesen Zeitraum von 2,9% und für das Kontrollkollektiv von 1,15%. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bezüglich der Abortrate ab der 16. SSW. 1,0% der Schwangerschaften des ICSI-Kollektivs und nur 0,2% der Schwangerschaften des Kontrollkollektivs endeten mit einem Abort ab der 16. SSW.

Auch die Rate an Todesfällen innerhalb der ersten sieben Lebenstage zeigte sich im ICSI Kollektiv signifikant erhöht (0,18% vs. 0,02%). Die Totgeburtenrate war in beiden Kohorten vergleichbar und lag mit 0,24% bzw. 0,32% im unteren Bereich dessen, was aus der Literatur bekannt ist (0,5% - 1,69%; Wisanto et al. 1996; Loft et al. 1999; Wennerholm et al. 2000; Bonduelle et al. 2002). Dabei muss noch berücksichtigt werden, dass in den Studien eine Totgeburt verschieden definiert wurde. So wurden in der Studie von Bonduelle et al. (2002) Totgeburten ab der 20. SSW, in der dänischen Studie von Loft ab der 24. SSW und in der schwedischen Studie von Wennerholm erst ab der 28. SSW eingeschlossen. Bei gesonderter Betrachtung der Einlinge ergab sich allerdings eine signifikant erhöhte Totgeburtenrate im ICSI Kollektiv.

Die Rate der perinatalen Todesfälle (zwischen der 39. SSW und dem siebten Lebenstag) betrug in der ICSI-Kohorte 1,04%. Dies ist vergleichbar mit den Daten aus der Literatur (1,17% - 1,87%; Loft et al. 1999; Wennerholm et al. 2000; Bonduelle et al. 2002). Es bestand ein signifikanter Unterschied zur perinatalen Todesrate der Kontrollkohorte (0,28%; $p < 0,01$).

Die häufigste Todesursache stellte im Kontrollkollektiv der induzierte Abort und im ICSI Kollektiv der „Tod in der ersten sieben Lebenstagen“ dar. Bei gesonderter Betrachtung der Einlinge war in beiden Kollektiven der induzierte Abort als häufigste Todesursache zu verzeichnen

Mit zunehmendem Mehrlingsstatus erhöhte sich jeweils auch die Mortalitätsrate. Die höchsten Mortalitätsraten fanden sich in beiden Kollektiven in der pränatalen Phase.

4.4. Problematik der Mehrlingsschwangerschaften

Bezüglich der Geburtsdaten, der Morbidität und der Mortalität konnten zwischen den Mehrlingen beider Kollektive keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Zu berücksichtigen ist dabei aber, dass es während des Studienzeitraums im Magdeburger Kontrollkollektiv nur zu einer Drillingschwangerschaft gekommen ist. Statistische Aussagen bezüglich dieser Subgruppe sind daher nicht möglich.

Bei den Mehrlingen konnte auch in der Studie von Schieve et al. (2002) kein signifikanter Unterschied zwischen den Kindern nach assistierter Reproduktion und nach spontaner Konzeption festgestellt werden. Zu dieser Beobachtung stellten Davies et al. (2002) eine interessante Hypothese auf. Tatsächlich ist die Rate an dizygoten Mehrlingen nach assistierter Reproduktion deutlich höher als die Rate an monozygoten Mehrlingen, was daran liegt, dass mehrere Embryonen transferiert werden. Möglicherweise schützt Dizygotie die Mehrlingskinder vor zu geringem Geburtsgewicht. Dies ließe sich in einer gesonderten Betrachtung von monozygoten und dizygoten Mehrlingen nach assistierter Reproduktion und nach spontaner Konzeption untersuchen. Möglicherweise würde man bei gesonderter Betrachtung der monozygoten Mehrlinge eine erhöhte Rate an geringem Geburtsgewicht nach assistierter Reproduktion sehen – ähnlich dem Unterschied, der bereits bei den Einlingen nach assistierter Reproduktion in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte. Tatsächlich findet sich in der Studie von Minakami et al (1998) in der Gruppe der monochoriotischen Zwillinge ein 2,8 fach erhöhtes Risiko für ein schlechtes Schwangerschaftsoutcome im Vergleich zum Outcome der dichoriotischen Zwillinge. Im Vergleich zwischen den dichoriotischen spontan gezeugten Zwillingen und den dichoriotischen Zwillingen nach assistierter Reproduktion konnte dagegen keine Unterschiede im Outcome gezeigt werden.

Auf der anderen Seite verglichen Labalk und van Hooff (2001) dizygoten Zwillinge nach assistierter Reproduktion mit denen nach spontaner Konzeption. Hier zeigten die spontan konzipierten Zwillinge ein besseres Outcome. Die Autoren vermuten hier für das Kollektiv nach assistierter Reproduktion eine z.B. autoimmunologische Comorbidität. Auch Moise et al. (1998), Geipel et al. (2001) und Koivurova et al. (2002) fanden ein schlechteres Outcome für Zwillingsschwangerschaften nach assistierter Reproduktion.

Auch wenn in unserer Studie für Zwillingsschwangerschaften kein schlechteres Outcome bei der Studienkohorte gezeigt werden konnte, so ist doch zu berücksichtigen, dass Mehrlingsschwangerschaften in beiden Kohorten immer noch ein hohes Risiko für perinatale Komplikationen darstellen, auch wenn sich das Outcome von

Mehrlingsschwangerschaften in den letzten 10 Jahren deutlich verbessert hat (Klemetti et al. 2002).

4.5. Perinatales Outcome

33,75% aller Schwangerschaften des ICSI-Kollektivs waren vor Vollendung der 37. SSW beendet. Im Kontrollkollektiv betrug die Frühgeburtenrate 12,5%. 19,4% der Einlinge nach ICSI wurden zu früh geboren ($p < 0,01$), im Kontrollkollektiv waren es 11,2%. Bei den Einlingen des Studienkollektivs ergab sich ein signifikant erniedrigtes Gestationsalter. Mit zunehmendem Mehrlingsstatus stieg erwartungsgemäß auch die Rate an Frühgeburten an. Bei den Zwillingschwangerschaften wurden 79% (ICSI-Kollektiv) bzw. 78% (Kontrollkollektiv) vor Vollendung der 37. SSW geboren, bei den Drillingschwangerschaften 98% (ICSI) bzw. 100% (Kontrolle).

Vergleicht man beide Kohorten hinsichtlich des perinatalen Outcomes, so lassen sich nur für die Subgruppe der Einlinge signifikante Unterschiede feststellen. Als Hauptursache hierfür fand sich eine Verringerung des Gestationsalters, die eine erhöhte Rate an geringem (10,9% ICSI vs. 5,3% Kontrolle) und sehr geringem Geburtsgewicht (3,2% ICSI vs. 1,1% Kontrolle) zur Folge hatte.

Andere Untersuchungen führten zu vergleichbaren Ergebnissen [geringes Geburtsgewicht: 6,7%–8,2% / sehr geringes Geburtsgewicht: 1,4%–1,8% (Loft et al. 1999; Wennerholm et al. 2000; Bonduelle et al. 2002)], wobei v.a. die Arbeit von Schieve et al. (2002) in diesem Zusammenhang genannt werden sollte. Auch hier konnte bei den Einlingen nach assistierter Reproduktion ein erhöhtes Risiko für geringes Geburtsgewicht im Vergleich zu spontan konzipierten Kindern erhoben werden. Die Autoren vermuten einen Zusammenhang mit der Technik der assistierten Reproduktion. Aber auch andere Faktoren wie z.B. weibliche Fertilitätsprobleme könnten ursächlich eine Rolle spielen. Kovalevsky et al. (2002) schrieben in Bezug auf diese Arbeit, dass Daten der *Society for Assisted Reproductive Technology* belägen, dass bei 17,5% der Paare mehrere und zwar männliche und weibliche fertilitätsverringende Faktoren festgestellt werden konnten.

So wiesen auch in der Studie von Pandian et al. (2001) Frauen mit ungeklärten Fertilitätsproblemen gehäuft Schwangerschaftsrisiken auf, während sich das perinatale Outcome jedoch nicht von dem der Gesamtbevölkerung unterschied. Es war die Sektiorate unter den Einlingsschwangerschaften der Studiengruppe beispielsweise 1,4fach erhöht. Die Autoren vermuten, daß die Sterilitätstherapie in der Vorgeschichte die Bereitschaft für

Interventionen erhöhen könnte. Eine besonders sorgfältige Betreuung der Schwangeren nach Sterilitätstherapie könnte dazu beitragen, dass mehr Auffälligkeiten und Risiken diagnostiziert werden als bei Schwangeren nach spontaner Konzeption.

Wie man weiß, beeinflusst ein zu geringes Geburtsgewicht in erheblichem Maß die Rate an peri- und postnatalen Komplikationen. Verschiedene Studien unterstützen die hier erhobenen Ergebnisse (Schieve et al. 2002; Aytoz et al. 1998; Geipel et al. 2001). Auch nach IVF wurde ein erniedrigtes Geburtsgewicht bei den Einlingen beobachtet (Doyle et al. 1992; Tan et al. 1992; Verlaenen et al. 1995; Westergaard et al. 1999; Koudstaal et al. 2000a). Dies blieb auch nach Abgleichung mit verschiedenen zusätzlichen Risikofaktoren, wie z.B. mütterliches Alter, Nikotinabusus und Gestationsalter, bestehen (Buitendijk 2000). Bonduelle et al. (2002) verglichen eine Kohorte mit Kindern nach ICSI mit einer Kohorte von Kindern nach IVF. Dort konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Geburtsgewichts von Einlingen erhoben werden. Dies legt den Schluss nahe, dass die ICSI Technik als solche nicht für das verringerte Geburtsgewicht verantwortlich ist.

Olivennes et al. konnten 1993 ähnliches für das Schwangerschaftsoutcome der Kinder nach IVF zeigen. Im Vergleich zu den Schwangerschaften, die zwar einer medikamentösen Stimulation zugeführt wurden, bei denen jedoch keine IVF durchgeführt wurde, konnte kein Unterschied hinsichtlich des perinatalen Outcomes festgestellt werden. Beide Gruppen zeigten aber im Vergleich zur Normalbevölkerung schlechtere Schwangerschaftsergebnisse. Zwei weitere Studien unterstützen die These, dass nicht die Technik der assistierten Reproduktion, sondern vielmehr die Infertilität per se für das schlechtere Outcome der Kinder verantwortlich ist. So erhoben Saunders et al. (1988) sowie Henrikssen et al. (1997) Daten von Frauen, die während des Wartens auf eine IVF-Behandlung spontan schwanger geworden waren. Es ergab sich im Vergleich zur Gesamtbevölkerung eine ähnlich erhöhte Rate an schlechterem perinatalen Outcome wie bei den Schwangerschaften nach IVF. Auch Pandian et al. (2001) konnten Ähnliches feststellen. Die Daten dieser Arbeit werden im Weiteren noch diskutiert werden.

Doyle et al. (1992) liefern noch einen weiteren möglichen Erklärungsansatz. In ihrer Studie zeigte sich das schlechtere Outcome der Einlinge nach IVF abhängig von der Anzahl der ehemals transferierten Embryonen. Die Autoren postulieren, dass das Geburtsgewicht des überlebenden Einlings möglicherweise von den zugrundegegangenen anderen Embryonen beeinflusst wird. In der Studie von Schieve et al. (2002) hatten die Einlinge nach assistierter Reproduktion aber auch dann noch ein schlechteres Outcome, nachdem die

Einlingsschwangerschaften, bei denen zunächst mehr als ein Embryo transferiert wurde, außer Betracht gelassen wurden.

Auch die Art und Herkunft der verwendeten Spermien mag eine Rolle spielen. In einigen Studien wurde beobachtet, dass mit steigender Invasivität der Sterilitätsbehandlung, also mit zunehmender Schwere der Infertilität, auch die Rate an Frühgeburtlichkeit ansteigt. Die Rate an Schwangerschaftskomplikationen war bei Verwendung operativ gewonnener Spermien größer als bei Verwendung ejakulierter Spermien (Wang et al. 2002). Auch Aytöz et al. (1998) beschrieben eine signifikant erhöhte Rate von sehr geringem Geburtsgewicht bei Verwendung von epididymalen Spermien für die ICSI. Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden. Andere Autoren konnten dagegen ein schlechteres Outcome von Kindern infertiler Paare unabhängig von der Art der Konzeption zeigen (Pandian et al. 2001).

Darüber hinaus existieren Überlegungen, dass es endometriale, uterine und plazentare Faktoren geben könnte, die mit der Infertilität der Paare assoziiert sind. Diese Faktoren könnten an dem geringeren Geburtsgewicht und der Frühgeburtlichkeit beteiligt sein (Ludwig und Katalinic 2002; Ludwig und Diedrich 2002; Perri et al. 2001; Pandian et al. 2001; Schieve et al. 2002; Wang et al. 2002; Koudstaal et al. 2000a).

Ludwig und Diedrich (2002) konnten anhand der Daten von Schieve et al. (2002) weitere Hinweise liefern, dass die Paare per se ein Risiko für Komplikationen bei Schwangerschaftsverlauf und -outcome mit sich tragen könnten. Wurde nämlich eine durch in vitro Fertilisation befruchtete Eizelle anschließend in eine Leihmutter implantiert – also eine fertile Frau – konnte kein erhöhtes Komplikationsrisiko festgestellt werden. Möglicherweise existieren bisher unbekannt mütterliche endokrinologische Faktoren, die Risikofaktoren darstellen.

Da in unserer Studie ein erhöhtes Komplikationsrisiko nur für Einlingsschwangerschaften nachgewiesen werden konnte und wir ferner keine Kontrollgruppe spontan konzipierter Kinder nach fehlgeschlagener ICSI eingeschlossen haben, können wir die These, dass Subfertilität per se einen Faktor darstellt, der das möglicherweise schlechtere Outcome nach assistierter Reproduktion beeinflusst, anhand unserer eigenen Daten nicht unterstützen. Auch weibliche Infertilitätsfaktoren wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

Dass gerade die Einlinge nach ICSI, nicht aber die Mehrlinge, im direkten Vergleich zwischen Studien- und Kontrollkollektiv ein signifikant schlechteres Outcome zeigten, wirft die Frage nach möglichen Ursachen auf.

Die geringeren Geburtsdaten, die erhöhte Rate an Sectiones und Frühgeburtlichkeit sowie die erhöhte Totgeburtenrate könnten eventuell auf erhöhte Risiken bereits in den Schwangerschaftsverläufen nach ICSI zurückzuführen sein. So betrug das durchschnittliche mütterliche Alter in der Kontrollkohorte 28,7 Jahre (Queißer-Luft et al. 2002), in der ICSI Kohorte dagegen $32,9 \pm 3,9$ Jahre ($p < 0,05$).

Dennoch ist mit den möglicherweise erhöhten Schwangerschaftsrisiken nach ICSI noch nicht die Diskrepanz im Schwangerschaftsoutcome zwischen den Einlingen und den Mehrlingen nach assistierter Reproduktion erklärt. Unserer Meinung nach unterliegen die Mehrlingsschwangerschaften nach ICSI den gleichen Schwangerschaftsrisiken wie die Einlinge. Nur stellt sich dies im Vergleich zu den Mehrlingsschwangerschaften des Kontrollkollektivs nicht so eindrucksvoll anhand der Ergebnisse dar, da bei den Mehrlingen das generell vorhandene Risiko der Mehrlingsschwangerschaften, dass in beiden Kollektiven gleichermaßen vorhanden ist, überwiegt. Das Risiko, welches die Paare einbringen, die eine ICSI durchführen lassen, wird somit durch das „mehrlingsspezifische“ Schwangerschaftsrisiko maskiert.

Daher sind wir der Meinung, dass Schwangerschaften subfertiler Paare v.a. nach assistierter Reproduktion besonders sorgfältig begleitet werden sollten, da man anhand der aktuellen Datenlage davon ausgehen muss, dass Infertilität per se ein wie auch immer geartetes Risiko für Frühgeburtlichkeit und geringes Geburtsgewicht darstellt (Perri et al. 2001). Die Beratung infertiler Paare, die sich einer Sterilitätsbehandlung unterziehen möchten, sollte sowohl eine differenzierte Darstellung von möglichen Komplikationen hinsichtlich Schwangerschaftsverlauf und –outcome als auch Angaben über die Fehlbildungsrate beinhalten.

4.6. Mentale Entwicklung

Für die Subgruppe der Einlinge nach ICSI ergab sich in unserer Studie insgesamt ein schlechteres perinatales Outcome im Vergleich zum Kontrollkollektiv, was v.a. auf das durchschnittlich geringere Gestationsalter zurückzuführen ist.

Ob dieses schlechtere Outcome die weitere Entwicklung der Kinder beeinflusst, können nur weitere follow-up Untersuchungen der Kollektive beantworten. Im Rahmen einer solchen Studie könnten auch neue Daten zur mentalen Entwicklung der Kinder nach ICSI gesammelt werden. Bisher gibt es zu diesem Thema keine einheitlichen Ergebnisse.

1998 haben Bowen et al. 89 Kinder nach ICSI im Alter von etwa einem Jahr auf ihre mentale Entwicklung hin untersucht. Sie konnten zeigen, dass der „*mental development*“

index“ (MDI) im Kollektiv der ICSI-Kinder signifikant niedriger war als im Kollektiv der IVF-Kinder und in der Gruppe der Kinder aus spontaner Konzeption. Nach Aufteilung des ICSI-Kollektivs in Mädchen und Jungen konnte diese Signifikanz nur noch für die Jungen bestätigt werden (Bowen et al. 1998). Zwischenzeitlich konnten die Autoren ihre Daten anhand von Untersuchungen an einer vergleichbaren Gruppe in höherem Lebensalter (5 Jahre) nicht mehr nachvollziehen (Leslie et al. 2003). Als einziger abhängiger Faktor stellte sich in dieser Studie ein geringer mütterlicher Bildungslevel heraus. Dies deutete nach Meinung der Autoren darauf hin, dass genetische Faktoren einen größeren Einfluss auf die geistige Entwicklung der Kinder hätten als die Art der Konzeption. Das schlechtere mentale Outcome der Kinder nach ICSI im Alter von einem Jahr beschränkte sich eventuell auf geringere Fähigkeiten im Bereich der motorischen Perzeption, die im Alter von fünf Jahren jedoch nicht mehr nachzuweisen sind. Die Beobachtung, dass sich die Kinder nach ICSI unauffällig entwickeln, deckt sich auch mit anderen Daten.

Bonduelle et al. untersuchten in einer ersten Erhebung 201 Kinder nach ICSI im Alter von etwa zwei Jahren und verglichen sie mit 131 Kindern nach IVF. Desweiteren wurde dieses Kollektiv ergänzt, so dass schlussendlich Aussagen zu 439 Kindern nach ICSI und 209 nach IVF gemacht werden konnten. Es konnte kein Unterschied des MDI zwischen beiden Gruppen festgestellt werden. Vielmehr waren die Kinder nach ICSI in dieser Studie stets ihrem Alter um ein bis drei Monate voraus (Bonduelle et al. 1998b; Bonduelle et al., 2003). Aufgrund der größeren Fallzahlen und des höheren Alters der Kinder entspricht wohl eher die Studie von Bonduelle et al. der Realität.

Nicht zu vernachlässigen ist bei der Beurteilung des mentalen Entwicklungsstandes der Kinder der soziale Hintergrund. Diesbezüglich fällt bei der Betrachtung der Studie von Bowen et al. auf, dass sich das Elternkollektiv in Punkten wie dem sozialen Stand, der Bildung und dem Ausländeranteil signifikant von den Vergleichskollektiven unterschied. Dies ist für die Beurteilung der mentalen Entwicklung von großer Bedeutung. 1999 veröffentlichten Sutcliffe et al. die Ergebnisse ihrer Studie über die mentale Entwicklung von 207 Kindern nach ICSI im Alter zwischen einem und zwei Jahren. Das Vergleichskollektiv stellten hier 207 spontan konzipierte Kinder dar, die beiden Gruppen wurden bezüglich soziodemografischer Daten gematcht. In dieser Studie wurde als Score der „*Griffith's scales of mental development*“ angewendet. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Kollektiven (Sutcliffe et al. 1999).

Es sollten also weiterhin Daten zur körperlichen und mentalen Entwicklung der Kinder nach ICSI erhoben werden; idealerweise bis die „ICSI-Kinder“ von heute selbst den

Wunsch nach Nachkommen haben. Erst dann wäre es möglich, fundierte Aussagen darüber zu machen, in welchem Ausmaß sich die Infertilitätsprobleme der Väter bei den dann erwachsenen Kindern nach ICSI auswirken.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Geburt und perinatales Outcome der Kinder nach Konzeption durch intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) untersucht. Unter einer „ICSI“ versteht man die Injektion eines einzelnen Spermiums in die Eizelle im Rahmen einer assistierten Reproduktion. Hauptindikation ist hierbei die schwere männliche Fertilitätsstörung. Als Studiendesign wurde eine prospektive, kontrollierte Kohortenstudie gewählt. Kontroll- und Studienkohorte wurden nach demselben standardisierten Verfahren, angelehnt an das „Mainzer Modell“, untersucht. So wurde erstmalig eine Verfälschung der Daten durch unterschiedliche Erhebungsverfahren vermieden. Im Zeitraum von August 1998 bis August 2000 wurden 3372 Kinder und Feten nach ICSI erfasst, das sind etwa 44% aller Kinder nach ICSI, die im Studienzeitraum in Deutschland geboren wurden. Das Kontrollkollektiv aus dem Raum Magdeburg wurde vom 01.01.1993 bis zum 31.12. 2001 erhoben und beinhaltete 7941 Kinder.

Bezüglich der Subgruppe der Einlinge nach ICSI fanden sich im Vergleich zur Kontrollkohorte eine signifikant erhöhte Frühgeburten- sowie Sectiorate, und eine erhöhte postpartale Verlegungsrate in Kinderkliniken sowie ein erhöhte Totgeburtenrate. Diese Signifikanz fand sich bei differenzierter Auswertung nur bei den Einlingen, nicht aber bei den Mehrlingen. Die Ursache dafür ist unklar. Möglicherweise spielen bisher nicht genauer identifizierbare Faktoren der mütterlichen und väterlichen Infertilität eine Rolle. Bei den Mehrlingsschwangerschaften nach ICSI könnten diese Faktoren weniger deutlich zum Tragen kommen, da möglicherweise die allgemeinen Risiken, die mit einer Mehrlingsschwangerschaft einhergehen, überwiegen. Ein Zusammenhang mit der Technik der ICSI kann nicht endgültig ausgeschlossen werden, auch wenn dies eher unwahrscheinlich zu sein scheint.

Bis zu dem Zeitpunkt, zu dem durch weitere Studien die bisher unklaren Risikofaktoren identifiziert werden können, muss man bei der Beratung von Kinderwunschpaaren, davon ausgehen, dass Infertilität per se ein wie auch immer geartetes Risiko für das Outcome der Kinder darstellt. Die Beratung sollte daher die Datenlage zum Schwangerschaftsverlauf und –outcome sowie zum Fehlbildungsrisiko berücksichtigen.

6. Abkürzungsverzeichnis

D.I.R.	: deutsches IVF Register
ELSI	: elongated spermatid injection
EUROCAT	: European registry of congenital anomalies and twins
ICD-9	: international classification of diseases
ICSI	: intracytoplasmatische Spermieninjektion
IUI	: intrauterine Insemination
IVF	: in vitro Fertilisation
LBW	: low birth weight
MESA	: mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration
PZD	: partielle Zonula Dissektion
ROSI	: round spermatid injection
SSW	: Schwangerschaftswoche
SUZI	: subzonale Spermatozoeninjektion
TESE	: testikuläre Spermienextraktion
VLBW	: very low birth weight
WHO	: World Health Organization

7. Literaturverzeichnis

1. Alpstün S., Al-Hasani S., Diedrich K. et al. (1993) In-vitro-Fertilisation. Prognostische Faktoren. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 53; 351-355
2. Altman D.G., Machin D., Bryant T.N., Gardner M.J. (2001) *Statistics With Confidence.* 2nd ed. BMJ Books, London
3. Aytöz A., De Catte L., Camus M. et al. (1998) Obstetric outcome after prenatal diagnosis in pregnancies obtained after intracytoplasmic sperm injection and the effect of sperm origin and quality on this outcome. *Fertil Steril* 70; 500-505
4. Bals-Pratsch M., Fornara P., Küpker W. (1998) Männliche Infertilität und künstliche Befruchtung, Kryo-TESE. *Frauenheilkunde plus* 9; 415-417
5. Bals-Pratsch M., Knuth U.A., Hönigl W., Klein H.M., Bergmann M., Nieschlag E. (1989) Pulsatile GnRH-therapy in oligozoospermic men does not improve seminal parameters despite decreased FSH levels. *Clinical Endocrinology* 30; 549-560
6. Bonduelle M., Legein J., Buysse A., Van Assche E., Wisanto A., Devroey P., Van Steirteghem A.C., and Liebaers I. (1996a) Prospective follow-up study of 423 children born after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*, 11; 1558-1564
7. Bonduelle M., Wilikens A., Buysse A., Van Assche E., Wisanto A., Devroey P., Van Steirteghem A.C., Liebaers I. (1996b) 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. *Hum Reprod* 11; 131-155
8. Bonduelle M., Aytöz A., Wilikens A., Buysse A., Van Assche E., Devroey P., Van Steirteghem A., Liebaers I. (1998a) Prospective follow-up study of 1.987 children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Treatment of infertility: the new frontiers*; 445-459
9. Bonduelle M., Joris H., Hofmans K., Liebaers I., Van Steirteghem A. (1998b) Mental development of 201 ICSI children at 2 years of age. *Lancet*, 351; 1553
10. Bonduelle M., Liebaers I., Deketelaere V., Derde M.-P., Camus M., Devroey P., Van Steirteghem A. (2002) Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991 - 1999) and of 2995 infants born after IVF (1983 - 1999). *Hum Reprod* 17; 671-694
11. Bonduelle M., Ponjaert I., Van Steirteghem A., Derde M.-P., Devroey P., Liebaers I. (2003) Developmental outcome at 2 years of age for children born after ICSI compared with children born after IVF. *Hum Reprod* 18; 342-
12. J.R., Gibson F.L., Leslie G.I., Saunders D.M. (1998) Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet*, 351; 1529-1534
13. Buitendijk S. (2000) IVF pregnancies: outcome and follow-up. Doctoral thesis, University of Leiden
14. Clark R., Sherins R. J. (1989) Treatment of men with idiopathic oligozoospermic infertility using the aromatase inhibitor testolactone. Results of a double - blinded, randomized, placebo-controlled trial with crossover. *J Androl* 10; 240-347
15. Cohen J., Malter M., Fehilly C. et al. (1988) Implantation of embryos after partial opening of oocyte zona pellucida so facilitate sperm penetration. *Lancet* 2; 162
16. Davies M.J. (2002) Correspondence. *N Engl J Med* 347; 1451

17. Derom R., Derom C., Vlietinck R. (1995) Placentation. In Keith L.G., Papiernik E., Keith D.M., Luke B. (eds), Multiple pregnancy. Epidemiology, gestation and perinatal outcome. Parthenon, New York, pp. 113-128
18. Deutsches Ärzteblatt (1998), Änderung der Richtlinien über künstliche Befruchtung. Deutsches Ärzteblatt 95; B – 95
19. Deutsches IVF Register, D.I.R. (2003)
20. Devroey P., Liu J., Nagy Z., Tournaye H., Silber S.J., Van Steirtegehm A.C. (1994) Normal fertilization of human oocytes after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*, 62; 639–641
21. Doyle P., Beral V., Maconochie N. (1992) Preterm delivery, low birthweight and small-for-gestational-age in liveborn singleton babies resulting from in – vitro fertilization. *Hum Reprod* 7; 425-428
22. Engel W., Schmid M., Pauer HU. (1998) Genetik und mikroassistierte Reproduktion durch intrazytoplasmatische Spermieninjektion. Deutsches Ärzteblatt 95; A–1902–1908
23. Ericson A., Nygren K.G., Otterblad Olausson P., Källen B.(2002) Hospital care utilization of infants born after IVF. *Hum Reprod* 17; 929-932
24. Ericson A., Källen B. (2001) Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod* 16; 504–509
25. EUROCAT Report 7 (1997) 15 Years of Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1992. Eurocat Central Registry, Institute of Hygiene and Epidemiology, Brussels.
26. Fowler M.G., Kleinman J.C., Kiely J.C., Kessel S.S. (1991) Double jeopardy: Twin infant mortality in the United States, 1983 and 1984. *Am J Obstet Gynaecol*, 165; 15-22
27. Geipel A., Ludwig M., Germer U., Katalinic A., Diedrich K., Gembruch U. (2001) Uterine artery Doppler velocimetry and the outcome of pregnancies resulting from ICSI. *Hum Reprod* 16; 1397–1402
28. Gletzermann M., Hulfiel M., Lunenfeld E. et al. (1993) Efficacy of kallikrein in the treatment of oligozoospermia and asthenozoospermia a double-blinded trial. *Fertil Steril* 60; 1052-1056
29. Gordon J.W., Grunfeld L., Garrisi G.J., Talansky B.E., Richards C., Laufer N. (1988) Fertilization of human oocytes by sperm from infertile males after zona pellucida drilling. *Fertil Steril* 50; 68-73
30. Gissler M., Silverio M.M., Hemminki E. (1995) In-vitro fertilization pregnancies and perinatal health in Finland 1991 – 1993. *Hum Reprod* 10; 1856-1861
31. Hansen M., Kurinczuk J.J., Bower C., Webb S. (2002) The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 346; 725-730
32. Henriksen T.B., Baird D.D., Olsen J., Hedegaard M., Secher N.J., Wilcox A.J. (1997) Time to pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 89; 594-599
33. Howards S.S. (1995) Treatment of male infertility. *N Engl. J Med.* 332; 312–317
 Keck C., Behre H.M., Jockenhövel F., Nieschlag E. (1994) Ineffectiveness of kallikrein in

- treatment of idiopathic male infertility: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 9; 325-329
34. Klemetti R., Gissler M., Hemminki E. (2002) Comparison of perinatal health of children born from IVF in Finland in the early and late 1990`s. *Hum Reprod* 17; 2192 – 1298
 35. Knuth U.A., Hönigl W., Bals – Pratsch M., Schleicher G., Nieschlag E. (1987) Treatment of severe oligozoospermia with hCG / hMG. A placebo-controlled double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 65; 1081-1087
 36. Koivurova S., Hartikainen A.-L., Gissler M., Hemminki E., Sovio U., Järvelin M.-R. (2002) Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 17; 1391-1398
 37. Koudstaal J., Braat D.D.M., Bruinse H.W., Naaktgeboren N., Vermeiden J.P.W., Visser G.H.A. (2000a) Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum Reprod* 15; 1819-1825
 38. Koudstaal J., Bruinse H.W., Helmerhorst F.M., Vermeiden J.P.W., Willemsen W.N.P., Visser G.H.A. (2000b) Obstetric outcome of twin pregnancies after in-vitro fertilization: a matched control study in four Dutch University hospitals. *Hum Reprod* 15; 935-940
 39. Kovacs B.W., Kirschbaum T.H., Paul R.H. (1989) Twin gestations: I. Antenatal care and complications. *Obstet Gynaecol* 74; 313-317
 40. Kovalevsky G., Coutifaris C. (2002) Correspondence. *N Engl J Med* 347; 1451
 41. Küpker W., Al-Hasani S., Bauer O., Diedrich K. (1994) Neue Techniken der assistierten Befruchtung. *Fertilität* 10; 216-220
 42. Küpker W., Al-Hasani S., Schulze W., Kühnel W., Schill T., Felberbaum R., Diedrich K. (1995) Morphology in intracytoplasmic sperm injection: preliminary results. *J Assist Reprod Genet* 12; 620–626
 43. Küpker W., Fornara P., Al-Hasani S., Diedrich K. (1996) Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) – assistierte Fertilisierung bei schwerer männlicher Subfertilität. *Der Gynäkologe* 29; 453-463
 44. Küpker W., Schwinger E., Mennicke K., Hiort O., Bals-Pratsch M., Ludwig M., Schlegel P.N., Diedrich K. (2000) Genetik der männlichen Infertilität. *Der Gynäkologe* 33; 79–87
 45. Lambalk C.B., van Hooff M. (2001) Natural versus induced twinning and pregnancy outcome: a Dutch nationwide survey of primiparous dizygotic twin deliveries. *Fertil Steril* 75; 731-736
 46. Lange R., Michelmann H.W., Engel W. (1990) Chromosomale Ursachen der Infertilität beim Mann, eine Übersichtsarbeit. *Fertilität* 6; 17–28
 47. Laws – King A., Trounson A., Sathananthan H. et al. (1987) Fertilization of human oocytes by microinjection of a single spermatozoon under the zona pellucida. *Fertil Steril* 48; 637–642
 48. Leslie G.I., Cohen J., Gibson F., McMahon C., Tennant C. (2003) Children conceived using ICSI do not have an increased risk of delayed mental development at 5 years of age. *Hum Reprod* 18; 2067-2072

49. Loft A., Petersen K., Erb K., Mikkelsen A.L., Grinsted J., Hald F., Hindkjaer J., Nielsen K.M., Lundström P., Gabrielsen A., Lenz S., Hornnes P., Ziebe S., Ejdrup H.B., Lindhard A., Zhou Y., Nyboe Andersen A. (1999) A Danish national cohort of 730 infants born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) 1994–1997. *Hum Reprod* 14; 2143 – 2148
50. Ludwig M., Küpker W., Al-Hasani S., Diedrich K. (1996), Die intrazytoplasmatische Spermatozoeninjektion (ICSI) Überblick über die aktuelle Situation. *Sonderdruck Der Frauenarzt* 37; 1624–1634
51. Ludwig M., Geipel A., Mennicke K., Küpker W., Al-Hasani S., Ghasemi M., Gizycki U., Gembruch U., Diedrich K. (1999a) Intrazytoplasmatische Spermatozoeninjektion - ICSI 1: Verlauf von 310 Schwangerschaften, Ergebnisse der Pränataldiagnostik und Diskussion eines non-invasiven Konzepts zur Pränataldiagnostik. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 59; 387-394
52. Ludwig M., Al-Hasani S., Ghasemi M., Gizycki U., Küpker W., Diedrich K. (1999b) Intrazytoplasmatische Spermatozoeninjektion – ICSI 2: Geburt und Gesundheit von 267 Kindern. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 59; 395-401
53. Ludwig M., Diedrich K. (1999a) Möglichkeiten und Grenzen der assistierten Reproduktion. *Gesundheitswesen* 61; 593–600
54. Ludwig M., Diedrich K. (1999b) Die Gesundheit der nach ICSI geborenen Kinder: Eine kritische Beurteilung der vorliegenden Daten. *Frauenarzt* 40; 156-162
55. Ludwig M., Diedrich K. (1999c) In-vitro-Fertilisation und intrazytoplasmatische Spermieninjektion, *Deutsches Ärzteblatt* 96; A – 2892-2901
56. Ludwig M., Diedrich K. (2000) Das unfruchtbare Paar – die Zukunft der assistierten Fertilisierung. *Der Gynäkologe* 33; 140–144
57. Ludwig M., Diedrich K. (2002) Follow-up of children born after assisted reproductive technologies. *Reprod Biomed Online* 5; 317-322
58. Ludwig M., Katalinic A. (2002), Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online* 5; 171-178
59. Ludwig M., Katalinic A. and for the German ICSI Follow-Up Study Group (2003) Pregnancy course and health of children born after ICSI depending on parameters of male factor infertility. *Hum Reprod* 18; 351-357
60. Lynberg M.C.; Edmonds L.D. (1992) Surveillance of birth defects. in: Halperin W., Baker E.L., Monson R.R. (Hrsg.): *Public Health Surveillance*. New York, 175-177
61. Malter H.E., Cohen J. (1989) Partial zona dissection of the human oocyte: a nontraumatic method using micromanipulation to assist zona pellucida penetration. *Fertil Steril* 51; 139-148
62. Minakami H., Sayama M., Honma Y., Matsubara S., Koike T., Sato I., Uchida A., Eguchi Y., Momoi M., Araki S. (1998) Lower risks of adverse outcome in twins conceived by artificial reproductive techniques compared with spontaneously conceived twins. *Hum Reprod* 13; 2005-2008
63. Moise J., Loo A., Armon Y., Gur I., Gale R. (1998) The outcome of twin pregnancies after IVF. *Hum Reprod* 13; 1702-1705

64. Nagy Z., Liu J., Joris H., Verheyen G., Tournaye H., Camus M., Derde M.-P., Devroey P., Van Steirteghem A. C. (1995) The result of intracytoplasmic sperm injection is not related to any of the three basic sperm parameters. *Hum Reprod* 10; 1123-1129
65. Oehninger S., Veeck L., Lanzendorf S., Maloney M., Toner J., Muasher S. (1995) Intracytoplasmic sperm injection: achievement of high pregnancy rates in couples with severe male factor infertility is dependent primarily upon female and not male factors. *Fertil Steril* 64; 977-981
66. Olivennes F., Rufat P., Andre B., Pourade A., Quiros M.C., Frydman R. (1993) 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. *Hum Reprod* 8; 1297-1300
67. Palermo G., Joris H., Devroey P. et al. (1992) Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 340; 17-18
68. Palermo G., Joris H., Derde M.P., Camus M., Devroey P., Van Steirteghem A. (1993) Sperm characteristics and outcome of human assisted fertilization by subzonal insemination and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 59; 826-835
69. Palermo G., Cohen J., Alikani M., Adler A., Rosenwaks Z. (1995) Intracytoplasmic sperm injection: a novel treatment for all forms of male factor infertility. *Fertil Steril* 63; 1231-1240
70. Pandian Z., Bhattacharya S., Templeton A. (2001) Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10 year review, *Hum Reprod* 16; 2593-2597
71. Pauer H.U., Engel W. (2000) Die Bedeutung chromosomaler Anomalien bei der männlichen Infertilität. *Der Gynäkologe* 33; 88-93
72. Perinatalstatistik Schleswig-Holstein (1996) Perri T., Chen R., Yock R., Marlob P., Orvieto R., Shaley Y., Ben-Rafael Z., Bar - Hava I. (2001) Are singleton assisted reproductive technology pregnancies at risk of prematurity? *J Assist Reprod Genet* 18; 245-249
73. Queißer - Luft A., Spranger J. (1997) Fehlbildungen bei Neugeborenen: Mainzer Modell. *Der Kinderarzt* 28; 1-6
74. Queißer - Luft A., Stolz G., Wiesel A., Schlaefter K., Spranger J. (2002) Malformations in newborn: results based on 30.940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Arch Gynecol Obstet* 266; 163-167
75. Rydhstroem H. (1996) Pregnancy with stillbirth of both twins. *Br J Obstet Gynaecol* 103; 25-32
76. Saunders D.M., Mathew W., Lancaster P.A.L. (1988) The Australia register: current research and future role. A preliminary report. *Ann N Y Acad Sci* 541; 7-12
77. Schieve L.A., Meikle S.F., Ferre C., Peterson H.-B., Jeng G., Wilcox Y.S. (2002) Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 346; 731 - 737
78. Schill W.B., Misha W. (1992) Possible effects of the kallikrein-kinin system on male reproductive functions. *Andrologia* 24; 69-75
79. Silber S.J., Van Steirteghem A.C., Liu J., Nagy Z., Tournaye H., Devroey P. (1995) High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 10; 148-152

80. Sutcliffe A.G., Taylor B., Li J., Thornton S., Grudzinskas J.G., Lieberman B.A. (1999) Children born after intracytoplasmic sperm injection: population control study. *BMJ* 318; 704-705
81. Tan S.-L., Doyle P., Campbell S., Beral V., Rizk B., Brinsden P., Mason B., Edwards R.G. (1992) Obstetric outcome of in vitro fertilization pregnancies compared with normally conceived pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 167; 778-784
82. Tarlatzis B.C., Bili H. (1998) Survey on intracytoplasmic sperm injection: report from the ESHRE ICSI Task Force. *Hum Reprod* 13; 165-177
83. Testart J., Gautier E., Bami C., Rolet F., Sedbon E., Thebault A. (1996) Intracytoplasmic sperm injection in infertile patients with structural chromosome abnormalities. *Hum Reprod* 12; 2609-2612
84. Tournaye H., Devroey P., Liu J., Nagy Z., Lissens W., Van Steirteghem A. (1994) Microsurgical epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection: a new effective approach to infertility as a result of congenital bilateral absence of the vas deferens. *Fertil Steril* 61; 1045-1051
85. Verlaenen H., Cammu H., Derde M.P., Amy J.J. (1995) Singleton Pregnancy After in Vitro Fertilization: Expectations and Outcome. *Obstet Gynecol* 86; 906-910
86. Wang J.X., Knottnerus A.-M., Schult G., Norman R.J., Chan A., Dekker G.A. (2002) Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre – eclampsia. *Lancet* 359; 673-674
87. Wennerholm U.B., Bergh C., Hamberger L., Westlander G., Wikland M., Wood M. (2000) Obstetric outcome of pregnancies following ICSI, classified according to sperm origin and quality. *Hum Reprod* 15; 1189-1194
88. Wennerholm U.B., Bergh C., Hamberger L., Nilsson L., Reisner E., Wennergren M., Wikland M. (1996) Obstetric and perinatal outcome of pregnancies following intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 11; 1113–1119
89. Westergaard H.B., Tranberg Johansen A.M., Erb K., Nyboe Andersen A. (1999) Danish National In-Vitro Fertilization Registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. *Hum Reprod* 14; 1896–1902
90. Wisanto A., Bonduelle M., Camus M. et al. (1996) Obstetric outcome of 904 pregnancies after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 11; 121–129
91. Wisanto A., Magnus M., Bonduelle M., Liu J., Camus M., Tournaye G., Libaers I., Van Steirteghem A.C., Devroey P. (1995) Obstetric outcome of 424 pregnancies after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 10; 2713-2718
92. WHO Task Force on the diagnosis and treatment of infertility (1989) Mesterolone and idiopathic male infertility: a double blind study. *Int J Androl* 12; 254 – 264
93. WHO Task Force on the prevention and management of infertility (1992) a double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. *Int J Androl* 15; 299 – 307

8. Danksagung

Mein Dank geht an Herrn Professor Dr. med. K. Diedrich, dem Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig–Holstein, Campus Lübeck, der mir die Erstellung der Arbeit ermöglicht hat.

Vor allem möchte ich mich bei meinem Betreuer und Doktorvater Herrn Priv. Doz. Dr. med. Michael Ludwig bedanken, der das Thema formuliert, das Studiendesign entworfen und mich zum wissenschaftlichen Arbeiten angeleitet hat. Er hat mir durch die Überlassung entsprechender Literatur und durch stete Diskussion der Ergebnisse in vielen Gesprächen die Abfassung der vorliegenden Arbeit erleichtert. Die sorgfältigen Erläuterungen und die formalen Korrekturen machten viele Aspekte der Arbeit für mich transparenter. Die Zusammenarbeit mit Herrn Priv. Doz. Dr. med. M. Ludwig hat mir die Möglichkeit gegeben, ein tieferes Verständnis für die Problematik der Sterilitätsbehandlung durch ICSI zu erlangen.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. med. Alexander Katalinic und Frau Kerstin Greulich aus dem Institut für Krebs Epidemiologie und Sozialmedizin des Universitätsklinikums Schleswig–Holstein, Campus Lübeck, für die Verwaltung und statistische Auswertung der Studiendaten.

Weiterhin möchte ich mich bei der Studiensekretärin Frau Bianka Ludwig bedanken.

An der Erhebung der Daten waren noch drei weitere Doktorandinnen von Herrn Priv. Doz. Dr. med. Ludwig maßgeblich beteiligt. Daher gilt mein Dank auch Constanze Dossow, Heike Prehn und Regina Sierck für die effektive und freundschaftliche Zusammenarbeit.

9. Lebenslauf

Name: Ina Meißner

Wohnort: Stalhofweg 3
23558 Lübeck

Geburtstag: 16.02.1977

Geburtsort: Wilhelmshaven

Familienstand: ledig

Nationalität: deutsch

Schulbildung: 1983 – 1987 Grundschule; Grundschule Glarum / Waldwegschule
Celle
1987 – 1989 Orientierungsstufe; Schulzentrum Celle
1989 – 1996 Gymnasium; Gymnasium Ernestinum Celle
07.06.1996 Abitur

Studium am Universitätsklinikum Schleswig – Holstein (Uk SH) Campus Lübeck:
Oktober 1996 – September 1998 vorklinisches Studium
August 1999 erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 2002 zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr: 05.08.2002 – 04.07.2003
Wahlfach: Pädiatrie im Westküstenklinikum Heide

3. Staatsexamen: 04.12.2003

AiP Beginn: 02.01.2004 in der pädiatrischen Klinik des
Diakoniekrankenhauses Rotenburg/ Wümme

Anhang 1:

59 teilnehmende IVF Zentren:

- Frauenarztpraxis und Tagesklinik Dr Held, Dresden;
- Dr FA Hmeidan, Leipzig;
- Abteilung Reproduktionsmedizin, Universitätsfrauenklinik, Leipzig;
- Dr H. Fritzsche, Gemeinschaftspraxis, Jena;
- Frauenklinik Neubrandenburg, Neubrandenburg;
- Gemeinschaftspraxis Dr D.H.G. Temme und Kollegen, Berlin;
- Fertility Centre Berlin, Berlin;
- Gemeinschaftspraxis Dres. Bloechle, Marr, Wilke, Berlin;
- Gemeinschaftspraxis Dres. Bispink, Horn, Michel, Seeler, Hamburg;
- Professor Dr H-G Bohnet und Dr Knuth, Gemeinschaftspraxis, Hamburg;
- Fertility Centre Hamburg, Hamburg;
- Endokrinologische Gemeinschaftspraxis, Hamburg;
- Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Universität zu Lübeck, Lübeck;
- Tagesklinik für operative Gynäkologie, Oldenburg;
- Dr Von Stutterheim, Zentrum für Kinderwunschbehandlung, Bremen;
- Frauenklinik Krankenhaus Oststadt, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover;
- Gemeinschaftspraxis Dres. Müsseler-Albers/Arendt/Bühler, Hannover-Langenhagen;
- Gemeinschaftspraxis Dres. Algermissen, Justus, Wilke, Hildesheim;
- Fachübergreifende Gemeinschaftspraxis, Bad Münden;
- Gemeinschaftspraxis IVF-Institut, Minden;
- Gesellschaft zur Förderung der IVF, Gießen;
- Gemeinschaftspraxis Dres. Böhm, Hübner, Moltrecht, Giebel, Göttingen;
- Klinik für Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg;
- Gemeinschaftspraxis Dres. Verhoeven, Scholtes, Marx, Düsseldorf;
- Universitätsfrauenklinik, Düsseldorf;
- Gemeinschaftspraxis Dres. Döhmen, Schwahn, Mönchengladbach;

- Reproduktionsmedizinisches Zentrum, Dres. Tigges, Dörner, Tuchel, Grevenbroich; Gemeinschaftspraxis Dres. Katzorke, Propping, Wohlers, Essen;
- Evangelisches Krankenhaus, Gynäkologie, Mühlheim / Ruhr;
- Dr U. Czeromin, Wissenschaftspark Gelsenkirchen, Gelsenkirchen;
- Institut für Reproduktionsmedizin and Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster;
- Zentrum für Fortpflanzungsmedizin, Osnabrück;
- Gemeinschaftspraxis Dres. Palm, Sasse, Pütz, Köln;
- Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik Universität zu Köln, Köln;
- Abteilung für klinische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsfrauenklinik, Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität, Bonn;
- Klinikum Darmstadt, Frauenklinik, Darmstadt;
- Gemeinschaftspraxis Dres. Happel, Thaele, Happel, Saarbrücken;
- Universitätsfrauenklinik GmbH, Klinikum Mannheim, Mannheim;
- Arbeitsgruppe Fortpflanzungsmedizin, Heidelberg;
- Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Ruprecht-Karls- Universität Heidelberg, Heidelberg;
- Dr Mayer-Eichberger, Stuttgart;
- Prof. Fuchs, Stuttgart;
- Stauferklinik Schwäbisch-Gmünd, Margaritenhospital, Schwäbisch-Gmünd;
- Dr Costea, Esslingen;
- Zentrum für Reproduktionsmedizin, Centraklinik, Pforzheim;
- Dr V. Wetzel, Karlsruhe;
- Gemeinschaftspraxis Professor Dr F. Geisthövel, Fr. Dr M. Thiemann and Dr R. Weitzel, Freiburg;
- Frauenklinik, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg i.Br.;
- Frauenklinik Dr Krüsmann, München;
- Gemeinschaftspraxis Prof. Rjosk, Dres. Römmler, Lacher, Puchta, München;
- Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Großhadern, München;
- Gemeinschaftspraxis Dres. Bollmann, Brückner, Noss, München;

- Gemeinschaftspraxis Prof. Sterzik, Dr Gagsteiger, Prof. Wolf, Ulm;
- Zentrum für Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie, Universitäts-Frauenklinik Ulm, Ulm;
- Dr M. Hamori, Gemeinschaftspraxis, Erlangen;
- Dr van Uem, Erlangen;
- Zentrum für Gynäkologische Endokrinologie, Professor Seifert, Dr Bals-Pratsch, Regensburg;
- Universitätsfrauenklinik, Bayerische Julius-Maximilians-Universität, Würzburg;
Gemeinschaftspraxis Dres. Schmitt, Mai, Würzburg.

Anhang 2 :

25 teilnehmende Pädiater / Genetiker

- Professor Dr. UG Froster, Institut for Human Genetics, University of Leipzig;
- Dr. J. Sander, Department of Neonatology, Clinic for Pediatrics, University of Jena;
- Professor Dr. J. Kunze, Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Charité, Berlin;
- Priv. Doz. Dr. P. Meinecke, Department of Medical Genetics, Altonaer Kinderkrankenhaus, Hamburg;
- Dr. M. Kohl, Department of Pediatrics, Medical University of Lübeck;
- Dr. S. Spranger, Praxis for Medical Genetics, Bremen;
- Dr. B. Bohnhorst, Pediatric Pulmonology and Neonatology, Medical University Hannover;
- Priv. Doz. Dr. K. Harms and Priv. Doz. Dr. E. Herting, Department of Pediatrics, University Hospital, Göttingen;
- Dr. C. Rösch, Malformation Registry Sachsen-Anhalt, Medical Faculty of O.-v.-Guericke University, Magdeburg;
- Professor Dr. F. Majewski, Institut for Human Genetics, Heinrich–Heine–University, Düsseldorf;
- Priv. Doz. Dr. G. Gillessen-Kaesbach, Institut for Human Genetics, University Clinic Essen;
- Dr. D. Föll, Department of Pediatrics, University Hospital Münster;
- Dr. N. Kau, Department of Neonatology, Pediatrics, University Hospital Bonn;
- Priv. Doz. Dr. A. Queißer-Luft and Dr. G. Stolz, Department of Pediatrics, Johannes-Gutenberg University, Mainz;
- Dr. R. König, Institut for Human Genetics, Frankfurt;
- Professor Dr. J. Mücke, St. Ingbert;
- Prof. Dr. G. Tariverdian, Department of Medical Genetics, Ruprechts–Karls–University, Heidelberg;
- Dr. U. Mau, Department of Medical Genetics, University of Tübingen;
- Dr. R. Hentschel, Department of Pediatrics, University Hospital, Freiburg;

- Dr. I. Rost, Department of Medical Genetics, Pediatric Hospital, Dr von Hauner'sches Kinderspital, Munich;
- Dr. Seidel, Department of Pediatric Genetics; Ludwig–Maximilians–University, Munich;
- Dr. E. Rossier, Department of Medical Genetics, University Hospital Ulm;
- Dr. A. Rauch, Institut for Human Genetics, Friedrich-Alexander-University, Erlangen;

Anhang 3: Erster Kontakt

Erster Kontakt (Schreibgeschützt) - Microsoft Word

Datei Bearbeiten Ansicht Einfügen Format Extras Tabelle Fenster 2

Endgültige Version enthält Markups Anzeigen

75% Überschrift 5 Times New Roman 15

Erster Kontakt

Nummer der Patientin: _____

Status erster Kontakt: _____
 1: Kontakt positiv abgeschlossen, 2: Abort, 3: Verweigerung der weiteren Teilnahme, 4: Patientin ist nicht erreichbar, 5: Kontakt offen

Anzahl der zu erwartenden Kinder: _____

Mutter

Geburtsdatum (Jahr): _____

Herkunftsland: Deutschland anders (Schl. G): _____

Alleinstehend: ja nein

Ethnische Zugehörigkeit: weiß andere (Schl. I): _____

Tätigkeit (Schl. H): _____

Berufspezifische Risiken: ja nein nicht bekannt Schl. J: _____

Anzahl vorausgegangener Schwangerschaften: _____
 davon: Lebendgeburten: _____ Totgeburten: _____
 Aborte: _____ Abbrüche: _____

Chronische Erkrankungen (Schl. A): _____

Größe [m]: _____ Gewicht [kg]: _____ body mass index (Gewicht [kg] Größe [m]²): _____

Dauermedikation (Schl. E): _____

Rauchen: ja nein Anzahl pro Tag: 1-5 6-10 >10

Alkohol: ja nein mens I-III mens IV-X nicht bekannt:

Drogen: ja nein nicht bekannt

Kontagunität: ja nein Schl. F: _____ nicht bekannt:

Vater

Geburtsdatum (Jahr): _____

Herkunftsland: Deutschland anders (Schl. G): _____

Ethnische Zugehörigkeit: weiß andere (Schl. I): _____

Tätigkeit (Schl. H): _____

Berufspezifische Risiken: ja nein nicht bekannt Schl. J: _____

Chronische Erkrankungen (Schl. A): _____

Dauermedikation (Schl. E): _____

Rauchen: ja nein nicht bekannt

Alkohol: ja nein nicht bekannt

Drogen: ja nein nicht bekannt

Vorstellung: Ludwig, ich rufe Sie an von der Medizinischen Universität zu Lübeck, es geht um die bei Ihnen durchgeführte ICSI Behandlung. Sie hatten ja, nachdem eine Schwangerschaft eingetreten war, der Praxis/Klinik von/in ... Ihr Einverständnis gegeben, an der Untersuchung von ICSI-Schwangerschaften teilzunehmen.

Warum jetzt: Ein Teil der Studie ist es auch, schon während der Schwangerschaft Daten zu sammeln, die nachher für die Auswertung wichtig sind. Ich würde Ihnen daher jetzt gerne ein paar Fragen stellen, die uns ermöglichen sollen, Sie etwas besser kennenzulernen.

Ambiente klären: Ist Ihnen der Zeitpunkt jetzt recht, oder soll ich lieber zu einem späteren Zeitpunkt nochmal anrufen? Das ganze wird etwa 5 bis 10 Minuten dauern.

Wenn Sie zwischendurch Fragen an mich haben, unterbrechen Sie mich einfach!

Warum diese Fragen: Diese Fragen beschäftigen sich mit solchen Problemen, die bekanntermaßen eine Schwangerschaft, oder Ihre Gesundheit oder die Gesundheit des geborenen Kindes beeinflussen. Wir müssen diese Informationen haben, weil wir ansonsten abschließend keine verlässliche Auswertung durchführen können. Sie können sich vielleicht vorstellen, wie schwierig es ist, wenn man nachher Daten von insgesamt 15.000 Kindern einander zuordnen möchte – da muß man sich sicher sein, daß es nicht andere Faktoren gegeben hat, die die Gesundheit der Kinder möglicherweise beeinflusst hat.

Vielen Dank ...

Was passiert wann weiter: Nur, damit Sie wissen, wie die Studie weiterläuft: ich werde mich bei Ihnen so um den ... wieder melden – nur um zu erfahren, ob es irgendetwas Neues hinsichtlich des Schwangerschaftsverlaufes gibt. Sollte bis dahin irgendetwas passieren, möchte ich Sie bitten, sich kurzfristig hier bei uns zu melden – sprechen Sie auch gerne einfach auf den Anrufbeantworter!

Sobald Ihr Kind geboren ist, werden wir dann einen Termin mit einem kinderärztlichen Zentrum in Ihrer Nähe vereinbaren, die werden sich bei Ihnen melden, um diesen Termin für sie passend abzustimmen.

Haben Sie sonst noch irgendwelche Fragen an mich ...

Vielen Dank ...

Schlüssel A: chronische Erkrankungen, Anamnese und allgemeine Befunde

01 familiäre Belastung (Diabetes, Hypertonie, Mißbildungen, genetische Krankheiten, psychische Krankheiten)

49 Hypotonie
50 Gestationsdiabetes
51 Lagenomalie

Seite 1 Ab 1 1/5 Bei 2,5 cm Ze 1 Sp 1 MAK AND ERW ÜB Deutsch (De)

Start Wechseldatenträger ... Doktorarbeit von Ina ... e-mails - Microsoft Word INA final - Microsoft ... Dritter Kontakt (Schre... Erster Kontakt (Schre...

Anhang 4: Zweiter Kontakt

Zweiter Kontakt (Schreibgeschützt) - Microsoft Word

File Bearbeiten Ansicht Einfügen Format Extras Tabelle Fenster 2

84% Standard + 15 pt, F Times New Roman 15

Endgültige Version enthält Markups Anzeigen

Zweiter Kontakt

von der Studienzentrale
auszufüllen:

Idf. Nummer: **!!!!**

Zentrum Nr.: **!!**

Schwangerschaft

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen: ja nein nicht erhoben

Präpartale Klinikaufenthalte: ja nein Dauer in Tagen: ____

Regelmäßige Ultraschalluntersuchungen: ja nein Anzahl: ____

Chorionzottenbiopsie:

Amniozentese bis 22. SSW:

Amniozentese nach der 22. SSW:

Amniozentese/Chorionzottenbiopsie pathologisch: ja nein Karyotyp: _____

Sonographie (intrauterin) pathologisch: ja nein SSW: ____

Errechneter Geburtstermin: ____

Gestationsalter: ____ SSW

Krankheiten in der SS (Schl. A/B): _____

Schwangerschaftsrisiken (Schl. A/B): _____

Medikamente in der SS (Schl. E): _____

Dauer der Einnahme in Tagen: _____

Trimenon:
(Tr 1=Fr 2, Tr 3, Tr 1-2=4, Tr 1-3=6, Tr 2-3=6, Tr 1-3=9, nicht besetzt=9)

i.v.-Tokolyse: ja nein Dauer in Tagen: ____ Trimenon: ____

Orale Tokolyse: ja nein Dauer in Tagen: ____ Trimenon: ____

perikonzeptionelle Folsäure ja nein

Zeichnen AutoFormen

Seite 1 Ab 1 1/1 Bei 2,5 cm Ze 1 Sp 1 MAK AND ERW UB Deutsch (De)

Start Wechseldatenträger ... Doktorarbeit von Ina ... e-mails - Microsoft Word INA final - Microsoft ... Dritter Kontakt (Schv... Erster Kontakt (Schre... Zweiter Kontakt (Schv...

Anhang 5: Dritter Kontakt

Dritter Kontakt (Schreibgeschützt) - Microsoft Word

Endgültige Version enthält Markups

1

Name, Vorname der Patientin _____

Geburtsdatum _____ Untersuchungsdatum _____

Entbindung

Lage: regelrechte Schädellage O regelwidrige Schädellage
 Beckenendlage O Querlage

Entbindungsmodus: spontan O prim. Sectio O sek. Sectio
 Forzeps O Vakuum O sonstige

Geburtsrisiken (Schl. C): _____

Kind

Geburtsdatum: _____ Postleitzahl: _____
 Geschlecht: männlich O weiblich O nicht festzustellen
 Geb.-Gewicht: _____ g Länge: _____ cm Kopfumfang: _____ cm
 Mehrling: ja O nein O Anzahl der Mehrlinge: _____ Nr. des Mehrlings: _____
 Zwilling: monozygotisch O dizygotisch O nicht bekannt

Appar: 1' _____ 5' _____ 10' _____ Nabelschnur-pH: _____
 Morbidität des Kindes (Schl. D): _____ Datum: _____
 Verlegung in die Kinderklinik: O Tod: ante partum O sub parto O erste 7 Lebenstage

Todesdatum: _____ Ursache (Schl. D): _____
 Geschwister verstorben: 0-12 Mon. O >12 Mon. O SID
 Geschwister mit angeborenen morphologischen Defekten O Anzahl: _____
 Geschwister mit gleicher Anomalie: Anzahl: _____ Anomalie (Schl. G): _____ / _____
 Geschwister mit anderer Anomalie: Anzahl: _____ Anomalie (Schl. G): _____ / _____
 Mutter: gleiche Anomalie O andere Anomalie O Schl. G: _____ / _____
 Vater: gleiche Anomalie O andere Anomalie O Schl. G: _____ / _____

Angeborene Morphologische Defekte (Schl. G)

1. _____	7. _____	13. _____
2. _____	8. _____	14. _____
3. _____	9. _____	15. _____
4. _____	10. _____	16. _____
5. _____	11. _____	17. _____
6. _____	12. _____	18. _____

Hinweis auf ein Syndrom O Verdachtsdiagnose: _____ McKusick Code: _____
 Chromosomenanalyse: postnatal O Karyotyp: unauffällig: O pathologisch

Sonographiebefunde

	normal	patholog.	kontrollbedürftig Erkrankung (Schl. G)
Niere (rechts/links)	<input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> O _____ / _____
Hüfte (rechts/links)	<input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> O _____ / _____
Schädel	<input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> O	<input type="checkbox"/> O _____ / _____

von der Studienzentrale auszufüllen:
 lfd. Nummer: !!!!
 Zentrum Nr.: !!

Wissen = Die besten Beispiel des Untersuchungen

Start Wechseldatenträger ... Doktorarbeit von Ina ... e-mails - Microsoft Word INA final - Microsoft ... Dritter Kontakt (Schr...)