

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Diedrich

in Zusammenarbeit
mit dem
Endokrinologikum Hamburg

**Wachstum von Kindern nach intrazytoplasmatischer
Spermieninjektion (ICSI) im Vergleich zu spontan konzipierten
Kindern und Untersuchung der Einflüsse von Wachstumsrestriktion
und Mehrlingsschwangerschaft auf das Wachstum**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Carolin F.W. Bülow
aus Hamburg
Lübeck 2010

1. Berichterstatterin: Frau Priv. Doz. Dr. med. A. K. Ludwig

2. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. med. M. Kirschstein

Datum der mündlichen Prüfung: 16.08.2010

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 16.08.2010

Meinen geliebten Eltern gewidmet

Abkürzungsverzeichnis

ART	Assistierte Reproduktion
BMI	Body mass index
ESchG	Embryonenschutzgesetz
DFG	Deutsche Forschungsgesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure
et al.	und andere
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
hCG	humanes Choriongonadotropin
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IGF	Insulin-like growth factor
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
IVF	In-vitro Fertilisation
K-ABC	Kaufman Assessment Battery for Children
KH-SDS	Körperhöhen-SDS
LGA	large for gestational age
LH	luteinisierendes Hormon
MW	Mittelwert
n.s.	nicht signifikant
SC	spontaneous conception
SDS	Standard Deviation Score
SGA	small for gestational age
SIH	schwangerschaftsinduzierter Hypertonus
SSW	Schwangerschaftswoche
vs.	versus

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Unerfüllter Kinderwunsch	1
1.2 Grundlagen der In-vitro Fertilisation	1
1.2.1 Die ovarielle Stimulation und Eizellgewinnung.....	1
1.2.2 Durchführung der In-vitro Fertilisation.....	3
1.2.3 Durchführung der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion	3
1.3 Mögliche Ursachen von Risiken für die Kinder	3
1.3.1 Einfluss der ovariellen Stimulation und der Eizellentnahme	4
1.3.2 Einfluss der Spermienaufbereitung und der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion	5
1.3.3 Einfluss der In-vitro Kultur	6
1.3.4 Einfluss der Genetik.....	6
1.3.5 Subfertilität der Paare	6
1.4 Überblick zur Gesundheit der Kinder nach ART	7
1.5 Physische Entwicklung	9
1.6 Fragestellung	10
2. Material und Methodik	12
2.1 Studiendesign	12
2.2 Kohorten	14
2.2.1 Kontrollierte ICSI follow-up Studie I.....	14
2.2.2 Fragebogenstudie	18
2.3 Untersuchung der Kinder	19
2.3.1 Kontrollierte ICSI follow-up Studie II.....	19
2.3.2 Fragebogenstudie	20
2.4 U1-U9	20
2.5 Erhobene biometrische Daten	21
2.6 Statistik	22
2.7 Ethikvotum	23
3. Ergebnisse	25
3.1 Ergebnisse des kontrollierten Studienteils (ICSI follow-up Studie IIa)	25
3.1.1 Geburtsdaten der ICSI-Kinder und der Kontrollkinder	25
3.1.2 Längenwachstum	26
3.1.2.1 Verlauf der Körpergröße von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren	26

3.1.2.2 Körpergröße im Alter von 5,5 Jahren	29
3.1.3 Entwicklung des BMI	30
3.1.3.1 Verlauf des BMI von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren.....	30
3.1.3.2 BMI im Alter von 5,5 Jahren.....	32
3.2 Ergebnisse des unkontrollierten Studienteils (ICSI follow-up Studie IIb)	33
3.2.1 Mehrlinge vs. Einlinge.....	33
3.2.1.1 Geburtsdaten der Einlinge und der Mehrlinge.....	33
3.2.1.2 Verlauf der Körpergröße von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren	34
3.2.1.3 Verlauf des BMI von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren.....	36
3.2.2 SGA-Kinder vs. nicht-SGA-Kinder	38
3.2.2.1 Geburtsdaten der SGA-Kinder und der nicht-SGA-Kinder	38
3.2.2.2 Verlauf der Körpergröße von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren	39
3.2.2.3 Verlauf des BMI von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren.....	40
4. Diskussion.....	43
4.1 Längenwachstum der ICSI-Kinder im Vergleich zu den Kontrollkindern.....	43
4.2 Längenwachstum der Mehrlinge im Vergleich zu den Einlingen.....	48
4.3 Längenwachstum der SGA-Kinder im Vergleich zu den nicht-SGA-Kindern	49
4.4 Entwicklung des BMI der ICSI-Kinder im Vergleich zu den Kontrollkindern	51
4.5 Entwicklung des BMI der Mehrlinge im Vergleich zu den Einlingen	53
4.6 Entwicklung des BMI der SGA-Kinder im Vergleich zu den nicht-SGA- Kindern	54
4.7 Anforderungen an das Studiendesign.....	55
4.8 Schlussfolgerungen für die Beratung der Eltern.....	57
5. Zusammenfassung	59
6. Literaturverzeichnis.....	61
7. Danksagung	72
8. Lebenslauf.....	73

Anhang

1. Votum der Ethikkommission
2. Anamnesebogen (ICSI follow-up Studie IIa)
3. Dokumentation der Informationen aus dem gelben Untersuchungsheft (ICSI follow-up Studie IIa)
4. Elternfragebogen (ICSI follow-up Studie IIa)

- 5. Dokumentation der körperlichen Untersuchung (ICSI follow-up Studie IIa)**
- 6. Fragebogen (ICSI follow-up Studie IIb)**

1. Einleitung

1.1 Unerfüllter Kinderwunsch

Etwa 10 % der Paare sind ungewollt kinderlos (Brähler et al., 2001). Mithilfe der künstlichen Befruchtung kann Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch jedoch zu Nachwuchs verholfen werden. Im Jahre 1978 wurde das erste durch In-vitro Fertilisation (IVF) gezeugte Kind in England geboren. Seitdem folgten über eine Million weitere Geburten durch die künstliche Befruchtung. Heute werden in den westeuropäischen Industrienationen 3-5% der geborenen Kinder mithilfe einer Kinderwunschbehandlung konzipiert, etwa 1% durch IVF oder intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI). Trotz der Erfolge der Kinderwunschbehandlungen dürfen die Risiken einer solchen elektiven und invasiven Therapie nicht außer Acht gelassen werden. Insbesondere gilt es, Auswirkungen auf die Gesundheit und die Entwicklung der nach einer Kinderwunschbehandlung geborenen Kinder zu untersuchen.

1.2 Grundlagen der In-vitro Fertilisation

1.2.1 Die ovarielle Stimulation und Eizellgewinnung

Die assistierte Reproduktion (assisted reproductive technology, ART) umfasst dabei verschiedene Methoden, darunter die In-vitro Fertilisation und davon als Sonderform die intrazytoplasmatische Spermieninjektion.

Bei der künstlichen Befruchtung erfolgt im ersten Schritt eine medikamentöse ovarielle Hyperstimulation, um eine möglichst multifollikuläre Reifung der Eizellen zu erreichen. Hierfür werden GnRH-Agonisten (Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten) verwendet, die die GnRH-Rezeptoren der Hypophyse besetzen und so initial eine erhöhte Sekretion der Gonadotropine luteinisierendes Hormon (LH) und follikelstimulierendes Hormon (FSH) auslösen. Dies wird als sogenannter Flare-up Effekt bezeichnet. Danach bewirken sie den gewünschten Effekt der Downregulierung der Hormonsekretion, was eine vorzeitige Luteinisierung der Follikel verhindert. Wenn die hypophysäre Suppression erfolgt ist, werden zur ovariellen Stimulation Gonadotropine gegeben.

Dieses Vorgehen wird als sogenanntes „langes Protokoll“ bezeichnet, bei dem der GnRH-Agonist bereits zum Zeitpunkt der mittleren Lutealphase des Vorzyklus (ca. 20. Zyklustag) gegeben wird. Alternativ gibt es ein „kurzes Protokoll“, bei dem mit der Gabe des GnRH-Agonisten am ersten Zyklustag parallel zur ovariellen Stimulation angefangen wird.

Eine andere Möglichkeit ist der Gebrauch von GnRH-Antagonisten. Dabei wird mit der Gabe von Gonadotropinen ohne vorangegangene Downregulierung meist an Tag 2 oder 3 des Zyklus begonnen. Ab dem sechsten Stimulationstag oder ab einer definierten Follikelgröße von maximal 14 mm wird zusätzlich ein GnRH-Antagonist verabreicht, um eine vorzeitige Luteinisierung zu verhindern. Dies führt, anders als beim Agonisten, direkt zu einer kompletten Blockade der GnRH-Rezeptoren, da die Antagonisten ohne intrinsische Wirkung an den Rezeptor binden (Ludwig, 2005).

Während der Stimulation erfolgt eine regelmäßige sonographische Überwachung der heranreifenden Follikel. Hat ein sogenannter Leitfollikel eine Größe von mindestens 17 bis 18 mm erreicht, wird die abschließende Reifung der Eizellen eingeleitet, indem humanes Choriongonadotropin (hCG) injiziert wird. Das hCG imitiert den LH-Peak in der Mitte des Zyklus, der im normalen Zyklus den Eisprung auslöst. Nach 34 bis 36 Stunden erfolgt dann die Follikelpunktion.

Hier hat der transvaginale Zugang zu den Follikeln die laparoskopische Eizellgewinnung aufgrund des komplikationsärmeren und kostengünstigeren Verlaufs abgelöst. Die Patientin wird analgesiert oder in Vollnarkose versetzt, in Steinschnittlage gelagert und vaginal desinfiziert. Eine Hochfrequenz-Ultraschallsonde mit daran fixierter Nadel wird in die Scheide eingeführt, so dass das Ovar mit den enthaltenen Follikeln dargestellt werden kann. Dann wird die Nadel zügig in einen Follikel vorgeschoben und der Inhalt aspiriert. Ebenso wird mit den anderen Follikeln verfahren, ohne die Nadel aus dem Bauchraum herauszuziehen. Die Follikel der kontralateralen Seite werden ebenso punktiert. Nach der Follikelpunktion wird die In-vitro Kultur der Eizellen angelegt.

1.2.2 Durchführung der In-vitro Fertilisation

Bei der IVF werden die gewonnenen Eizellen mit vorbehandelten Spermien in einem Kulturmedium zusammengebracht. Nach Inkubation von 16 bis 20 Stunden bei 37°C in Feuchtatmosphäre werden die Eizellen von den Granulosazellen entfernt und mikroskopisch auf das Vorhandensein von Vorkernen untersucht, die ein Anzeichen für eine stattgefundenene Befruchtung sind. Maximal drei befruchtete Eizellen können unter den Bedingungen des deutschen Embryonenschutzgesetzes (EschG) in einem weiteren Medium weiter kultiviert werden, so dass sich aus diesen Eizellen im Vorkernstadium Embryonen entwickeln können. Falls erwünscht und vorhanden, können überzählige Eizellen im Vorkernstadium kryokonserviert werden.

Nach zwei bis drei Tagen erfolgt der Transfer der Embryonen in die Gebärmutter. Dies geschieht mithilfe eines Katheters, der durch den Zervikalkanal in den Uterus eingeführt wird. Anschließend wird die Lutealphase hormonell mit vaginal applizierten Progesterongaben unterstützt.

1.2.3 Durchführung der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion

Bei männlicher Subfertilität wird im Rahmen der IVF eine ICSI durchgeführt. Dabei gleicht das Vorgehen bis zur Follikelpunktion dem der IVF. Die Oozyten werden nach der Gewinnung mit dem Enzym Hyaluronidase behandelt, um die umgebenden Kumuluszellen auf dem enzymatischen Wege zu entfernen. Dann wird mikroskopisch die um die Oozyte liegende Corona radiata entfernt und mithilfe einer Mikroinjektionsspipette ein Spermium in die Eizelle injiziert. Nach 16 bis 18 Stunden Inkubationszeit werden die Oozyten auf das Vorhandensein von Vorkernen untersucht. Das weitere Vorgehen entspricht dem Vorgehen der IVF-Behandlung (1.2.2).

1.3 Mögliche Ursachen von Risiken für die Kinder

Betrachtet man dieses invasive Vorgehen stellt sich die Frage, ob solch ein Eingriff Folgen für das werdende Kind haben kann und wenn ja, welche.

Die Fertilisation durch IVF oder ICSI stellt einen enormen Eingriff in die natürlichen Befruchtungsvorgänge dar. So könnten die ovarielle Stimulation und die mechanischen und chemischen Manipulationen bei Eizellentnahme und

Eizellaufbereitung wie auch die Aufbereitung der Spermien mit Risiken für die Kinder verbunden sein. Es ist denkbar, dass die In-vitro Fertilisation, insbesondere die Spermieninjektion bei einer ICSI, aber auch die In-vitro Kultur der Eizellen und Embryonen zu gesundheitlichen Problemen bei den Kindern führen können. Neben den mit dem IVF-Prozess verbundenen Risiken bringen möglicherweise auch die Eltern Risiken für die Kinder mit. Diese können durch das genetische Material der Eltern, aber auch durch deren Verhalten im Umgang mit den Kindern bedingt sein.

1.3.1 Einfluss der ovariellen Stimulation und der Eizellentnahme

Es ist möglich, dass die zur Stimulation der Ovarien angewandten Medikamente das Follikelmilieu oder die Oozytenstruktur verändern (Ludwig et al., 2006), denn durch die Gabe von GnRH-Agonisten wird einerseits die Eigentätigkeit der Eierstöcke gedrosselt, andererseits werden sie aber auch gleichzeitig hyperstimuliert, um mehrere Eizellen zur Reifung zu bringen.

Betrachtet man das Vorgehen bei der Eizellentnahme und deren Aufbereitung, wäre denkbar, dass bereits die Manipulation an sich zu Schädigungen führen kann. Denn die Eizellen werden nach der Gewinnung mit dem Enzym Hyaluronidase behandelt und im Anschluss daran wird mikroskopisch die um die Oozyte liegende Corona radiata entfernt.

Es ist nicht möglich, den potentiellen Einfluss all dieser Faktoren getrennt voneinander zu untersuchen. Bisher gibt es noch keinen Anhalt dafür, dass die Manipulation bei der Eizellentnahme oder die In-vitro Fertilisation die Gesundheit der Kinder beeinträchtigt.

Die Kryokonservierung der Eizellen im Vorkernstadium stellt ebenfalls ein potentielles Risiko für diese dar. Die Datenlage zur Entwicklung der Kinder nach Kryokonservierung ist spärlich. Nach den Ergebnissen der bisherigen Studien (Sutcliffe et al., 1995; Wennerholm et al., 1998; Wennerholm et al., 2009) gibt es allerdings keine Hinweise für einen negativen Einfluss auf die Entwicklung der Kinder, die nach Kryokonservation geboren wurden.

1.3.2 Einfluss der Spermienaufbereitung und der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion

Nicht weniger kritisch zu betrachten ist die Behandlung der Spermien. Bei der Aufbereitung des Ejakulats werden diese „gewaschen“ (Diedrich, 1998). Sie werden dazu in ein Kulturmedium eingebracht, zentrifugiert und in einem erneuten Medium resuspendiert. Dieser Vorgang kann 2 bis 3 Mal wiederholt werden und dient der Entfernung unerwünschter Bestandteile des Seminalplasmas sowie einer Selektion vitaler und mobiler Spermatozoen. Auch bei dieser Behandlung kann es theoretisch zu einer mikrobiologischen Kontamination und/oder einer mechanischen Schädigung kommen.

Bei der ICSI wird mithilfe einer Mikroinjektionspipette ein Spermium in die Eizelle injiziert. Dabei können das Ooplasma oder auch der Spindelapparat durch die biochemischen und physikalischen Behandlungen gestört oder gar zerstört werden. Selbst wenn hierdurch eine Beeinträchtigung der Meiose unwahrscheinlich ist (Ludwig et al., 2008), so sind doch Studien dringend notwendig. Eine weitere Tatsache ist, dass die Spermiendekondensation der Spermien-DNA in Abhängigkeit von der Akrosomreaktion erst im Zytoplasma der Eizelle stattfindet (Ludwig und Diedrich, 2003). Unter natürlichen Bedingungen würde dies vor dem Eindringen des Spermiums in die Oozyte stattfinden. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Gonosomen vorwiegend im apikalen Teil des Zellkerns der Spermatozoe befinden, sodass dies eine Ursache für die erhöhte Inzidenz von gonosomalen Anomalien der mit ICSI gezeugten Kinder darstellen könnte (Ludwig et al., 2001). Wahrscheinlicher ist jedoch, dass die erhöhte Rate von Aneuploidien in Spermien von subfertilen Männern für die erhöhte Inzidenz von Aneuploidien verantwortlich ist (Egozcue et al., 1997; Ludwig und Diedrich, 2003).

Zum Teil werden somit bei der ICSI Spermien in die Eizelle injiziert, die auf natürlichem Wege nicht oder nur mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit zu einer Befruchtung geführt hätten. Es werden Selektionsbarrieren wie die Zona pelucida und das Oolemma umgangen, die ansonsten wirkungsvoll das Eindringen fehlgebildeter und genetisch auffälliger Spermien verhindern könnten (Ludwig und

Diedrich, 2003). Es ist nicht auszuschließen, dass dies einen Einfluss auf die Entwicklung der Kinder haben könnte.

1.3.3 Einfluss der In-vitro Kultur

Ein weiterer Punkt, der als mögliche Ursache für Risiken der Kindesentwicklung gesehen werden kann, ist die In-vitro Kultur der Eizellen und Embryonen. Es ist denkbar, dass gewisse Stoffe des Mediums Methylgruppen auf DNA (Desoxyribonukleinsäure) oder Histonen entfernen oder mit diesen interagieren und sie in ihrer Struktur verändern. Ebenso könnte der Zeitpunkt der embryonalen Entwicklung beeinträchtigt werden (Wunder, 2005). Dies wiederum würde bedeuten, dass es zu einer Störung der Reprogrammierung und Genexpression kommen kann (Patrizio, 1995). In neueren Studien wurde beobachtet, dass es nach ART häufiger zu Imprintingfehlern kommt. Hierfür könnte die In-vitro Kultur der Eizellen möglicherweise mit verantwortlich sein (Sutcliffe und Ludwig, 2007).

1.3.4 Einfluss der Genetik

Das genetische Material der Eltern kann ebenfalls ein Risiko darstellen. Es konnte gezeigt werden, dass Spermien von Männern, die durch eine Behandlung mithilfe der ICSI Väter werden, vermehrt Aneuploidien aufweisen (Egozcue et al., 1997; Ludwig und Diedrich, 2003). Aber auch die Frauen der Paare, die eine ICSI-Therapie durchlaufen, sind genetisch häufiger auffällig (Meschede et al., 1998). Zudem konnte gezeigt werden, dass der unerfüllte Kinderwunsch an sich bereits das Risiko für Fehlbildungen der Kinder erhöht (Ghazi et al., 1991).

1.3.5 Subfertilität der Paare

Auch ohne eine vorausgegangene Fertilitätsbehandlung scheinen die subfertilen Paare Faktoren mitzubringen, die einen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf und die Gesundheit der Kinder ausüben (Kanber et al., 2009). Auch sind zu Grunde liegende Implantationsstörungen, welche Plazentationsstörungen nach sich ziehen können, denkbar. Die Århus-Studie aus Dänemark zeigte, dass Paare, die länger als 12 Monate bis zur Konzeption benötigen, ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt haben (Henriksen et al., 1997). Das relative Risiko war hier um das 1,6-bis 1,8-fache erhöht. Basso et

al. (2003) zeigten einige Jahre später, dass allein die Dauer von mehr als 12 Monaten unerfüllten Kinderwunsches mit einer signifikanten Risikoerhöhung für eine Präeklampsie einhergeht.

Bei der Regulation der Expression von mütterlichen und väterlichen Genen kommt es zu gewollten epigenetischen Modifikationen wie DNA-Methylierung, Imprinting und kovalenten Modifikationen von Histonen (Reik et al., 2001). Voraussetzung einer unauffälligen Entwicklung ist die epigenetische Reprogrammierung der Genome. Laufen diese Mechanismen nicht korrekt ab, tritt eine Kette von Veränderungen auf. Es kommt zu abnormer DNA-Methylierung, Veränderung der Chromatinstruktur und daraus folgend zu veränderter Genexpression sowie Phänotypänderung. Die Imprintingfehler sind frühzeitig diagnostizierbar, wohingegen Methylierungsveränderungen erst zu einem späteren Zeitpunkt, etwa in Form von neurologischen Entwicklungsverzögerungen, auftreten können. Auf diesen Zustand weisen Untersuchungen hin, die eine Verbindung zwischen assistierter Reproduktionsmedizin und dem Angelman- oder Beckwith-Wiedemann-Syndrom beschreiben (DeBaun et al., 2003).

Epigenetische Veränderungen werden ebenfalls herangezogen, um die intrauterine Wachstumsretardierung und das niedrige Geburtsgewicht nach IVF und ICSI zu erklären.

1.4 Überblick zur Gesundheit der Kinder nach ART

Die Gesundheit der Kinder stellt den bedeutendsten Maßstab für den Erfolg der künstlichen Befruchtung dar. Nach ART treten vermehrt Schwangerschaftsrisiken auf, so ist das Risiko einer vorzeitigen Plazentalösung, eines schwangerschaftsinduzierten Hypertonus und einer Präeklampsie nach ART erhöht (Helmerhorst et al., 2005; Jackson et al., 2005; Ludwig, 2005; Sutcliffe und Ludwig, 2007). Es konnte in einer großen Metaanalyse und einem systematischen Review gezeigt werden, dass Einlinge nach ART ein schlechteres neonatales Outcome haben als spontan konzipierte Einlinge. Die perinatale Mortalität ist bei Einlingen nach ART gegenüber spontan konzipierten Einlingen um den Faktor 2, das Risiko einer Frühgeburt ebenfalls um den Faktor 2 und das

Risiko der Geburt eines Kindes mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht (<1.500 g) um den Faktor 3 erhöht (Helmerhorst et al., 2004; Jackson et al., 2005). Eine Dauer von über einem Jahr bis zur Konzeption, unabhängig von der Art der Konzeption, ist bereits ein Risikofaktor für eine Frühgeburt und eine Wachstumsrestriktion des Kindes (Williams et al., 1991; Pandian et al., 2001; Basso et al., 2003).

Zudem ist das Fehlbildungsrisiko nach IVF und ICSI gegenüber spontan konzipierten Schwangerschaften signifikant um den Faktor 1,3 bis 1,5 erhöht (Rimm et al., 2004; Lie et al., 2005; Hansen et al., 2005). Die Ursache für die erhöhte Rate an Fehlbildungen kann auf verschiedenen Ebenen liegen. In einigen Studien konnte ein erhöhtes Risiko für chromosomale Anomalien bei den Paaren, die eine ICSI-Therapie erhielten, gefunden werden. Dies wurde sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen dieser Paare festgestellt (Meschede et al., 1998; Scholtes et al., 1998; Peschka et al., 1999). Auch ist bekannt, dass Spermien von Männern mit einer Oligoasthenoteratozoospermie häufiger chromosomale Anomalien zeigen, auch wenn die Männer selbst keine chromosomalen Auffälligkeiten zeigen (Egozcue et al., 1997).

Folglich kann es durch das schlechtere neonatale Outcome und die erhöhte Fehlbildungsrate zu späteren gesundheitlichen Einschränkungen der Kinder kommen. Bezüglich akuter und chronischer Erkrankungen scheinen sich Kinder nach ART nicht von spontan konzipierten Kindern zu unterscheiden (Ludwig et al., 2006). Allerdings liegen Daten aus verlässlichen, großen Kollektiven nur bis zum Alter von 5 bis 8 Jahren vor.

In großen Registerstudien wurde eine erhöhte neurologische Morbidität mit einem erhöhten Risiko für eine Zerebralparese und eine Epilepsie bei Kindern nach ART gefunden (Ericson et al., 2002; Strömberg et al., 2002). Diese erhöhte neurologische Morbidität wird der erhöhten Mehrlingsrate, der erhöhten Frühgeburtlichkeit und dem verminderten Geburtsgewicht zugeschrieben. Die prospektiven, kontrollierten Studien zur neurologischen Gesundheit der Kinder fanden hingegen keine erhöhte neurologische Morbidität bei ART-Kindern (Ludwig et al., 2006). All diese prospektiven Studien erreichen jedoch keine ausreichenden Fallzahlen, um seltene Erkrankungen wie eine Zerebralparese untersuchen zu können.

Die Mehrlingsschwangerschaften stellen mit ihren medizinischen, sozialen und ökonomischen Konsequenzen das größte Risiko der assistierten Reproduktion dar (Kowalcek et al., 2003). Das Deutsche IVF-Register (Deutsches IVF-Register 2009) gibt für das Jahr 2008 nach IVF eine Drillingsrate von 1,3% und eine Zwillingsrate von 22,0% an. Anhand dieser Daten wird deutlich, mit welcher hohen Wahrscheinlichkeit eine Mehrlingsschwangerschaft eintritt, welche dann wiederum mit einer höheren Rate an Frühgeburten und den damit verbundenen Problemen einhergehen kann.

1.5 Physische Entwicklung

Die physische Entwicklung ist einer der maßgeblichen Parameter für die Gesundheit der Kinder. Da gewisse Imprintingfehler nach assistierter Reproduktion anscheinend häufiger auftreten als nach Spontankonzeption (Horsthemke und Ludwig, 2005; Sutcliffe und Ludwig, 2007), ist es denkbar, dass diese Imprintingdefekte auch Wachstums- oder Stoffwechselstörungen verursachen können. In der Literatur wird seit einigen Jahren diskutiert, ob der Konzeptionsmodus das Wachstum der Kinder beeinflusst, da die Rate an SGA (small for gestational age) -Kindern nach assistierter Reproduktion bekannterweise erhöht ist (Schieve et al., 2002; Helmerhorst et al., 2004; Jackson et al., 2004; Katalinic et al., 2004; Hansen et al., 2005).

Es gibt bisher nur wenige Daten zur physischen Entwicklung der Kinder nach assistierter Reproduktion. Aber gerade aufgrund der erhöhten Rate an SGA-Kindern ist es von besonderer Bedeutung, die Entwicklung dieser Kinder zu untersuchen, da die physische Entwicklung von Kindern durch eine SGA-Geburt maßgeblich beeinflusst werden kann. Auch Mehrlinge werden häufiger mit einem niedrigen Geburtsgewicht geboren als Einlinge. Nicht zuletzt aufgrund der hohen Mehrlingsrate nach ART ist es wichtig, die weitere Entwicklung dieser Kinder zu untersuchen.

Bezüglich der physischen Entwicklung konnten die meisten prospektiven, kontrollierten Studien keinen Unterschied zwischen ART-Kindern und spontan konzipierten Kindern erkennen lassen (Bowen et al., 1998; Wennerholm et al., 1998; Pinborg et al., 2003; Place und Englert, 2003; Bonduelle et al., 2004). Viele dieser Studien haben bisher jedoch nur kleine Kinder untersucht. Lediglich zwei

Studien untersuchten ICSI-Einlinge bis zum Alter von 8 Jahren (Belva et al., 2006; Knoester et al., 2008).

Die allermeisten dieser Studien haben die physische Entwicklung der ART-Kinder nur zum Zeitpunkt der Studienuntersuchung mit der der Kontrollkinder verglichen. Aber gerade bezüglich der physischen Entwicklung ist es wünschenswert, einen kontinuierlichen Verlauf der Entwicklung beurteilen zu können.

1.6 Fragestellung

Wie oben dargestellt, haben mithilfe von ART geborene Kinder ein schlechteres neonatales Outcome als spontan konzipierte Kinder. Es besteht ein höheres Risiko, ein hypotrophes Kind zu bekommen, das sich im weiteren Wachstum von spontan konzipierten Kindern signifikant unterschiedlich entwickeln kann. Aber auch epigenetische Veränderungen können das Wachstum von Kindern beeinflussen.

Daher soll in dieser Arbeit der Wachstumsverlauf sowie der Verlauf des Body mass index (BMI) von Geburt bis zum Alter von 5,5 Jahren von 276 reif geborenen Einlingen nach ICSI im Vergleich zu 273 gematchten spontan konzipierten Einlingen untersucht werden. In einer zweiten unkontrollierten Kohorte von 1.142 ICSI Kindern, die auch Mehrlinge und Frühgeborene umfasst, soll der Einfluss von SGA-Geburt und Mehrlingsgeburt auf die physische Entwicklung untersucht werden. Die vorliegende Arbeit ist Teil einer Langzeit Follow-up Studie (ICSI follow-up Studie II) zur Gesundheit von Kindern nach ICSI.

Die vorliegende Studie soll helfen, folgende Fragen zu beantworten:

- Wie entwickeln sich reif geborene Einlinge nach ICSI im Vergleich zu spontan konzipierten Einlingen bezüglich Größenentwicklung und Entwicklung des BMI von Geburt bis zum Alter von 4 bis 6 Jahren?
- Wie entwickeln sich Mehrlinge hinsichtlich Größe und BMI? Unterscheiden sich die Mehrlinge hinsichtlich der Entwicklung von Einlingen?

- Wie entwickeln sich SGA-Kinder hinsichtlich Größe und BMI? Beeinflusst die SGA-Geburt die Entwicklung im Vergleich zu nicht-SGA-Kindern?

2. Material und Methodik

Ziel dieser Untersuchung war die kontinuierliche Betrachtung der physischen Entwicklung von nach ICSI geborenen Kindern im Vergleich zu spontan konzipierten Kindern von Geburt bis zum Alter von 4 bis 6 Jahren. Die Daten zur körperlichen Entwicklung der Kinder wurden im Rahmen einer großen Follow-up Studie erhoben. Diese Follow-up Studie (ICSI follow-up Studie II) untersucht die Gesundheit, Intelligenz und Entwicklung von ICSI-Kindern im Alter von 4 bis 6 Jahren im Vergleich zu spontan konzipierten Kindern.

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer großen Studie (Ludwig et al., 2009b). In der vorausgegangenen sogenannten ICSI follow-up Studie I wurde die Inzidenz von kongenitalen Fehlbildungen bei Kindern nach ART untersucht (Katalinic et al., 2004). Die ursprüngliche Kohorte umfasste 2.688 Eltern nach ICSI mit 3.372 Feten/Kindern, die bereits in der Schwangerschaft rekrutiert und deren Schwangerschaften prospektiv verfolgt wurden. Die Diskrepanz zwischen der Anzahl der Familien und der Anzahl der Feten entsteht durch die in der Kohorte enthaltenen Mehrlingsschwangerschaften. Die Kinder wurden im Alter von 6 bis 8 Wochen in Hinblick auf kongenitale Fehlbildungen untersucht. 1.947 Eltern der ICSI follow-up Studie I gaben ihr Einverständnis, für eine Folgestudie kontaktiert zu werden. Zwischen der Untersuchung im Alter von 6 bis 8 Wochen und der vorliegenden ICSI follow-up Studie II erfolgte keine erneute Kontaktaufnahme. Die Kinder der ICSI follow-up Studie I waren nun zum Zeitpunkt der zweiten Studie 4 bis 6 Jahre alt.

Die durchgeführte Studie (ICSI follow-up Studie II) besteht aus zwei Teilen. Abbildung 1 verdeutlicht die beiden Studienteile, die aus der ursprünglichen ICSI follow-up Studie I entstanden.

Bei dem ersten Studienteil handelt es sich um eine prospektive, kontrollierte und einfach verblindete Studie, in der 276 reif geborene Einlinge nach ICSI mit 273 reif geborenen, spontan konzipierten Kindern verglichen wurden. Der primäre Outcome-Parameter dieser Studie war die Intelligenz der Kinder, welche mit dem

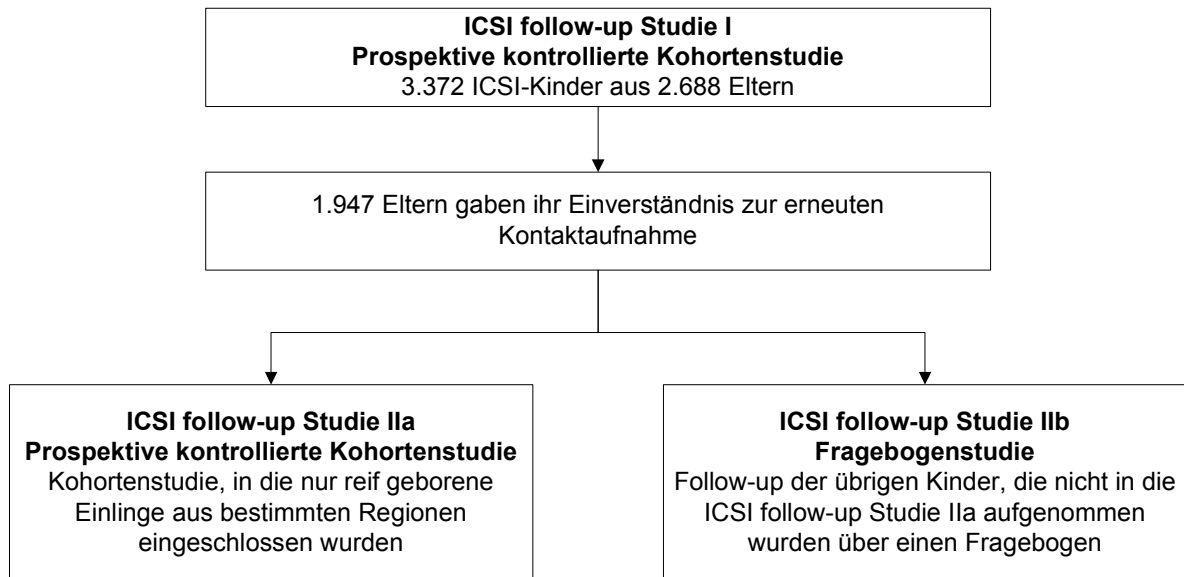
Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC, 2001, PITS, Leiden) gemessen wurde. Die Fallzahlberechnung erfolgte anhand des primären Outcome-Parameters Intelligenz gemessen anhand des K-ABC. Für die Fallzahlberechnung wurde die Hypothese angenommen, dass kein Unterschied zwischen ICSI-Kindern und Kontrollkindern besteht. Ein Unterschied von ≤ 4 Einheiten im K-ABC wurde als klinisch nicht relevant erachtet. Bei einem alpha-Fehler von 0,05 und einer statistischen Power von 90% wurden so mindestens 250 Kinder in jeder Gruppe benötigt. So ist die gewählte Gruppengröße des prospektiven, kontrollierten Studienteils zu erklären. Obwohl auf diesem Test die Fallzahlberechnung erfolgte, ist er nicht beigefügt, da er nicht Gegenstand dieser Arbeit war.

Die sekundären Outcome-Parameter waren die biometrischen Daten der Kinder, anhand derer die physische Entwicklung erfasst werden konnte. Ebenso wurde die Gesundheit der Kinder betrachtet.

Bei dem zweiten Studienteil (Fragebogenstudie) handelt es sich um eine unkontrollierte Erfassung der Kohorte mithilfe eines Fragebogens. Hierbei wurden die Eltern der ICSI-Kinder, die nicht in den kontrollierten Studienteil eingeschlossen wurden, mit einem Fragebogen kontaktiert.

Der Fragebogen enthielt Fragen zur Gesundheit, der physischen Entwicklung sowie weitere Fragen zur psychischen Entwicklung der Kinder und zur Familienstruktur und ist im Anhang dieser Arbeit beigefügt.

Abbildung 1: Entstehung der ICSI follow-up Studie II aus der vorangegangenen ICSI follow-up Studie I



2.2 Kohorten

2.2.1 Kontrollierte ICSI follow-up Studie I

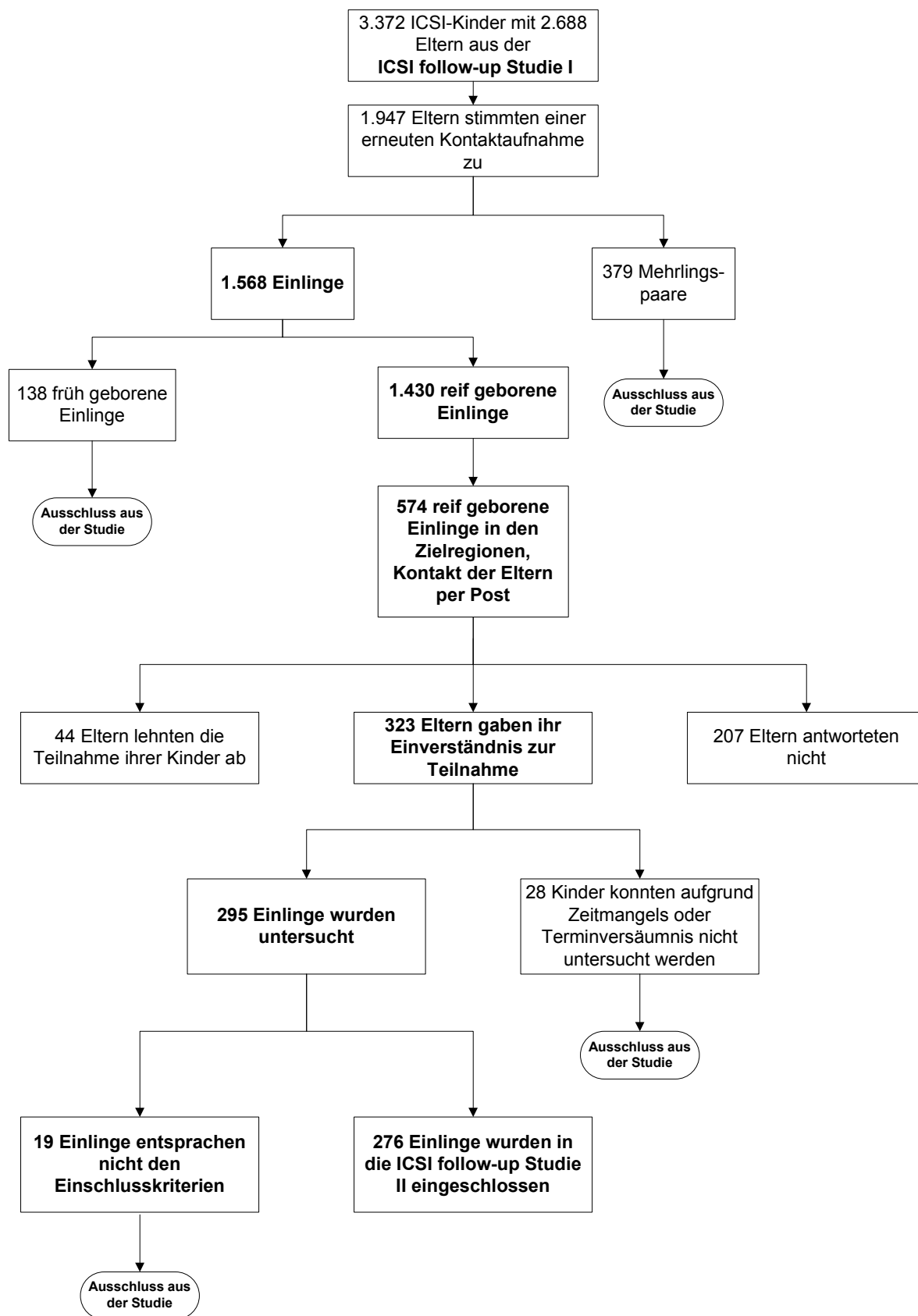
Aus der ursprünglichen Kohorte (ICSI follow-up Studie I) gaben 1.947 Eltern ihr Einverständnis, für eine erneute Studienteilnahme kontaktiert zu werden. In der ICSI follow-up Studie IIa, der prospektiven, kontrollierten Studie, wurden nur reif geborene Einlinge eingeschlossen. Unter den Kindern der ursprünglichen Kohorte befanden sich 1.430 reif geborene Einlinge, also definitionsgemäß ab der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche geborene Kinder.

Alle Studienuntersuchungen fanden in den Städten Lübeck, Hamburg, Berlin, Bremen, Kiel, Magdeburg, Hannover, Essen und Münster statt. Um den Anfahrtsweg für die Kinder gering zu halten, wurden nur die Kinder aus den Regionen dieser Städte eingeschlossen. So wurden die Eltern von 574 reif geborenen Einlingen dieser Regionen per Post kontaktiert. Erfuhren wir keine Resonanz, wurden sie ein zweites Mal angeschrieben. Mit denjenigen, die ihr Einverständnis gaben, wurde telefonisch ein Untersuchungstermin für das Kind vereinbart. 323 Eltern stimmten einer Studienteilnahme zu, 44 Eltern lehnten eine

Studienteilnahme ab und von weiteren 207 Eltern erhielten wir keine Antwort auf das Anschreiben.

Aufgrund Zeitmangels oder Terminversäumnis konnten 28 Einlinge nicht teilnehmen, sodass letzten Endes 295 ICSI-Kinder in die Studie eingeschlossen und untersucht wurden. 19 Kinder entsprachen jedoch im Nachhinein nicht den Einschlusskriterien, da sie zu früh geboren worden waren, sodass insgesamt die Daten von 276 ICSI-Kindern für die Auswertung zur Verfügung standen. Die Rekrutierung der ICSI-Kinder ist in Abbildung 2 dargestellt. Der Anamnesebogen, der Elternfragebogen, der Dokumentationsbogen für die Informationen aus dem gelben Untersuchungsheft und der Untersuchungsbogen sind im Anhang beigefügt.

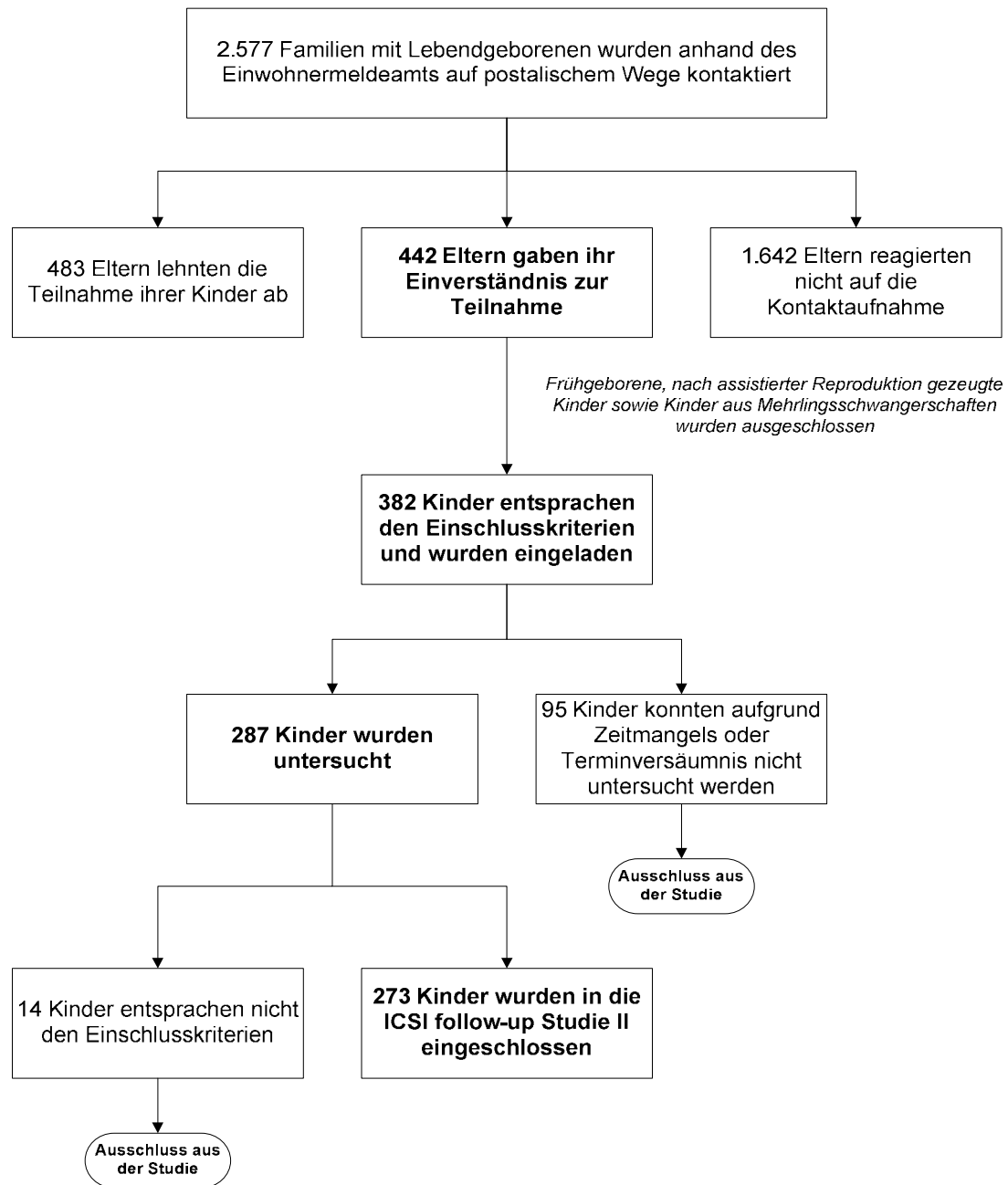
Abbildung 2: Rekrutierung der ICSI-Kinder für die ICSI follow-up Studie II



Die Kontrollgruppe der ICSI follow-up Studie II bestand aus 273 spontan konzipierten Einlingskindern, die hinsichtlich des Alters (± 3 Monate), des Geschlechts des Kindes sowie hinsichtlich des mütterlichen Alters (± 5 Jahre) mit den ICSI-Kindern gematcht wurden. Die Kontrollkinder wurden über das Einwohnermeldeamt rekrutiert, wobei die gleiche örtliche Verteilung wie bei den ICSI-Kindern beachtet wurde. Es erfolgte lediglich eine einmalige Kontaktaufnahme per Post, da weitere Kontaktierungen vom deutschen Gesetz untersagt werden. Mit den Eltern, die mit einer Studienteilnahme einverstanden waren, wurde telefonisch ein Untersuchungstermin für das Kind vereinbart. Insgesamt erklärten sich 442 (17,2%) der 2.577 angeschriebenen Eltern bereit, mit ihren Kindern teilzunehmen. Bei 287 Kindern wurde die Untersuchung durchgeführt, 14 Kinder mussten jedoch ausgeschlossen werden, da sie den Einschlusskriterien nicht entsprachen. So entstand eine Kontrollgruppe von 273 spontan konzipierten, reif geborenen Kindern.

Die Rekrutierung der Kontrollgruppe wird in Abbildung 3 verdeutlicht.

Abbildung 3: Rekrutierung der Kontrollkinder für die ICSI follow-up Studie II



2.2.2 Fragebogenstudie

1.614 Familien, die nicht in den kontrollierten Studienteil der ICSI follow-up Studie II eingeschlossen wurden, wurden über einen Fragebogen kontaktiert. Es wurden die Eltern angeschrieben, die für den ersten kontrollierten Studienteil nicht kontaktiert worden waren (n=1373). Zudem wurde den Eltern der Fragebogen zugeschickt, die für den ersten kontrollierten Studienteil kontaktiert worden waren

und an der Untersuchung mit ihrem Kind nicht teilnehmen wollten, aber bereit waren, einen Fragebogen zu beantworten (n=34). Außerdem wurde den Eltern der Fragebogen zugeschickt, die sich auf die Bitte zur Teilnahme an dem kontrollierten Studienteil nicht zurückgemeldet hatten (n=207). Insgesamt wurden so 1.614 Eltern angeschrieben.

Unter den angeschriebenen Familien befanden sich auch die Familien mit Mehrlingen und Frühgeborenen. 899 Eltern beantworteten den Fragebogen, sodass die Daten von weiteren 1.142 ICSI-Kindern ausgewertet werden konnten.

2.3 Untersuchung der Kinder

2.3.1 Kontrollierte ICSI follow-up Studie II

Die Kinder wurden im Zeitraum von September 2004 bis August 2006 im Alter von 4 bis 6 Jahren in der Region der Wohnorte der Kinder untersucht. Dabei führte jeweils einer von 4 Untersuchern mit einem standardisierten Verfahren eine körperliche Untersuchung durch. Im Rahmen dieser pädiatrischen Untersuchung wurden ebenfalls die Größe und das Gewicht der Kinder erhoben. Bei den Untersuchern handelt es sich um Frau Anja Karpa, Frau Dr. Meike Bendix, Herrn Dr. Andreas Entenmann und Herrn Dr. Björn Becker. Die Untersucher sind Fachärzte für Pädiatrie und Assistenzärzte im letzten Jahr ihrer Weiterbildung zum Facharzt für Pädiatrie.

Eine psychologische Untersuchung einschließlich der Verwendung des K-ABC zur Erfassung von Intelligenz und Fertigkeiten der Kinder wurde stets von der gleichen Psychologin, Frau Ricarda Gross, vorgenommen. Alle Untersucher waren hinsichtlich des Konzeptionsmodus der Kinder verblindet.

Die Anamnese wurde mithilfe des Kinder-Untersuchungshefts (U1-U9) und durch Befragung der Eltern erhoben. Es wurden Informationen zu perinatalen Daten, chronischen Krankheiten, chirurgischen Eingriffen, Krankenhausaufenthalten, Medikamenteneinnahme und anderen Behandlungsformen gesammelt. Die Eltern machten Angaben zu Alter, Gewicht, Größe sowie Nikotin- und Alkoholabusus während der Schwangerschaft. Um den Sozialstatus zu erfassen, wurden Schulbildung, Beruf und monatliches Einkommen erfragt (Deck und Röcklein, 1999). Diese Daten sind jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die Entwicklung von Größe und BMI der Kinder. Um die kontinuierliche Entwicklung von Größe und Gewicht zu erfassen, wurden die im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen U1-U9 erhobenen Werte dokumentiert. Zusätzlich erfolgte eine Erhebung von Größe und Gewicht während der Studienuntersuchung.

2.3.2 Fragebogenstudie

Der Fragebogen enthielt Fragen zur Gesundheit der Kinder, deren psychischen Entwicklung und zur Familienstruktur. Zudem wurden die Eltern gebeten, die bei den Vorsorgeuntersuchungen U1-U9 erhobenen Angaben zur Größe und dem Gewicht des Kindes aus dem Kinder-Untersuchungsheft in den Fragebogen zu übertragen. Die Daten wurden für diese Arbeit verwendet. Der Fragebogen ist im Anhang dieser Arbeit beigefügt.

2.4 U1- U9

Bei den Untersuchungen U1-U9 handelt es sich um seit 1971 in der Bundesrepublik Deutschland bestehende Vorsorgeuntersuchungen bei Kindern, um Krankheiten und Entwicklungsstörungen frühzeitig zu erkennen. Jedes Kind hat einen gesetzlichen Anspruch auf diese Untersuchungen, die bis zum Alter von 6 Jahren in definierten Zeiträumen vorgesehen sind (Tabelle 1). Im Kinder-Untersuchungsheft werden die erhobenen Befunde dokumentiert.

Tabelle 1: Vorsorgeuntersuchungen im Kindesalter (aus Koletzko, 2004, Tab. 2.1)

Untersuchungszeitpunkt	Alter	
U1	1.	Lebenstag
U2	3. - 10.	Lebenstag
U3	4. - 6.	Lebenswoche
U4	3. - 4.	Lebensmonat
U5	6. - 7.	Lebensmonat
U6	10. - 12.	Lebensmonat
U7	21. - 24.	Lebensmonat
U8	3 ½. - 4.	Lebensjahr
U9	5. - 5 ¼.	Lebensjahr

2.5 Erhobene biometrische Daten

Die physische Entwicklung der Kinder wurde anhand der Größe und des Gewichts erfasst. Aus diesen Daten wurde der BMI (kg/m^2) als Quotient aus Gewicht (kg) und Größe (m) im Quadrat berechnet. Neben den absoluten Werten für Größe und BMI wurden die SDS-Werte für Größe und BMI für jede Messung zu jedem Zeitpunkt berechnet.

Der Standard Deviation Score (SDS) nach Tanner (1962) dient der Berechnung der standardisierten Normabweichung von Körpergröße, Körpergewicht und Zielgröße. Neben den Standardwerten fließt das altersabhängige und geschlechtsspezifische Verlaufsmuster in die Berechnung der SDS mit ein. SD-Scores haben gegenüber Absolutwerten den Vorteil, dass normierte Parameter von Patienten unterschiedlichen Alters und Geschlechts miteinander verglichen werden können.

Sie werden folgendermaßen berechnet: Der Mittelwert der Verteilung eines Parameters für das jeweilige Alter und Geschlecht wird vom aktuellen Messwert subtrahiert. Die Differenz wird durch die Standardabweichung dividiert. Für die Geburtslängen-SDS ergibt sich daraus folgende Formel:

Geburtslängen-SDS = (tatsächliche Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter – Normwert nach Tanner) / Standardabweichung der gemessenen Größe von der durchschnittlichen Größe [SDS]

Die SDS-Größenwerte geben also die Relation zwischen der erzielten und der nach der Norm zu erwartenden Größe in Standardabweichung von dieser an. Der Bereich $\pm 2,00$ SDS entspricht dem Bereich zwischen der 2,5%-Perzentile und der 97,5%-Perzentile (95%-Bereich), der Bereich $\pm 1,65$ SDS entspricht dem Bereich zwischen der 95%-Perzentile und der 5%-Perzentile (90%-Bereich). Der Wert SDS = 1,65 liegt auf der 95%-Perzentile, der Wert SDS = -1,65 liegt auf der 5%-Perzentile.

Der Geburtsgewicht-SDS errechnet sich analog.

Die Berechnung des aktuellen Körperhöhen-SDS des Kindes (KH-SDS) erfolgt nach dieser Formel:

$KH\text{-}SDS_{\text{aktuell}} = (\text{aktuelle Körperhöhe} - \text{Normwert nach Tanner}) / \text{Standardabweichung der gemessenen Größe von der durchschnittlichen Größe [SDS]}$

Die zu erwartende erreichbare Körpergröße der Mädchen und Jungen wird als Zielgröße (target height, TH) nach Tanner (1986) definiert.

Die Berechnungsformel lautet für Jungen und Mädchen folgendermaßen:

Zielgröße (Jungen) [cm] = Körperhöhe des Vaters [cm] + Körperhöhe der Mutter [cm] / 2 + 6,5 cm

Zielgröße (Mädchen) [cm] = Körperhöhe des Vaters [cm] + Körperhöhe der Mutter [cm] / 2 - 6,5 cm

Die Reife von Neugeborenen wird mit Begriffen eingeteilt, deren Bedeutung im Folgenden erklärt werden.

Ein Frühgeborenes ist per definitionem ein vor der 37. vollendeten Schwangerschaftswoche geborenes Kind. Ein reifes Neugeborenes wird zwischen der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche bis Ende der 41. Schwangerschaftswoche ausgetragen und ein übertragenes Neugeborenes hat ein Gestationsalter von 42 Schwangerschaftswochen und mehr (Koletzko, 2004). Mithilfe von Geburtsgewicht und korrelierendem Gestationsalter kann eine weitere Einteilung erfolgen. Ein hypotrophes Neugeborenes (small for gestational age, SGA) weist ein Geburtsgewicht oder eine Geburtslänge von -2,00 SDS oder weniger auf und liegt unter der 2,5%-Perzentile. Ein hypertrophes (large for gestational age, LGA) hingegen erreicht Werte von +2,00 SDS oder mehr und liegt über der 97,5%-Perzentile.

2.6 Statistik

Die Datenauswertung erfolgte unter Leitung von Prof. Dr. med. Alexander Katalinic (Institut für Krebsepidemiologie und Sozialmedizin, Universität zu Lübeck) mit dem Statistikprogramm SPSS Version 14.0 (SPSS, Chicago III).

Zunächst erfolgte eine ausführliche Deskription der erhobenen Daten. Für die quantitativen Variablen wurden übliche Lage- und Streuungsparameter (Mittelwert, Standardabweichung) bestimmt. Um Unterschiede der Hauptzielgrößen für Subgruppen zu analysieren, wurden Mittelwertvergleiche durchgeführt. Die Unterschiede wurden mittels t-Test bewertet. p-Werte mit Werten kleiner als 5% wurden dabei als statistisch signifikant erachtet.

Um den gleichzeitigen Einfluss mehrerer Faktoren auf die stetigen Hauptzielgrößen im zeitlichen Verlauf (Körpergröße in cm und Längen-SDS und BMI als Rohwert und als BMI-SDS zu 8 verschiedenen Messzeitpunkten in Abhängigkeit von Geschlecht und Konzeptionsart) zu evaluieren, wurden multivariate Varianzanalysen mit Messwiederholung verwendet.

Für jede der genannten Zielgrößen wurde dabei eine Varianzanalyse berechnet. Zur Anwendung kam dazu die SPSS Prozedur „GLM-Messwiederholung“ (general linear model with repeated measure). Die Messwiederholungskomponente wird dabei durch die zu 8 verschiedenen Zeitpunkten erhobene Hauptzielgröße (z.B. Körpergröße von U1 bis U8) repräsentiert. Als Zwischensubjektfaktoren und damit Einflussfaktoren auf die Hauptzielgröße wurden Geschlecht (M/W) und Konzeptionsart (ICSI vs. Spontangeburt) und deren Wechselwirkung festgelegt. Ziel ist es, einen Einfluss dieser Faktoren auf die Hauptzielgröße zu untersuchen. Im Ergebnisteil wird für die jeweilige Hauptzielgröße eine qualitative Bewertung von Einflussfaktoren und Wechselwirkung mit dem ermittelten p-Wert vorgenommen. Auch hier gilt das 5%-Niveau für die Bewertung eines signifikanten Effekts.

Mit solchen Varianzanalysen mit Messwiederholung wurde in der unkontrollierten Kohorte der Einfluss von SGA-Geburt, Mehrlingsgeburt und Geschlecht zu den zu mehrfachen Messzeitpunkten erhobenen Hauptzielgrößen Körpergröße und BMI auf die körperliche Entwicklung im zeitlichen Verlauf untersucht.

2.7 Ethikvotum

Es handelt sich hier um eine prospektive Erhebung von Daten. Sie wurde von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt (Aktenzeichen: 2143). Die Erklärung der Ethik-Kommission über die genehmigten Untersuchungen der Kinder ist im Anhang beigefügt.

Die Einwilligungen der Eltern zur Untersuchung ihrer Kinder liegen schriftlich vor. Die ICSI follow-up Studie II wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) (LU801/2-1, LU801/2-2) finanziell unterstützt. Dies hatte weder Einfluss auf das Studiendesign noch auf die Auswertung.

3. Ergebnisse

3.1 Ergebnisse des kontrollierten Studienteils (ICSI follow-up Studie IIa)

3.1.1 Geburtsdaten der ICSI-Kinder und der Kontrollkinder

276 ICSI-Kinder und 273 Kontrollkinder konnten in die Studie eingeschlossen werden. Die Studienuntersuchungen erfolgten zwischen September 2004 und August 2006. Es wurden 142 ICSI-Mädchen, 138 Kontrollmädchen sowie 131 ICSI-Jungen und 132 Kontrolljungen untersucht. Die Wachstumsdaten bei Geburt beider Kohorten sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Geburtsdaten der ICSI-Kinder und der Kontrollkinder

	Anzahl (n)	ICSI-Mädchen (MW)	Anzahl (n)	Kontroll- Mädchen (MW)	p-Wert
Geburtsgewicht (g)	142	3.385,4	138	3.407,9	0,656
Geburtsgewicht-SDS	142	-0,2391	127	-0,1462	0,396
Geburtslänge (cm)	142	51,4	138	51,8	0,225
Geburtslängen-SDS	142	0,728	127	0,9271	0,178
Schwangerschaftswoche	144	40	127	39,9	0,517
Elternzielgröße (cm)	137	169,8	125	170,2	0,491
	Anzahl (n)	ICSI-Jungen (MW)	Anzahl (n)	Kontroll-Jungen (MW)	p-Wert
Geburtsgewicht (g)	131	3.502,2	132	3.624,1	0,032
Geburtsgewicht-SDS	132	-0,1487	123	0,0018	0,144
Geburtslänge (cm)	130	52,2	132	52,5	0,294
Geburtslängen-SDS	129	0,7887	122	0,8747	0,561
Schwangerschaftswoche	132	39,7	123	39,9	0,37
Elternzielgröße (cm)	125	183	125	182,3	0,317

SDS: Standard Deviation Score, MW: Mittelwert

Das mittlere Geburtsgewicht der ICSI-Mädchen liegt bei 3.385,4 g, das der Kontrollmädchen bei 3.407,9 g. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Auch der Geburtsgewicht-SDS unterscheidet sich in den Gruppen nicht. ICSI-Mädchen haben bei Geburt eine mittlere Länge von 51,4 cm, die Kontrollmädchen erreichen 51,8 cm. Die Geburtslängen-SDS unterscheiden sich nicht. Die Kinder beider Kohorten werden in der 40. Schwangerschaftswoche geboren.

Die aufgrund der Größe der Eltern erwartete Zielgröße der Mädchen (Elternzielgröße) unterscheidet sich nicht zwischen den ICSI-Mädchen und den Kontrollmädchen (ICSI-Mädchen: 169,8 cm, Kontrollmädchen: 170,2 cm).

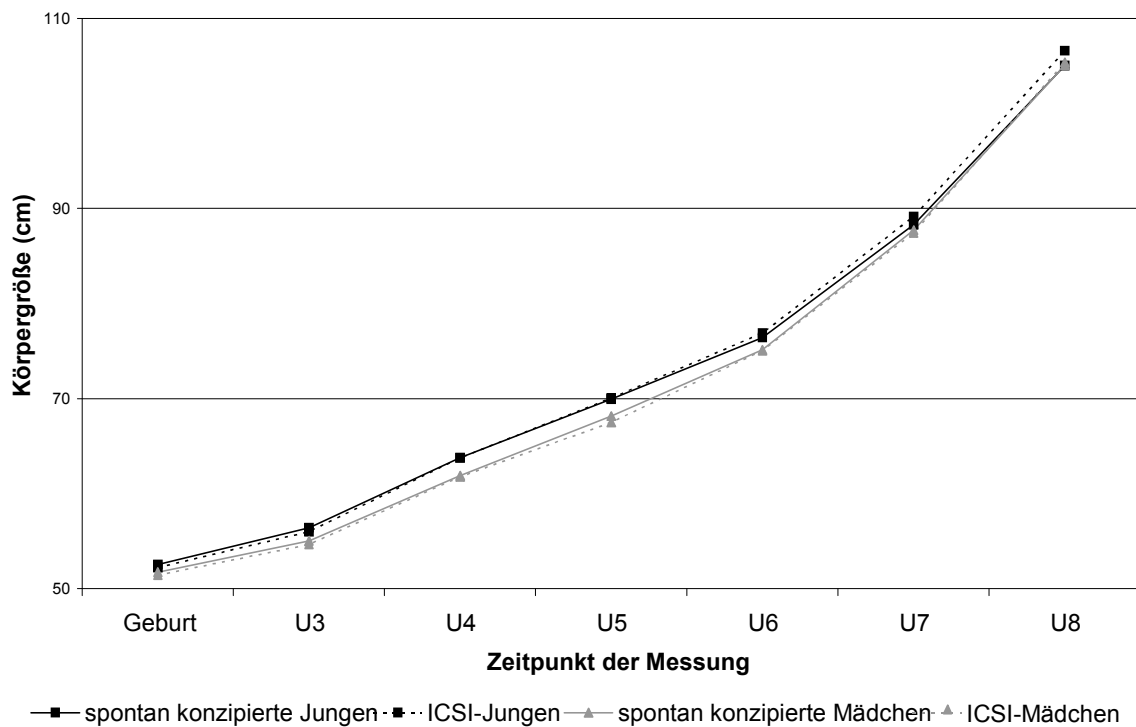
ICSI-Jungen weisen mit 3.502,2 g ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht auf als die Kontrolljungen (3.624,1 g, $p=0,032$). Der Unterschied der Geburtsgewicht-SDS hingegen ist nicht signifikant. Im Vergleich lassen sich keine Differenzen zwischen den Kohorten bezüglich Geburtslänge und Geburtslängen-SDS erkennen. Die Kinder wurden jeweils in der 40. Schwangerschaftswoche geboren. Die Elternzielgröße unterscheidet sich nicht.

3.1.2 Längenwachstum

3.1.2.1 Verlauf der Körpergröße von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren

Das Längenwachstum der ICSI-Kinder und der spontan konzipierten Kinder wird in Abbildung 4 dargestellt. Bei der graphischen Darstellung und bei der Analyse der Einflussfaktoren auf das Wachstum wurden nur die Messungen bis zum Alter von 4 Jahren (U8) berücksichtigt, da die U9 zum Studienzeitpunkt noch nicht bei allen Kindern erfolgt war. Die Größe bei der Studienuntersuchung im mittleren Alter von 4 bis 6 Jahren wird separat ausgewertet und dargestellt (3.1.2.2)

Abbildung 4: Verlauf der Körpergröße der ICSI-Kinder und der Kontrollkinder



Die Geburtslänge der ICSI-Kinder unterscheidet sich nicht signifikant von den Kontrollkindern. Bis zum Alter von 2 Jahren entwickeln sich die ICSI-Kinder hinsichtlich der absoluten Länge ähnlich wie die Kontrollkinder.

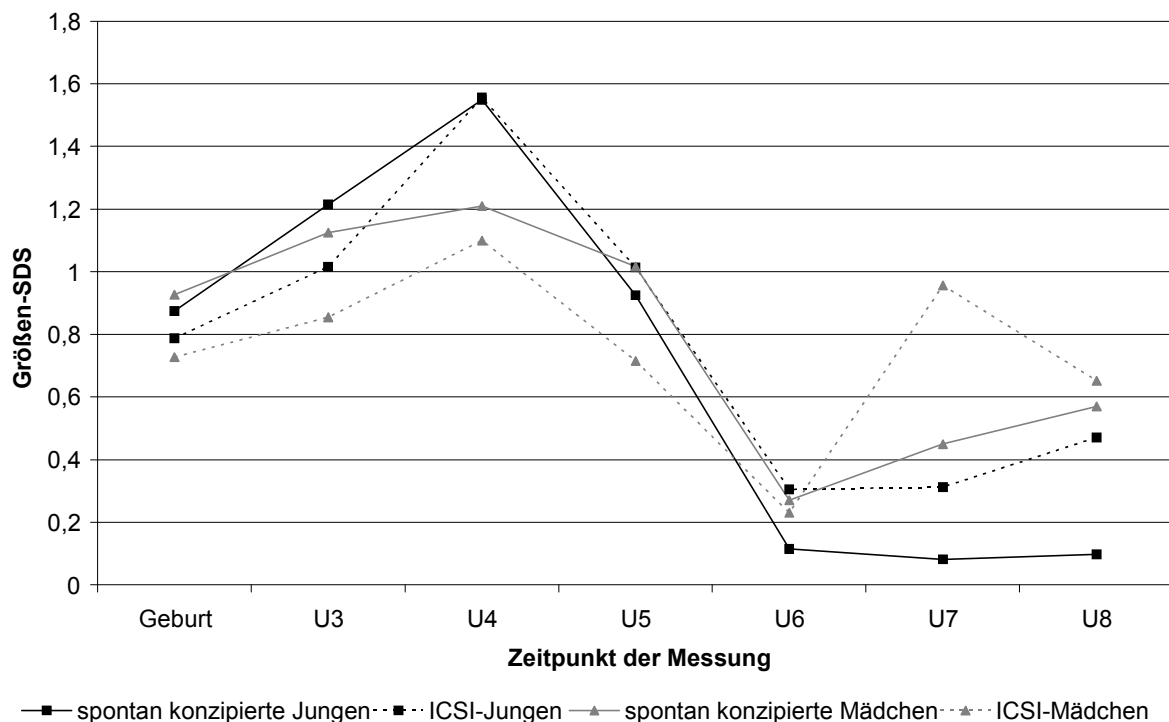
Im Alter von 2 Jahren sind die Längenmessungen verlässlicher als zu den Zeitpunkten zuvor, da die Kinder dann aufrecht stehend gemessen werden können. Mit 2 Jahren beträgt die Körpergröße der ICSI-Jungen 89,2 cm, die der Kontrolljungen 88,3 cm. Im Alter von 4 Jahren sind die ICSI-Jungen im Mittel 106,6 cm groß und die Kontrolljungen 105,1 cm. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,007$).

Die ICSI-Mädchen und die Kontrollmädchen unterscheiden sich untereinander hinsichtlich der absoluten Länge weniger als die Jungen. Die ICSI-Mädchen sind im Alter von 2 Jahren durchschnittlich 87,5 cm groß, die Kontrollmädchen 87,8 cm. Im Alter von 4 Jahren erreichen die ICSI-Mädchen eine durchschnittliche Körperlänge von 105,4 cm und die Kontrollmädchen 105,1 cm. Dieser Unterschied ist nicht signifikant.

Um Fehler durch multiples Testen zu vermeiden, wurde nur zu den Zeitpunkten zur Geburt und im Alter von 4 Jahren ein statistischer Vergleich der ICSI-Kinder und der Kontrollkinder durchgeführt. Insgesamt sind die ICSI-Kinder im Alter von 4 Jahren signifikant größer als die Kontrollkinder ($p=0,016$).

Die SDS-Werte geben die Relation zwischen der erzielten und der nach der Norm zu erwartenden Größe in Standardabweichung von dieser an. Die SDS-Werte berücksichtigen dabei das Geschlecht des Kindes und sein Gestationsalter bei Geburt. Die Entwicklung der Längen-SDS ist in Abbildung 5 dargestellt. Sowohl im Alter von 2 Jahren (U7) als auch im Alter von 4 Jahren (U8) liegt der Längen-SDS der ICSI-Kinder über dem der Kontrollkinder. Im Alter von 4 Jahren ist der Längen-SDS der ICSI-Kinder signifikant höher als der Längen-SDS der Kontrollkinder ($p=0,013$).

Abbildung 5: Verlauf der Längen-SDS der ICSI-Kinder und der Kontrollkinder



SDS: Standard Deviation Score

Anhand einer Varianzanalyse mit Messwiederholung (U1 bis U8) wurden Einflussfaktoren auf das Längenwachstum von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren analysiert (Tabelle 3).

Die Entwicklung der Körpergröße wird signifikant vom Geschlecht beeinflusst ($p < 0,001$), die Jungen sind größer als die Mädchen. Der Konzeptionsmodus beeinflusst das Längenwachstum hingegen nicht. Die Längen-SDS werden weder durch die Konzeptionsart noch durch das Geschlecht beeinflusst.

Tabelle 3: Durch Varianzanalyse mit Messwiederholung (U1 bis U8) ermittelte Einflussfaktoren auf das Längenwachstum von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren

	Länge	Längen-SDS
Konzeptionsart (ICSI vs. Spontankonzeption)	n.s.	n.s.
Geschlecht	<0.001	n.s.
Wechselwirkung	n.s.	n.s.

SDS: Standard Deviation Score, n.s.: nicht signifikant

3.1.2.2 Körpergröße im Alter von 5,5 Jahren

Im mittleren Alter von 5,5 Jahren erfolgte die Studienuntersuchung der Kinder. Insgesamt betrachtet unterscheiden sich die ICSI-Kinder nicht von den Kontrollkindern hinsichtlich der absoluten Länge (ICSI-Kinder: 116,0 cm, Kontrollkinder: 115,2 cm, $p = 0,109$). Jedoch erreichen die ICSI-Kinder im mittleren Alter von 5,5 Jahren einen signifikant höheren Längen-SDS als die Kontrollkinder (ICSI-Kinder: 0,6529, Kontrollkinder: 0,3909, $p = 0,005$).

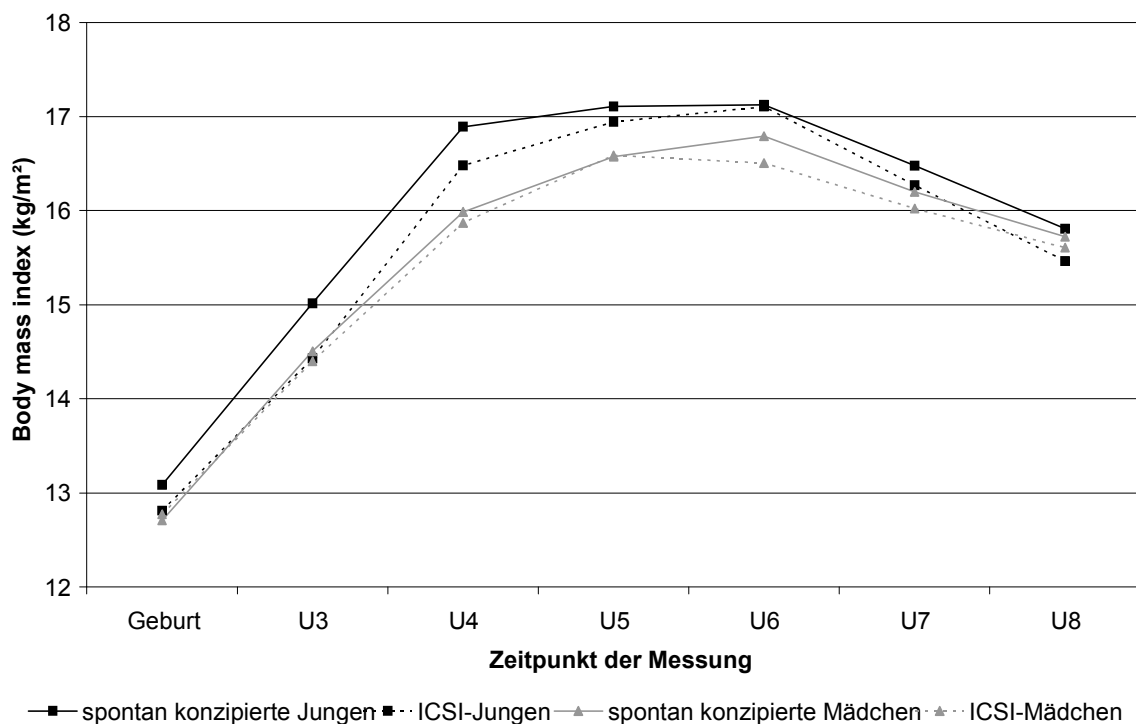
Die ICSI-Jungen erzielen signifikant höhere Werte in den Längen-SDS als die Kontrolljungen (ICSI-Jungen: 0,5802, Kontrolljungen: 0,1753, $p = 0,002$). Sie zeigen ebenfalls einen Trend zu einer größeren absoluten Größe. Dieser Unterschied erreicht jedoch keine statistische Signifikanz (ICSI-Jungen: 116,8 cm, Kontrolljungen: 115,3 cm, $p = 0,069$). Die ICSI-Mädchen und die Kontrollmädchen unterscheiden sich im mittleren Alter von 5,5 Jahren nicht hinsichtlich der absoluten Länge (ICSI-Mädchen: 115,4 cm, Kontrollmädchen: 115,0 cm, $p = 0,623$) und der Längen-SDS (ICSI-Mädchen: 0,6033, Kontrollmädchen: 0,7196, $p = 0,385$).

3.1.3 Entwicklung des BMI

3.1.3.1 Verlauf des BMI von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren

Abbildung 6 veranschaulicht den Verlauf des BMI der ICSI-Kinder und der Kontrollkinder, beginnend bei Geburt bis zum Alter von 4 Jahren (U8).

Abbildung 6: Verlauf des BMI der ICSI-Kinder und der Kontrollkinder



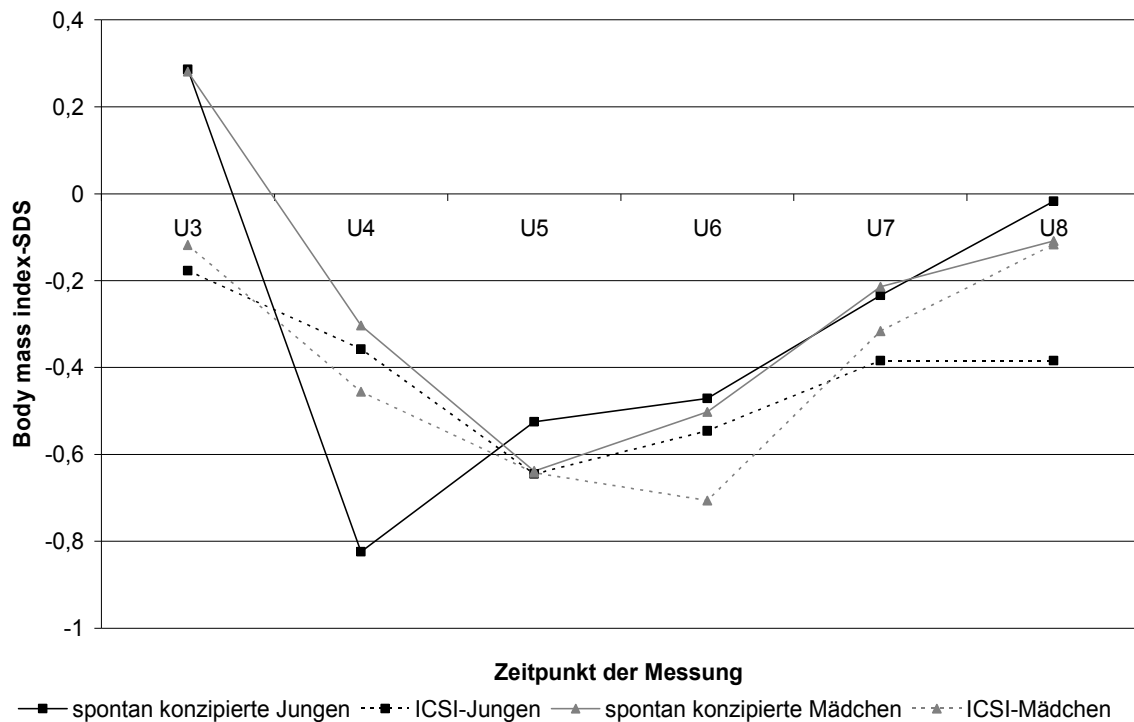
Der BMI der ICSI-Kinder ist von Geburt an niedriger als der BMI der Kontrollkinder.

In der Einzelbetrachtung des BMI der Geschlechter lässt sich feststellen, dass die ICSI-Jungen von Geburt an einen niedrigeren BMI als die Kontrolljungen haben. Im Alter von 4 Jahren erreichen die ICSI-Jungen einen BMI von $15,5 \text{ kg/m}^2$, die Kontrolljungen $15,8 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,086$).

Die ICSI-Mädchen erzielen zwar bei Geburt einen leicht höheren BMI als die Kontrollmädchen (ICSI-Mädchen: $12,8 \text{ kg/m}^2$, Kontrollmädchen: $12,7 \text{ kg/m}^2$). Im weiteren Verlauf jedoch ist der BMI niedriger als bei den Kontrollmädchen. Im Alter von 4 Jahren erreichen die ICSI-Mädchen einen BMI von $15,5 \text{ kg/m}^2$, die Kontrollmädchen einen BMI von $15,7 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,579$).

Zum Zeitpunkt der Vorsorgeuntersuchung U8 im Alter von 4 Jahren erreichen die Unterschiede hinsichtlich des BMI (ICSI-Jungen vs. Kontrolljungen: $p=0,086$, ICSI-Mädchen vs. Kontrollmädchen: $p=0,579$) oder BMI-SDS (ICSI-Jungen vs. Kontrolljungen: $p=0,53$, ICSI-Mädchen vs. Kontrollmädchen: $p=0,945$) keine statistische Signifikanz. Die ICSI-Jungen zeigen also im Gegensatz zu den ICSI-Mädchen einen Trend zu einem niedrigen BMI und einem niedrigen BMI-SDS im Alter von 4 Jahren, jedoch ohne statistische Signifikanz. Abbildung 7 gibt den Verlauf des BMI-SDS wieder.

Abbildung 7: Verlauf des BMI-SDS der ICSI-Kinder und der Kontrollkinder



SDS: Standard Deviation Score

Durch eine Varianzanalyse mit Messwiederholung (U1 bis U8) zur Analyse von Einflussfaktoren auf den BMI konnte gezeigt werden, dass der Konzeptionsmodus die Entwicklung des BMI von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren signifikant beeinflusst ($p=0,019$). Auch beeinflusst das Geschlecht die Entwicklung des BMI signifikant ($p<0,001$), Mädchen haben einen niedrigeren BMI als Jungen (Tabelle 4). Der BMI-SDS wird in seiner Entwicklung ebenfalls signifikant vom Konzeptionsmodus beeinflusst ($p=0,006$).

Tabelle 4: Durch Varianzanalyse mit Messwiederholung (U1 bis U8) ermittelte Einflussfaktoren auf die Entwicklung des BMI von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren

	BMI	BMI-SDS
Konzeptionsart (ICSI vs. Spontankonzeption)	0.019	0.006
Geschlecht	<0.001	n.s.
Wechselwirkung	n.s.	n.s.

BMI: Body Mass Index, n.s.: nicht signifikant

3.1.3.2 BMI im Alter von 5,5 Jahren

Die ICSI-Kinder insgesamt haben bei der Studienuntersuchung im mittleren Alter von 5,5 Jahren einen signifikant niedrigeren BMI als die Kontrollkinder (ICSI-Kinder: 15,7 kg/m², Kontrollkinder: 16,0 kg/m², p=0,022). Es besteht zudem ein Trend zu einem niedrigeren BMI-SDS bei den ICSI-Kindern, dieser Unterschied erreicht jedoch keine statistische Signifikanz (BMI-SDS der ICSI-Kinder: -0,0060, BMI-SDS der Kontrollkinder: 0,1770, p=0,062).

Werden Jungen und Mädchen getrennt betrachtet, fällt auf, dass der Unterschied hinsichtlich des BMI bei den Jungen statistisch nicht signifikant ist (ICSI-Jungen: 15,7 kg/m², Kontrolljungen: 15,9 kg/m², p=0,297).

Der Unterschied bezüglich des BMI ist bei den Mädchen im Alter von 5,5 Jahren größer. Die ICSI-Mädchen haben im mittleren Alter von 5,5 Jahren einen durchschnittlichen BMI von 15,6 kg/m², während die Kontrollmädchen einen BMI von 16,1 kg/m² aufweisen. Aber auch dieser Unterschied erreicht in der separaten Betrachtung der Mädchen keine Signifikanz (p=0,057). Hinsichtlich des BMI-SDS besteht bei den ICSI-Mädchen ebenfalls ein Trend zu einem niedrigeren BMI-SDS als bei den Kontrollmädchen. Er erreicht jedoch ebenfalls keine statistische Signifikanz (BMI-SDS der ICSI-Mädchen: 0,2313, BMI-SDS der Kontrollmädchen: 0,0152, p=0,081).

3.2 Ergebnisse des unkontrollierten Studienteils (ICSI follow-up Studie IIb)

3.2.1 Mehrlinge vs. Einlinge

3.2.1.1 Geburtsdaten der Einlinge und der Mehrlinge

Es konnten die Wachstumsdaten von 332 ICSI-Einlingsmädchen, 237 ICSI-Mehrlingsmädchen sowie 323 ICSI-Einlingsjungen und 233 ICSI-Mehrlingsjungen analysiert werden. Tabelle 5 gibt die Wachstumsdaten bei Geburt an.

Tabelle 5: Geburtsdaten der ICSI-Einlings- und der ICSI-Mehrlingskinder

	Anzahl (n)	ICSI- Einlingsmädchen (MW)	Anzahl (n)	ICSI- Mehrlingsmädchen (MW)	p-Wert
Geburtsgewicht (g)	332	3.236,2	237	2.460,1	<0,001
Geburtsgewicht-SDS	323	-0,959	223	-0,9585	<0,001
Geburtslänge (cm)	332	50,8	237	46,8	<0,001
Geburtslängen-SDS	323	-0,0649	223	-0,8042	<0,001
Schwangerschaftswoche	324	39,1	224	36,6	<0,001
Elternzielgröße (cm)	288	167,2	201	168,8	0,134
	Anzahl (n)	ICSI- Einlingsjungen (MW)	Anzahl (n)	ICSI- Mehrlingsjungen (MW)	p-Wert
Geburtsgewicht (g)	323	3.338,2	233	2.509,6	<0,001
Geburtsgewicht-SDS	309	-0,1569	226	-0,9285	<0,001
Geburtslänge (cm)	322	51,6	233	47,1	<0,001
Geburtslängen-SDS	308	0,0093	225	-0,8125	<0,001
Schwangerschaftswoche	314	38,9	230	36,4	<0,001
Elternzielgröße (cm)	277	180,4	204	180,1	0,385

SDS: Standard Deviation Score, MW: Mittelwert

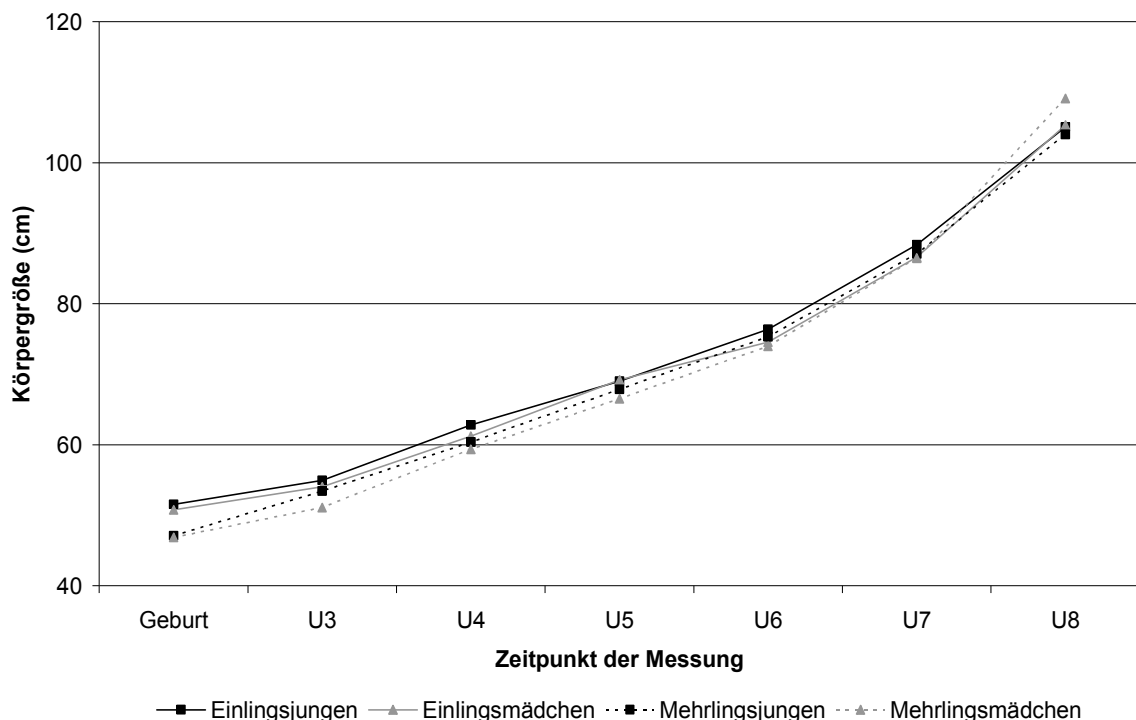
Das mittlere Geburtsgewicht der ICSI-Einlingsmädchen liegt bei 3.236,2 g, das der ICSI-Mehrlingsmädchen bei 2.460,1 g. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$). Geburtsgewicht-SDS, Geburtslänge und Geburtslängen-SDS sind bei den Mehrlingsmädchen ebenfalls signifikant niedriger ($p < 0,001$). Die ICSI-Einlingsmädchen werden in der 40., die ICSI-Mehrlingsmädchen bereits in der 37. Schwangerschaftswoche geboren. Die ermittelte Elternzielgröße differiert nicht.

Die ICSI-Einlingsjungen sind bei Geburt 3.338,2 g schwer, die ICSI-Mehrlingsjungen 2.509,6 g ($p < 0,001$). Geburtsgewicht-SDS und Geburtslängen-SDS sind ebenso wie das Geburtsgewicht bei den Mehrlingsjungen signifikant niedriger im Vergleich zu den Einlingsjungen ($p < 0,001$). Die ICSI-Einlingsjungen sind 51,6 cm groß, die Mehrlingsjungen lediglich 47,1 cm. Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Im Mittel werden die Mehrlingsjungen bereits in der 37. Schwangerschaftswoche geboren, wohingegen die Einlingsjungen erst in der 40. Schwangerschaftswoche zur Welt kommen. Die Werte für Elternzielgrößen sind nicht signifikant unterschiedlich.

3.2.1.2 Verlauf der Körpergröße von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren

Die Entwicklung des Längenwachstums der ICSI-Einlinge und der ICSI-Mehrlinge wird in Abbildung 8 dargestellt.

Abbildung 8: Verlauf der Körpergröße der ICSI-Einlings- und der ICSI-Mehrlingskinder

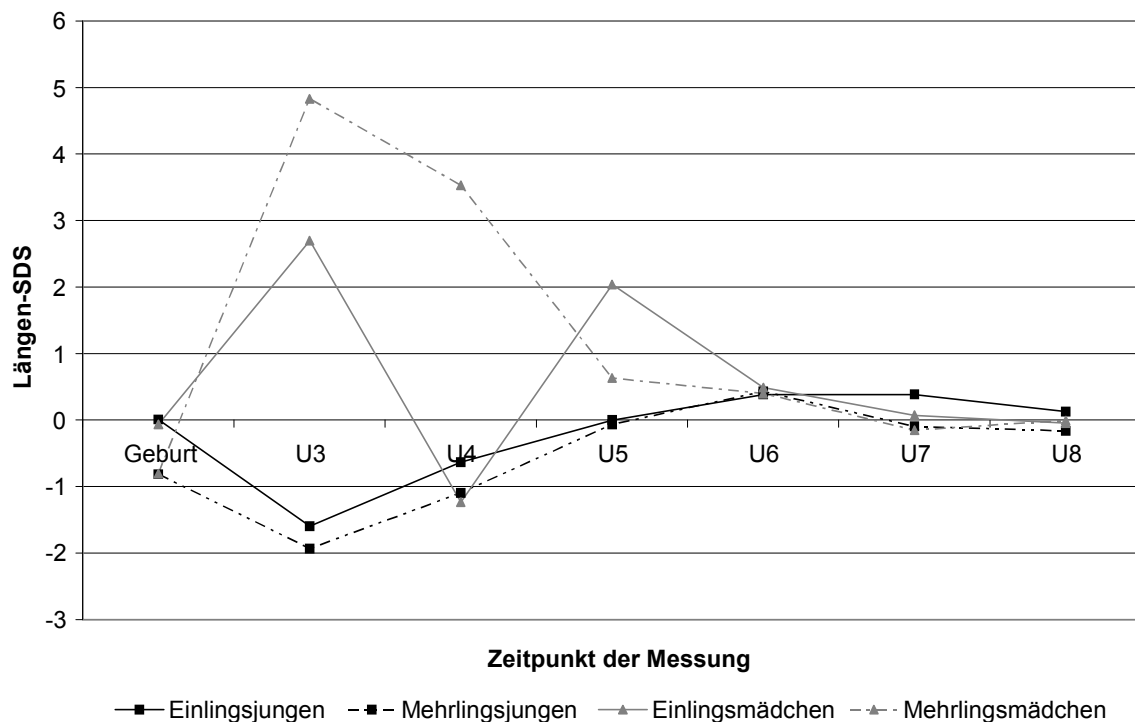


Die ICSI-Mehrlingskinder sind bei Geburt signifikant kleiner als die ICSI-Einlingskinder ($p < 0,001$). Im Alter von 4 Jahren (U8) sind die Mehrlingsjungen weiterhin signifikant kleiner als die Einlingsjungen (ICSI-Einlingsjungen: 105,1 cm,

ICSI-Mehrlingsjungen: 104,0 cm, $p=0,003$). Auch der Längen-SDS der Mehrlings- und Einlingsjungen unterscheidet sich signifikant im Alter von 4 Jahren (ICSI-Mehrlingsjungen: -0,1607, ICSI-Einlingsjungen; 0,1281, $p=0,003$).

Die Länge der Einlings- und der Mehrlingsmädchen unterscheidet sich im Alter von 4 Jahren nicht mehr signifikant (Einlingsmädchen: 103,5 cm, Mehrlingsmädchen: 103,8 cm, $p=0,516$). Auch der Längen-SDS differiert bei den Mädchen nicht mehr. Die Entwicklung der Längen-SDS ist in Abbildung 9 dargestellt.

Abbildung 9: Verlauf der Längen-SDS der ICSI-Einlings- und der ICSI-Mehrlingskinder



SDS: Standard Deviation Score

In einer Varianzanalyse mit Messwiederholung (U1 bis U8) möglicher Einflussfaktoren auf die Entwicklung des Längenwachstums der Kinder konnte gezeigt werden, dass das Entstammen einer Mehrlingsschwangerschaft den Verlauf des weiteren Wachstums, gemessen in der absoluten Größe und im Längen-SDS, von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren signifikant beeinflusst ($p=0,013$ bzw. $p<0,001$) (Tabelle 6).

Ergebnisse

Tabelle 6: Durch Varianzanalyse mit Messwiederholung (U1 bis U8) ermittelte Einflussfaktoren auf das Längenwachstum von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren

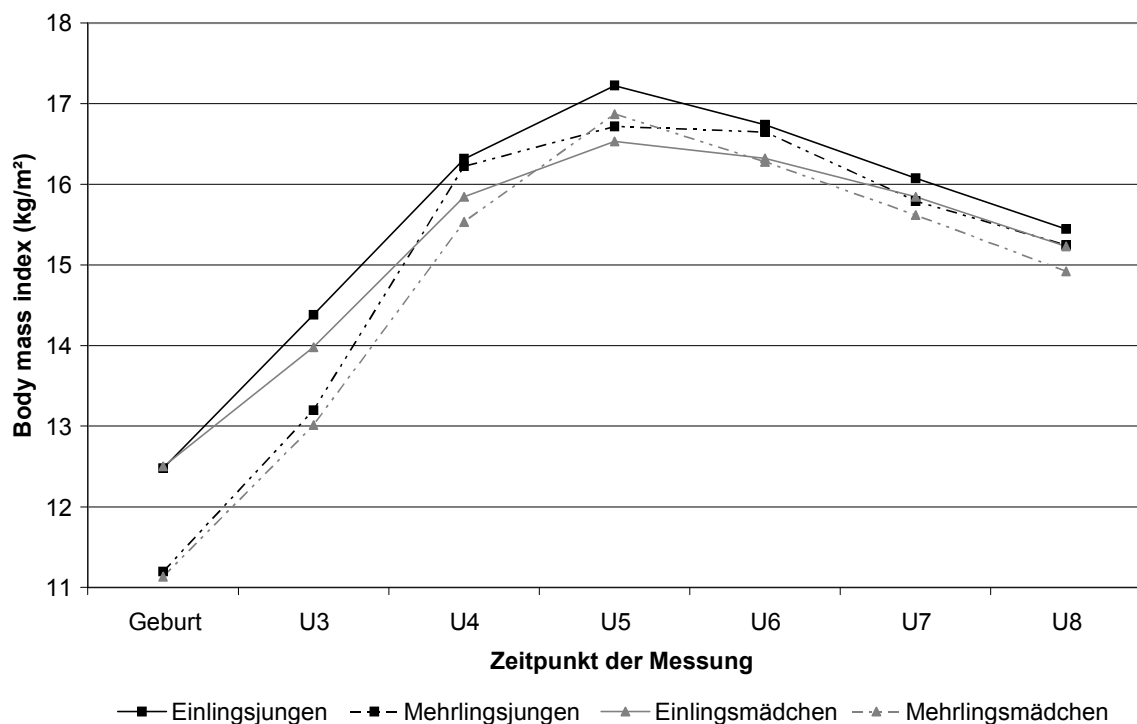
	Länge	Längen-SDS
Geschlecht	n.s.	n.s.
SGA-Geburt	n.s.	<0.001
Einlinge vs. Mehrlinge	0.013	<0.001
Wechselwirkung	n.s.	n.s.

SDS: Standard Deviation Score, n.s.= nicht signifikant

3.2.1.3 Verlauf des BMI von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren

Der Verlauf des BMI der ICSI-Einlinge und der ICSI-Mehrlinge ist in Abbildung 10 dargestellt.

Abbildung 10: Verlauf des BMI der ICSI-Einlings- und der ICSI-Mehrlingskinder



Der BMI der ICSI-Mehrlingskinder ist bei Geburt signifikant niedriger als der BMI der ICSI-Einlingskinder (ICSI-Mehrlingskinder: 11,99 kg/m², ICSI-Einlingskinder: 12,48 kg/m², p<0,001). Im Alter von 4 Jahren (U8) gibt es zwischen den Einlingen

und den Mehrlingen bezüglich BMI und BMI-SDS keine signifikanten Unterschiede mehr.

Die Ergebnisse einer Varianzanalyse mit Messwiederholung (U1 bis U8), anhand derer mögliche Einflussfaktoren auf die Entwicklung des BMI und des BMI-SDS untersucht wurden, sind in Tabelle 7 aufgeführt. Die Entwicklung des BMI-SDS wird von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren von einer Mehrlingsschwangerschaft nicht beeinflusst. Auch die Entwicklung der absoluten BMI-Werte wird nicht signifikant beeinflusst, auch wenn sich hier ein Trend zu einem niedrigeren BMI bei den Mehrlingen zeigt ($p=0,054$).

Eine SGA-Geburt hingegen beeinflusst die Entwicklung des BMI und des BMI-SDS signifikant. Auf den Einfluss einer SGA-Geburt wird in Kapitel 3.2.2.3 separat eingegangen.

Das Geschlecht beeinflusst den BMI, jedoch nicht den BMI-SDS bis zum Alter von 4 Jahren signifikant ($p<0,001$).

Tabelle 7: Durch Varianzanalyse mit Messwiederholung (U1 bis U8) ermittelte Einflussfaktoren auf den BMI von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren

	BMI	BMI-SDS
Geschlecht	<0.001	n.s.
SGA-Geburt	0.015	0.003
Einlinge vs. Mehrlinge	0.054	n.s.
Wechselwirkung	n.s.	n.s.

BMI: body mass index, SDS: Standard Deviation Score, n.s.: nicht signifikant

3.2.2 SGA-Kinder vs. nicht-SGA-Kinder

3.2.2.1 Geburtsdaten der SGA-Kinder und der nicht-SGA-Kinder

Im Folgenden werden 57 SGA-Mädchen mit 512 nicht-SGA-Mädchen sowie 59 SGA-Jungen mit 497 nicht-SGA-Jungen verglichen. Alle Kinder wurden mithilfe der ICSI gezeugt. Tabelle 8 gibt hierzu die Geburtsdaten an.

Tabelle 8: Geburtsdaten der SGA-Kinder und der nicht-SGA-Kinder nach ICSI

	Anzahl (n)	SGA-Mädchen ICSI (MW)	Anzahl (n)	nicht-SGA-Mädchen ICSI (MW)	p-Wert
Geburtsgewicht (g)	57	2.444,0	512	2.965,1	<0,001
Geburtsgewicht-SDS	49	-2,106	498	-0,2884	<0,001
Geburtslänge (cm)	57	45,9	512	49,5	<0,001
Geburtslängen-SDS	48	-2,1553	498	-0,1945	<0,001
Schwangerschaftswoche	49	38,0	499	38,1	0,886
Elternzielgröße (cm)	47	168,9	442	167,7	0,295
	Anzahl (n)	SGA-Jungen ICSI (MW)	Anzahl (n)	nicht-SGA-Jungen ICSI (MW)	p-Wert
Geburtsgewicht (g)	59	2.615,4	497	3.035,6	<0,001
Geburtsgewicht-SDS	45	-2,1096	490	-0,3335	<0,001
Geburtslänge (cm)	58	46,9	497	50,0	<0,001
Geburtslängen-SDS	44	-2,3586	489	-0,1557	<0,001
Schwangerschaftswoche	50	37,7	494	37,8	0,769
Elternzielgröße (cm)	51	179,8	430	180,3	0,402

SDS: Standard Deviation Score, MW: Mittelwert

Die SGA-Mädchen erreichen ein mittleres Geburtsgewicht von 2.444,0 g, die nicht-SGA-Mädchen 2.965,1 g. Daraus ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Geburtsgewicht-SDS, Geburtslänge und Geburtslängen-SDS unterscheiden sich ebenfalls signifikant ($p < 0,001$). SGA-Mädchen und nicht-SGA-Mädchen kommen in der 39. Schwangerschaftswoche zur Welt. Die errechneten Elternzielgrößen weisen keine Unterschiede auf.

Die SGA-Jungen sind im Vergleich zu den nicht-SGA-Jungen signifikant leichter als diese (SGA-Jungen: 2.615,4 g, nicht-SGA-Jungen: 3.035,6 g, $p < 0,001$). Geburtsgewicht-SDS, Geburtslänge und Geburtslängen-SDS zeigen ebenfalls signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Die Kinder werden im Mittel in der 38.

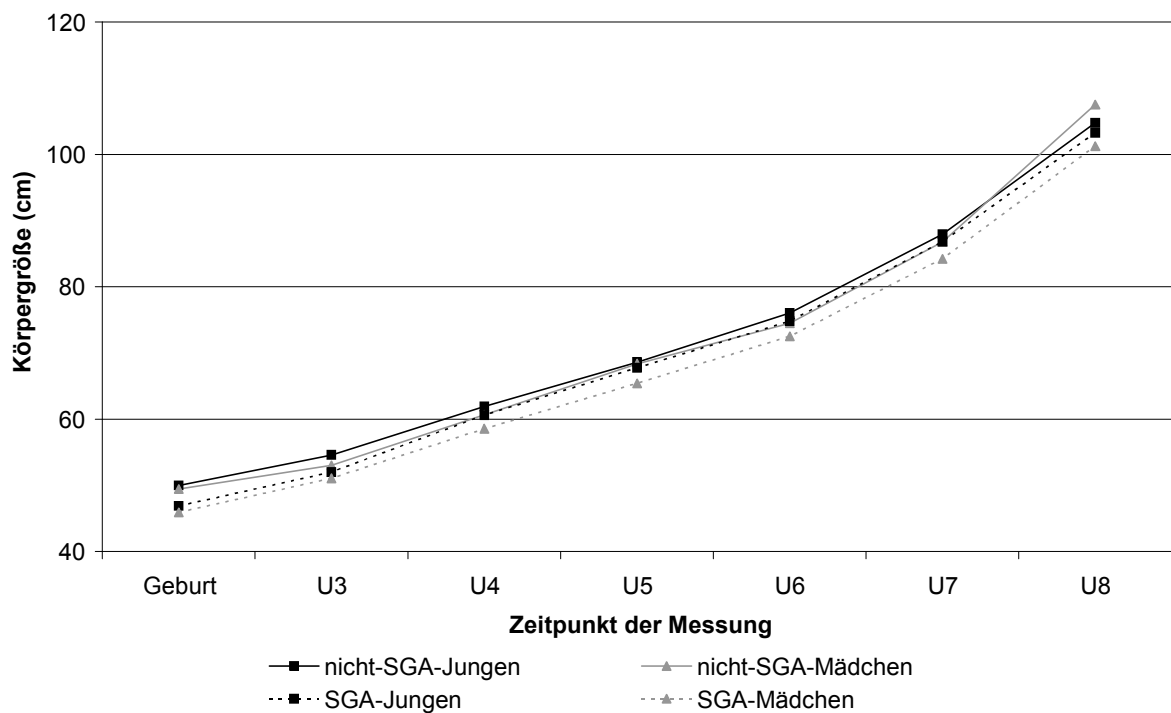
Schwangerschaftswoche geboren. Die Werte für die Elternzielgröße unterscheiden sich nicht.

3.2.2.2 Verlauf der Körpergröße von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren

Die körperliche Entwicklung der SGA-Kinder und der nicht-SGA-Kinder nach ICSI von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren wird in Abbildung 11 dargestellt.

Die SGA-Mädchen sind bis zum Alter von 4 Jahren (U8) kleiner als die nicht-SGA-Mädchen. Die SGA-Jungen erreichen ebenfalls im gesamten beobachteten Wachstumsverlauf nicht die Körpergröße von den nicht-SGA-Jungen.

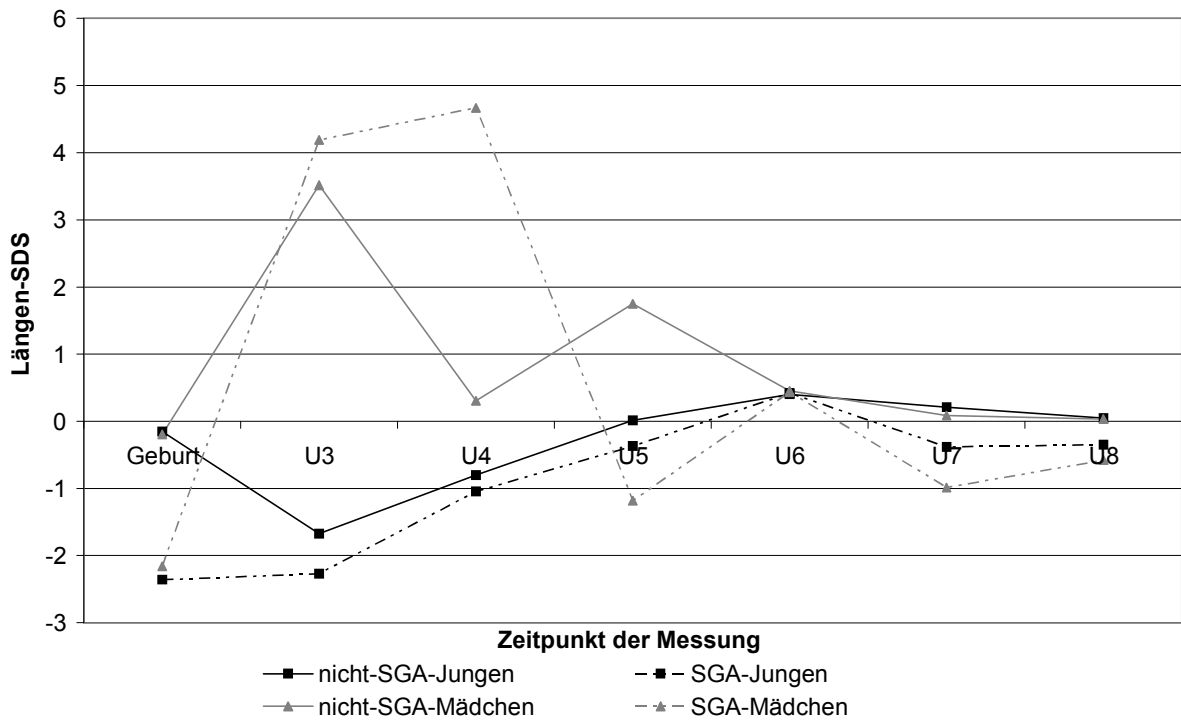
Abbildung 11: Verlauf der Körpergröße der SGA- und nicht-SGA-Kinder nach ICSI



SGA: small for gestational age

Die Wachstumsverteilung der SGA- und der nicht-SGA-Kinder ist in Abbildung 12 anhand des Längen-SDS dargestellt.

Abbildung 12: Verlauf des Längen-SDS der SGA- und nicht-SGA-Kinder



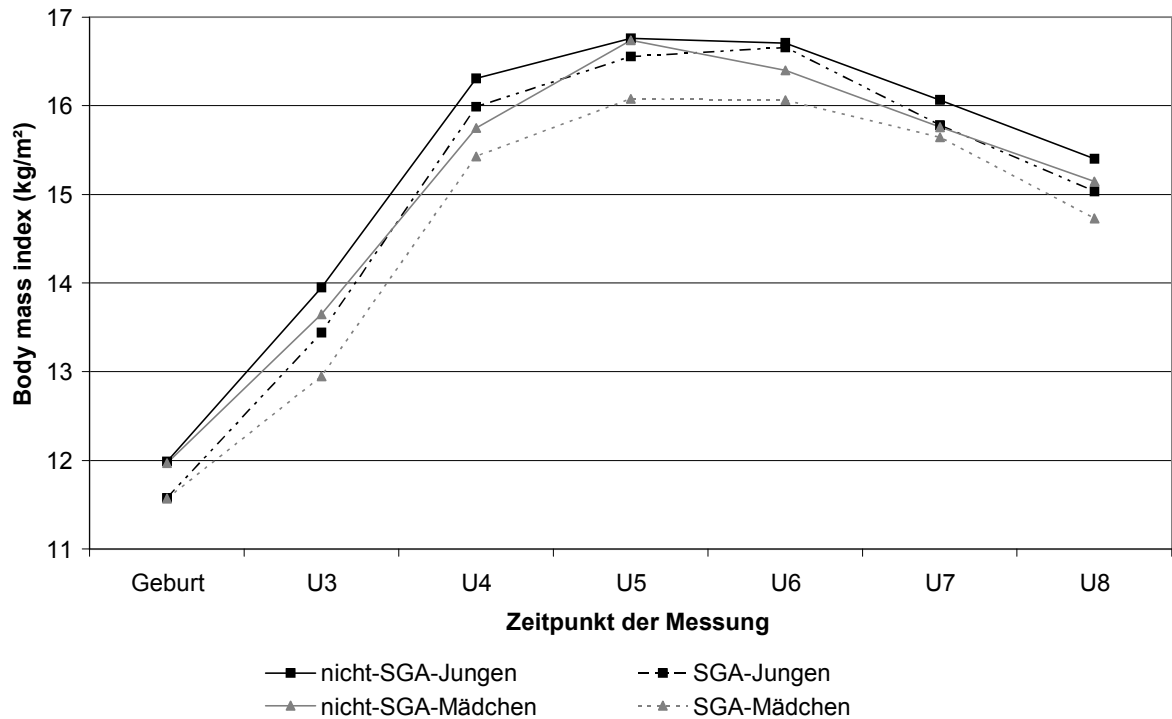
SGA: small for gestational age, SDS: standard deviation score

Durch eine Varianzanalyse mit Messwiederholung (U1 bis U8) möglicher Einflussfaktoren auf die Entwicklung des Längenwachstums der Kinder konnte gezeigt werden, dass eine SGA-Geburt den Längen-SDS bis zum Alter von 4 Jahren signifikant beeinflusst ($p < 0,001$). Die Entwicklung der absoluten Länge der Kinder von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren hingegen wird durch eine SGA-Geburt nicht beeinflusst (Tabelle 6).

3.2.2.3 Verlauf des BMI von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren

Der Verlauf des BMI der SGA-Kinder und der nicht-SGA-Kinder wird in Abbildung 13 wiedergegeben.

Abbildung 13: Verlauf des BMI der SGA- und nicht-SGA-Kinder



SGA: small for gestational age

Die SGA-Kinder haben bei Geburt einen niedrigeren BMI als die nicht-SGA-Kinder. Im gesamten Verlauf bleibt der BMI der SGA-Kinder niedriger als der der nicht-SGA-Kinder. SGA-Mädchen erzielen im Vergleich zu den SGA-Jungen im Laufe der gesamten Beobachtung niedrigere BMI-Werte. Auch im Alter von 4 Jahren (U8) sind der BMI und der BMI-SDS der SGA-Kinder insgesamt weiterhin signifikant niedriger als im Vergleich zu den nicht-SGA-Kindern ($p=0,013$ bzw. $p=0,009$). Der mittlere BMI der SGA-Kinder beträgt im Alter von 4 Jahren $14,8 \text{ kg/m}^2$, der BMI der nicht-SGA-Kinder $15,4 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,013$).

Im getrennten Vergleich der Jungen und Mädchen verlieren die Unterschiede die statistische Signifikanz, es zeigt sich aber weiterhin ein Trend. Mit 4 Jahren beträgt der BMI der SGA-Jungen $15,0 \text{ kg/m}^2$, der der nicht-SGA-Jungen $15,4 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,052$). Der BMI der SGA-Mädchen liegt im Alter von 4 Jahren bei $14,7 \text{ kg/m}^2$, während der BMI der nicht-SGA-Mädchen $15,1 \text{ kg/m}^2$ erreicht ($p=0,055$). Durch eine Varianzanalyse mit Messwiederholung (U1 bis U8) kann auch hier gezeigt werden, dass eine SGA-Geburt die Entwicklung des BMI und des BMI-

SDS von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren signifikant beeinflusst ($p=0,015$ bzw. $p=0,003$) (Tabelle 7).

4. Diskussion

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die bislang größte prospektive, kontrollierte Follow-up Studie, die das Wachstum reif geborener Einlinge nach ICSI mit dem Wachstum reif geborener, spontan konzipierter Kinder kontinuierlich von Geburt bis zum mittleren Alter von 5,5 Jahren vergleicht. Da in den kontrollierten Studienteil nur reif geborene Kinder eingeschlossen wurden, konnte der Effekt der ICSI untersucht und der Einfluss von Mehrlingsschwangerschaft und SGA-Geburt ausgegrenzt werden. Zusätzlich konnte eine unkontrollierte, sehr große Kohorte von 1.142 ICSI-Kindern untersucht werden, in der die körperliche Entwicklung von 460 Mehrlingen und 116 SGA-Kindern von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren kontinuierlich erhoben wurde.

Es gibt Hinweise darauf, dass gewisse Imprintingfehler nach assistierter Reproduktion häufiger auftreten als nach Spontankonzeption (Horsthemke und Ludwig, 2005; Sutcliffe und Ludwig, 2007). Außerdem ist es denkbar, dass diese Imprintingdefekte auch Wachstums- oder Stoffwechselstörungen verursachen können. In der Literatur wird seit einigen Jahren diskutiert, ob der Konzeptionsmodus das Wachstum der Kinder beeinflusst, da die Rate an SGA-Kindern nach assistierter Reproduktion bekannterweise erhöht ist (Schieve et al., 2002; Helmerhorst et al., 2004; Jackson et al., 2004; Katalinic et al., 2004; Hansen et al., 2005). In einem Review und einer Metaanalyse konnten Helmerhorst et al. (2004) und Jackson et al. (2004) zeigen, dass das Risiko einer SGA-Geburt nach assistierter Reproduktion um 60% bzw. 40% erhöht ist.

4.1 Längenwachstum der ICSI-Kinder im Vergleich zu den Kontrollkindern

Die ICSI-Jungen sind bei Geburt signifikant leichter als die Kontrolljungen. Hinsichtlich der Zielgrößen und der übrigen Geburtsdaten unterscheiden sich ICSI-Kinder und Kontrollkinder nicht. Vergleicht man die Geburtsdaten der ICSI-Einlinge des kontrollierten Studienteils mit denen der ICSI-Einlinge des Fragebogenteils, so sind die ICSI-Einlinge der Fragebogenstudie bei Geburt leichter als die ICSI-Einlinge aus dem kontrollierten Studienteil (Mädchen: 3.236g vs. 3.385g, Jungen: 3.338g vs. 3.502g), ebenso sind die Geburtslängen etwas

geringer (Mädchen: 50,8 cm vs. 51,5 cm, Jungen: 51,6 cm vs. 52,2 cm). Dies ist auf das durchschnittlich um eine Woche geringere Gestationsalter durch den Einschluss von Frühgeborenen im Fragebogenstudienteil bedingt. Zudem ist die genetische Zielgröße der Kinder im Fragebogenstudienteil geringer als in der kontrollierten Studie (Mädchen: 167,2 cm vs. 169,8 cm, Jungen: 180,4 cm vs. 183,0 cm), auch dies bedingt eine geringere Körperlänge der Kinder im Fragebogenstudienteil. Warum die Eltern der Einlinge im Fragebogenstudienteil etwas kleiner sind als im kontrollierten Studienteil, können wir anhand der vorliegenden Daten nicht beantworten.

Es gibt bislang nur wenige Daten, wie sich die ICSI-Kinder postpartal weiterentwickeln. Anhand des ersten Teils dieser Arbeit, der prospektiven, kontrollierten ICSI follow-up Studie IIa, können wir zeigen, dass insgesamt betrachtet der Wachstumsverlauf der Kinder von Geburt bis zum Alter von im Mittel 5,5 Jahren vom Konzeptionsmodus nicht beeinflusst wird. Durch den Ausschluss von Mehrlingen und Frühgeborenen lassen sich in dem kontrollierten Studienarm valide Aussagen über den reinen Einfluss der ICSI tätigen.

Das Wachstumsmuster der ICSI-Kinder unterscheidet sich aber von dem der Kontrollkinder. Im Alter von 4 Jahren sind sowohl die ICSI-Jungen als auch die ICSI-Mädchen signifikant größer als die jeweiligen Kontrollkinder. Im Alter von 5,5 Jahren hingegen sind jedoch nur die ICSI-Jungen signifikant größer als die Kontrolljungen.

Es gibt zum Wachstum von ART-Kindern nur sehr wenige Studien, welche zum Teil zu widersprüchlichen Ergebnissen gekommen sind.

Ceelen et al. (2007) untersuchten in einer kontrollierten Kohortenstudie das Wachstum und den Körperbau von IVF-Kindern im Alter von 8 bis 18 Jahren. Insgesamt betrachtet unterschieden sich die mittlere Körperlänge sowie der mittlere Längen-SDS der IVF-Gruppe nicht von den Kontrollen. Wir können anhand unserer Kohorte zeigen, dass ICSI-Kinder und Kontrollen sich zwar im Gesamtverlauf nicht unterscheiden, dafür aber im Wachstumsmuster. Solche Unterschiede bleiben bei der gemeinsamen Auswertung einer so großen Altersspanne wie bei Ceelen et al. unentdeckt. Ebenso ist fraglich, ob die

gemeinsame Auswertung von prä- und postpubertären Kindern sinnvoll ist. Zu einer Subkohorte dieser Studie wurden zusätzlich Wachstumsdaten im zeitlichen Verlauf erhoben und separat ausgewertet und publiziert (Ceelen et al., 2009). Für 193 IVF-Kinder und 199 Kontrollkinder der oben genannten Kohorte (Ceelen et al., 2007) lagen Daten von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren vor. Die IVF-Kinder hatten bei Geburt und im Alter von 3 und 6 Monaten einen signifikant niedrigeren Längen-SDS als die Kontrollkinder. Vom Alter von 3 Monaten bis zum Alter von einem Jahr zeigten sie eine signifikant größere Zunahme des Längen-SDS. Im Alter von 3 Jahren erreichten die IVF-Kinder höhere Längen-SDS als die Kontrollen, wenn auch der Unterschied statistisch nicht signifikant war (Ceelen et al., 2009). Diese Beobachtungen decken sich mit unseren Ergebnissen.

Die Arbeitsgruppe von Maryse Bonduelle kam in zwei verschiedenen Multizenterstudien zu dem Ergebnis, dass eine Fertilitätsbehandlung im Rahmen der ICSI keinen relevanten Unterschied hinsichtlich der Körpergröße im Alter von 5 Jahren verursacht (Bonduelle et al., 2004; Bonduelle et al., 2005). Belva et al. (2007) untersuchten 150 Kinder nach ART im Alter von 8 bis 13 Jahren und zum Zeitpunkt der Studienuntersuchung im Vergleich zu spontan konzipierten Kindern (n=147) und konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Größe finden.

Die meisten kontrollierten Studien, die das Wachstum von Kindern nach assistierter Reproduktion untersuchten, haben die Kinder nur zu einem Zeitpunkt gemessen und mit spontan konzipierten Kontrollkindern verglichen. Viele dieser Studien fanden zum Untersuchungszeitpunkt keinen Unterschied hinsichtlich der Größe (Olivennes et al., 1997; Place und Englert, 2003; Bonduelle et al., 2004; Bonduelle et al., 2005; Belva et al., 2007; Knoester et al., 2008).

Im Gegensatz dazu berichteten Koivurova et al. (2003) in einer Studie, in der sie ein- bis 3-jährige IVF-Kinder untersuchten und mit Kontrollkindern verglichen, von einem signifikanten Größen- und Gewichtsunterschied zwischen den beiden Kohorten. Die IVF-Kinder waren von Geburt bis zum Alter von 3 Jahren signifikant kleiner und leichter als die Kontrollkinder. Der größte Unterschied ließ sich bei Geburt feststellen.

All diese Studien hatten das Wachstum der Kinder nicht als primären Zielparameter definiert, sondern das Wachstum im Rahmen der allgemeinen

Gesundheit der Kinder erhoben. Dies erklärt auch, warum die meisten Studien die absoluten Größen der Kinder angeben und vergleichen, jedoch keine SDS verwenden. Gerade bei ART-Kindern, die im Durchschnitt mit einem signifikant niedrigeren Gestationsalter zur Welt kommen (Helmerhorst et al., 2004; Jackson et al., 2004; McDonald et al., 2005) ist es zumindest in der ersten Zeit sinnvoll, SD-Scores zu verwenden, die die Schwangerschaftsdauer mit berücksichtigen. Zudem können durch die Verwendung von SDS Jungen und Mädchen getrennt voneinander betrachtet werden, da bei der Verwendung der SDS auch das Geschlecht des Kindes mit einbezogen wird.

Miles et al. (2007) untersuchten Glucose-, Insulin- und Insulin-like growth factor (IGF)-Spiegel im Serum von 69 reif geborenen Einlingen nach IVF im Alter von $5,9 \pm 0,2$ Jahren und verglichen sie mit 71 Kontrollen im Alter von $6,9 \pm 0,2$ Jahren. In die Studie wurden Kinder im Alter von 4 bis 10 Jahren eingeschlossen. Das Geburtsgewicht der IVF-Kinder lag signifikant unter dem der Kontrollkinder. Im mittleren Alter von 5,9 Jahren waren die IVF-Kinder jedoch signifikant größer und wiesen einen niedrigeren BMI als die Kontrollkinder auf. Es wurden bei den IVF-Kindern deutlich höhere IGF-I- und IGF-II-Spiegel gemessen, wodurch die größere Körperlänge erklärt werden kann.

Mau Kai et al. (2006) untersuchten die Wachstumsdaten von 236 ICSI- und 173 IVF-Kindern vom Alter von null bis 36 Monaten. In einer zweiten Kohorte mit 68 ICSI- und 67 IVF-Kindern erhoben sie die Wachstumsdaten im Alter von 5 Jahren und verglichen die Daten mit einer gematchten Gruppe spontan konzipierter Kinder. Insgesamt zeigten IVF- und ICSI-Kinder ein normales Wachstum. Im Alter von 3 Jahren unterschieden sich die absoluten Größen und die Längen-SDS nicht zwischen IVF-, ICSI- und Kontrollkindern. Die Differenz zwischen dem Längen-SDS und dem Zielgrößen-SDS der Kinder war jedoch im Alter von 3 Jahren bei den ICSI-Kindern signifikant größer als bei den anderen Kindern. Dies bedeutet, dass die ICSI-Kinder im Wachstum unter ihrer Zielgröße lagen. Die im Alter von 5 Jahren erhobene, jedoch vergleichsweise kleine Kohorte, unterschied sich hinsichtlich der absoluten Länge, des Längen-SDS und auch der Differenz zwischen Längen-SDS und Zielgrößen-SDS nicht. Die Autoren interpretieren das

Wachstum der IVF- und ICSI-Kinder als normal und werten die gefundenen Unterschiede in der Zielgröße als klinisch nicht relevant.

Obwohl sich in unserer Studie in der Varianzanalyse kein signifikanter Einfluss des Konzeptionsmodus auf den Wachstumsverlauf von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren ergab, waren die ICSI-Kinder zum Zeitpunkt der Vorsorgeuntersuchung mit 4 Jahren im Vergleich zu den Kontrollen größer. Aber auch in zwei anderen kontrollierten Studien (Koivurova et al., 2003; Miles et al., 2007) wurde beobachtet, dass die ART-Kinder im Vorschulalter größer waren als die Kontrollkinder. Daher sollte das Wachstum der Kinder in nachfolgenden Studien weiter untersucht werden.

Bei der Interpretation der Daten muss bedacht werden, dass es sich bei prospektiven Studien grundsätzlich um eine freiwillige Teilnahme der Kinder bzw. der Eltern handelt. Hierdurch entsteht immer ein Bias, der in prospektiven Studien leider nicht ausgeschlossen werden kann. So liegt der Sozialstatus der Eltern unserer Studienkinder sowohl in der ICSI-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe über dem deutschen Durchschnitt. Dies ist dadurch zu erklären, dass insbesondere die Eltern mit einem überdurchschnittlichen Bildungshintergrund an der Teilnahme an Studien interessiert sind. Diese soziale Selektion lag jedoch gleichermaßen in der Kontrollgruppe wie in der ICSI-Gruppe vor. Zudem ist nicht auszuschließen, dass sich verstärkt die Eltern mit gesunden Wunschkindern zu einer Studienteilnahme bereit erklärt haben, um ihr Kind zu zeigen. Die Teilnahmerate lag mit 56,3 % (323 von 574 kontaktierten Familien stimmten einer Studienteilnahme zu) im Rahmen der zu erwartenden Teilnahmerate. Ein solcher Selektionsbias gesunder Kinder ist jedoch auch in der Kontrollgruppe nicht auszuschließen. Auch hier ist möglich, dass insbesondere glückliche, stolze Eltern mit ihren Kindern an einer Studie teilnehmen, um bestätigen zu lassen, dass ihr Kind gesund und gut entwickelt ist. Dies muss bei der Interpretation der Daten aber berücksichtigt werden.

4.2 Längenwachstum der Mehrlinge im Vergleich zu den Einlingen

Nach assistierter Reproduktion ist das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft erhöht. Dies ist mit dem Transfer mehrerer Embryonen bei der IVF und ICSI zu erklären. Eine Mehrlingsschwangerschaft stellt zusätzlich ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit und SGA-Geburt dar, welche sich wiederum unter anderem auf die Gesundheit und die physische Entwicklung der Kinder auswirken kann (Strömberg et al., 2002; Ceelen et al., 2007). Da es in den vergangenen Jahren zu einem Zuwachs an nach ART geborenen Kindern gekommen ist, ist auch der Anteil an Mehrlingen gestiegen.

Wir konnten zeigen, dass insgesamt gesehen eine Mehrlingsschwangerschaft nach ICSI das Längenwachstum der Kinder von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren signifikant beeinflusst. Zum Zeitpunkt der U8 mit 4 Jahren ist der absolute Unterschied zwischen den Einlings- und den Mehrlingsmädchen jedoch gering und nicht mehr signifikant. Die Mehrlingsjungen hingegen sind noch immer signifikant kleiner als die Einlingsjungen. Dies unterstreicht die Bedeutung, SD-Scores zu verwenden, da bei diesen Werten das Geschlecht des Kindes durch die Verwendung geschlechtsspezifischer Normwerte berücksichtigt wird. So können bei Verwendung von SDS-Werten Jungen und Mädchen gemeinsam ausgewertet werden.

Die Wachstumsdaten können dahingehend interpretiert werden, dass die Mehrlingsgeburt die Entwicklung der Körperlänge der Kinder bis zum Alter von 4 Jahren signifikant beeinflusst. Die Körpergrößen von Einlingskindern und Mehrlingskindern nähern sich jedoch bis zum Alter von 4 Jahren an, so dass der Unterschied zu diesem Zeitpunkt gering ist und nur noch bei den Jungen ein signifikanter Unterschied besteht.

Buckler und Green (2008) verglichen in einer Studie unter anderem Größe und Gewicht von 1.533 Zwillingen im Alter von 2 bis 9 Jahren und konnten feststellen, dass insbesondere die Zwillingenjungen in Bezug auf das Längenwachstum und auf das Körpergewicht unter den Werten der Zwillingmädchen lagen.

Eine Erklärung wäre, dass das Wachstum von Mädchen kürzer andauert als das der Jungen. Insgesamt gesehen sind die Mädchen von Geburt an ihrer endgültigen Größe näher als die Jungen. Andere Autoren schreiben, dass die

jeweilige Körpergröße von Jungen und Mädchen bis zur Pubertät in etwa gleich ist (Koletzko, 2004).

Es ist bekannt, dass Mehrlinge einem höheren Risiko unterliegen, ein schlechteres neonatales Outcome als Einlinge zu haben (Buckler und Buckler, 1987; Ombelet et al., 2005; Allen et al., 2006; Hansen et al., 2009). Eine Ursache für diesen Umstand ist unter anderem die mangelhafte intrauterine Versorgung, die bei einer Schwangerschaft mit 2 oder mehr Kindern auftreten kann (Blickstein, 2002). Wir konnten zeigen, dass die ICSI-Mehrlingskinder bei Geburt signifikant kleiner waren als die ICSI-Einlingskinder.

Auch van Dommelen et al. (2008) konnten bei einem Vergleich von Zwillings- und Einlingskindern bis zum Alter von 2,5 Jahren feststellen, dass die Zwillinge nicht die Länge von den Einlingen erreichten. Hier wurden allerdings nur spontan konzipierte Kinder untersucht.

Boulet et al. (2008) verglichen 1.446 Zwillingschwangerschaften nach ART mit 2.729 spontan konzipierten Zwillingschwangerschaften. Die assistierte Reproduktion führte zu keinem schlechteren Outcome bei den Mehrlingen. Es ist ersichtlich, dass es bislang zu wenige Studien gibt, die das Wachstum von ICSI-Mehrlingen kontinuierlich verfolgen. Diese sind dringend erforderlich.

4.3 Längenwachstum der SGA-Kinder im Vergleich zu den nicht-SGA-Kindern

ART-Kinder weisen, wie bereits beschrieben, ein erhöhtes Risiko auf, SGA geboren zu werden (Schieve et al., 2002; Helmerhorst et al., 2004; Jackson et al., 2004; McDonald et al., 2005; Miles et al., 2007; Romundstad et al., 2007). Eine SGA-Geburt wiederum bedeutet, einer erhöhten Gefahr für perinatale Sterblichkeit und Krankheiten in Kindheit und Erwachsenenalter zu unterliegen (Jackson et al., 2004).

Koivurova et al. (2003) verglichen die Sterblichkeit von IVF-Kindern mit der Mortalität der Normalbevölkerung und bezifferten das Risiko für IVF-Kinder mit einem mehr als 2-fachen Wert. Dieses Ergebnis sei am ehesten auf das erhöhte Risiko für eine Frühgeburt und eine SGA-Geburt nach assistierter Reproduktion zurück zu führen.

Es zeigt sich immer mehr, dass die pränatalen Lebensbedingungen und die pränatalen Einflüsse einen erheblichen Einfluss auf die spätere Gesundheit der Kinder haben. Daher ist es von besonderer Bedeutung, die Ursachen für das erhöhte Risiko einer SGA-Geburt nach assistierter Reproduktion zu erforschen. Aber auch die Gesundheit der Kinder, die als SGA nach assistierter Reproduktion geboren wurden, muss untersucht werden. Hierzu gibt es leider kaum Daten. Unsere Gruppe an SGA-Kindern umfasste 116 Kinder und stellt somit eine große Kohorte an SGA-Kindern dar, die bis ins Vorschulalter verfolgt werden konnte.

Die Ursache des erhöhten Risikos einer SGA-Geburt nach assistierter Reproduktion ist am ehesten auf die Subfertilität der Eltern zurückzuführen (Sutcliffe und Ludwig, 2007). Romundstad et al. (2008) veröffentlichten eine Studie, in der, basierend auf Registerdaten, das Outcome von ART-Schwangerschaften mit Schwangerschaften nach Spontankonzeption verglichen wurde. Die ART-Kinder wurden signifikant früher geboren und hatten ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht als die Kontrollkohorte. In einen zweiten Studienarm wurden die Kinder nach ART eingeschlossen, welche bereits ein spontan konzipiertes Geschwisterkind haben. Die ART-Kinder unterschieden sich hinsichtlich des Geburtsgewichts und des Gestationsalters nicht signifikant von ihren spontan konzipierten Geschwistern. Romundstad et al. (2008) erklärten das nachteilige Outcome der Kinder mit der vorliegenden Subfertilität der Paare und nicht als eine Folge der ART, da sich die Geschwisterkinder auch bei verschiedenem Konzeptionsmodus nicht unterscheiden.

In der ICSI follow-up Studie II ist der Anteil SGA geborener Kinder hoch. Im unkontrollierten Studienteil (ICSI follow-up Studie IIb) waren von 1.142 ICSI-Kindern 116 Kinder zu klein oder zu leicht für das Gestationsalter (10,7%), im kontrollierten Studienteil (ICSI follow-up Studie IIa) waren von 276 reif geborenen Einlingen 8 Kinder SGA (2,9%). Insgesamt ergibt sich so für beide Studienarme eine 9,2%ige Rate an SGA-Kindern.

Eine wichtige Frage, die sich für die SGA-Kinder stellt, ist die nach der weiteren Entwicklung dieser Kinder. Im zweiten Teil der Arbeit (ICSI follow-up Studie IIb) konnten wir zeigen, dass eine SGA-Geburt das Wachstum von Geburt bis zum

Alter von 4 Jahren signifikant beeinflusst. Im Alter von 4 Jahren haben die einst als SGA geborenen Kinder immer noch einen niedrigeren Größen-SDS als die spontan konzipierten Kinder. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass eine SGA-Geburt weitreichende Folgen für die betroffenen Kinder beinhaltet. Daher müssen sie in weiteren Follow-up Studien untersucht werden.

Hokken-Koelega et al. (1995) beschrieben bei der Mehrheit der SGA-Kinder ein sprunghaftes Aufholwachstum in den ersten Lebensmonaten, gefolgt von einer normalen Entwicklung. Dies konnten wir anhand unserer Kohorte nicht bestätigen, denn die ehemaligen SGA-Kinder waren auch im Alter von 2 und 4 Jahren immer noch kleiner als die nicht-SGA-Kinder. Allerdings sind die Längenmessungen bei Säuglingen innerhalb des ersten Lebensjahres schwierig und schlechter reproduzierbar, da die Kinder im Liegen gemessen werden. Die Werte sind dementsprechend vorsichtig zu interpretieren. Andererseits kann auch diskutiert werden, dass die Körperlängenmessung im Stehen bei einem unkooperativen Kind ebenso zu Messfehlern führen kann.

Der Längen-SDS-Wert steigt bei den SGA-Mädchen im Alter von einem Monat und 3 Monaten in unserer Studie drastisch an, fällt dann aber wieder steil ab. Wir finden für diese Entwicklung keine Erklärung. Zu diskutieren ist, ob dies durch Messfehler bzw. schlecht reproduzierbare Messungen im Liegen entstanden sein könnte.

Trotzdem vermögen wir anhand der großen Kohorte zu zeigen, dass die SGA-Geburt das Wachstum der Kinder bis zum Alter von 4 Jahren signifikant beeinflusst und die Kinder auch im Alter von 4 Jahren immer noch kleiner sind als nicht-SGA-Kinder. Es ist enorm wichtig zu beobachten, wie sich die körperliche Entwicklung der Kinder im Verlauf gestaltet.

4.4 Entwicklung des BMI der ICSI-Kinder im Vergleich zu den Kontrollkindern

Anhand unserer Arbeit können wir zeigen, dass der Konzeptionsmodus die Entwicklung des BMI und des BMI-SDS signifikant beeinflusst. Die Kinder nach ART zeigen von Geburt bis zum Alter von 4 Jahren niedrigere BMI und BMI-SDS als die Kontrollkinder. Im Alter von 5,5 Jahren ist der BMI bei den ICSI-Kindern weiterhin signifikant niedriger. Der BMI-SDS ist statistisch zwar nicht mehr

signifikant unterschiedlich, zeigt aber einen Trend zu kleineren Werten. Der absolute Unterschied des BMI zwischen ICSI-Kindern und Kontrollkindern ist gering und beträgt $0,3 \text{ kg/m}^2$. Ein solcher Unterschied ist klinisch sicherlich nicht relevant. Dennoch ist es wichtig und von großem Interesse, den Verlauf von BMI und BMI-SDS bis ins Erwachsenenalter zu verfolgen. Nur so wird sich zeigen, ob sich der BMI mit zunehmendem Alter annähert oder ob sich auch im weiteren Verlauf ICSI- und Kontrollkinder hinsichtlich der Körpergröße und des Gewichts unterscheiden. Eine Aussage, inwieweit der niedrigere BMI der ICSI-Kinder einen Einfluss auf die weitere Gesundheit der Kinder haben wird, kann erst nach weiteren Follow-up Studien getätigt werden.

Obwohl der BMI der Gesamtkohorten im Alter von 5,5 Jahren signifikant, wenn auch klinisch geringfügig, voneinander abweicht, ist dieser Unterschied bei der separaten Analyse von Jungen und Mädchen nicht signifikant. Im getrennten Vergleich verlieren die Unterschiede die statistische Signifikanz, es zeigt sich aber weiterhin ein Trend. Dies ist durch die gemeinsame Betrachtung von Jungen und Mädchen bedingt, da die Gruppe doppelt so groß ist und somit auch kleinere Unterschiede mit ausreichender statistischer Power aufgezeigt werden können. In der separaten Betrachtung von Jungen und Mädchen sind die Gruppen kleiner, wodurch die Unterschiede größer sein müssen, um statistisch signifikant zu sein. Höhere p-Werte ergeben sich durch kleinere Kohorten bei getrenntem Vergleich.

Ceelen et al. (2007) verglichen den Körperaufbau von 233 IVF-Kindern mit 233 Kontrollkindern im Alter von 8 bis 18 Jahren. Die Kohorten waren hinsichtlich des Alters und des Geschlechts gematcht, das mittlere Alter der IVF- und der Kontrollkinder lag bei $12,2 \pm 2,6$ Jahren. Es wurden unter anderem die peripheren Hautfalten sowie die Körpermasse und der periphere Fettanteil gemessen. Bei den IVF-Kindern lagen alle Werte signifikant über denen der Kontrollkinder. Hier bleibt erneut zu hinterfragen, ob der Körperbau von Kindern einer solch großen Altersspanne gemeinsam auswertbar ist, da sowohl prä- als auch postpubertäre Kinder in die Studie eingeschlossen wurden. Dennoch unterschieden sich IVF-Kinder und spontan konzipierte Kinder hinsichtlich des Körperbaus.

Ceelen et al. publizierten 2009 eine weitere Auswertung dieser Kohorte. Für 193 IVF-Kinder und 199 Kontrollkinder lagen Längen- und Gewichtsmessungen aus den niederländischen Vorsorgeuntersuchungen von Geburt bis zum Alter von 3 bis 4 Jahren vor. Bei Geburt sowie im Alter von 3 und 6 Monaten erreichten die IVF-Kinder einen signifikant niedrigeren BMI-SDS als die Kontrollkinder. Die Zunahme des BMI-SDS wiederum war vom Alter von 3 Monaten bis zum Alter von 12 Monaten bei den IVF-Kindern signifikant größer als bei den Kontrollen. Die weitere Zunahme des BMI-SDS unterschied sich im Kleinkindalter von einem Jahr bis zum Alter von 3 Jahren dann nicht mehr zwischen IVF- und Kontrollkindern.

Bei der Studienuntersuchung im Alter von 8 bis 18 Jahren wurde auch der Blutdruck der Kinder gemessen. Bei den IVF-Kindern, die im Alter von 3 bis 12 Monaten eine starke Gewichtszunahme gezeigt hatten, unterschied sich der Blutdruck nicht von den IVF-Kindern, die nur wenig Gewicht zugenommen hatten. Eine starke Gewichtszunahme zwischen dem Alter von einem Jahr bis zum Alter von 3 Jahren war bei den IVF-Kindern im Vergleich zu den IVF-Kindern mit geringerer Gewichtszunahme mit deutlich höheren Blutdruckwerten verbunden, unabhängig von Geburtsgewicht und Gestationsalter. Diese Korrelation bestand bei den Kontrollkindern nicht (Ceelen et al., 2009). Die Beobachtungen unterstützen die Vermutung, dass sich ART-Kinder hinsichtlich des Wachstums, aber auch in Hinblick auf metabolische Faktoren von spontan konzipierten Kindern unterscheiden.

In unserer Studie wurde der Blutdruck nur bei der Studienuntersuchung im Alter von 5,5 Jahren erfasst. Zu diesem Zeitpunkt unterschieden sich die ICSI-Kinder und die Kontrollkinder nicht bezüglich des Blutdrucks (Ludwig et al., 2009a).

4.5 Entwicklung des BMI der Mehrlinge im Vergleich zu den Einlingen

Die Entwicklung des BMI-SDS wird durch eine Mehrlingsgeburt nicht beeinflusst, während der absolute Wert des BMI einen Trend zu einem niedrigeren BMI bei den Mehrlingen zeigt. Hier kann jedoch mit einfließen, dass die Mehrheit der Mehrlinge früher als die Einlinge geboren und bei der Berechnung der SDS-Werte das Gestationsalter mit berücksichtigt wird.

In der Literatur gibt es einige große Studien zu den Schwangerschaftsrisiken und zum perinatalen Outcome von Mehrlingen nach ART. Ebenso gibt es Daten zum neurologischen Outcome von Mehrlingskindern nach ART. Es gibt jedoch keine Studien, die das Wachstum und den Körperbau von Mehrlingskindern nach ART systematisch untersucht haben.

Es darf nicht außer Acht gelassen werden, dass Mehrlingskinder ein erheblich erhöhtes Risiko haben, zu früh geboren zu werden und somit den vielfältigen Risiken einer Frühgeburt ausgesetzt zu sein. Während in unserer Studie das Längenwachstum innerhalb der ersten 4 Lebensjahre von einer Mehrlingsschwangerschaft beeinflusst wird und die Mehrlingsjungen im Alter von 4 Jahren noch immer signifikant kleiner sind als die Einlingsjungen, scheint die Gewichtszunahme genau wie bei den Einlingen zu erfolgen. Der BMI-SDS wird durch eine Mehrlingsschwangerschaft nicht signifikant beeinflusst.

Van Dommelen et al. (2008) untersuchten das Wachstum und den BMI von über 4.000 Zwillingsschwangerschaften im Alter von null bis 2,5 Jahren und konnten feststellen, dass die Zwillingsskinder in den ersten Lebensmonaten zwar ein schnelleres Längenwachstum als die Einlingskinder aufweisen, im Alter von 2,5 Jahren aber immer noch nicht die Größe und das Gewicht der Einlinge erreicht haben.

Die Studienlage ist in Hinblick auf das Wachstum und den Verlauf des BMI bei Mehrlingen nach ART dürftig.

4.6 Entwicklung des BMI der SGA-Kinder im Vergleich zu den nicht-SGA-Kindern

Es gibt Hinweise darauf, dass Kinder nach ART im Erwachsenenalter häufiger an einer gestörten Glukoseutilisation und folglich an einem Diabetes Mellitus Typ 2 und Adipositas leiden (Bhargava et al., 2004; Ceelen et al., 2007). Bhargava et al. (2004) fanden heraus, dass sich bei Kindern mit einem niedrigeren BMI im höheren Alter eine solche Erkrankung signifikant häufiger manifestiert. Da das Risiko für ein niedrigeres Geburtsgewicht bei ART-Kindern um den Faktor 2 erhöht ist, ist ersichtlich, welche immensen Spätfolgen auftreten können. In einem Review von Whincup et al. (2008) wurde ebenfalls eine Korrelation zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht und der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ

2 gesehen. Dies unterstreicht die Bedeutung der pränatalen Lebensumstände für die weitere Gesundheit der Kinder.

Anhand unserer Studie können wir zeigen, dass die Entwicklung des BMI und des BMI-SDS durch eine SGA-Geburt signifikant beeinflusst wird. Auch im Alter von 4 Jahren lagen der BMI und der BMI-SDS der SGA-Kinder noch unter dem der nicht-SGA-Kinder. Dies zeigt, dass der Einfluss der SGA-Geburt lange anhält. Es ist daher von besonderer Bedeutung, die weitere Entwicklung der SGA-Kinder nach ART zu verfolgen.

Doch nicht nur SGA-Kinder nach ART sondern auch spontan konzipierte SGA-Kinder zeigen ein möglicherweise unterschiedliches Wachstumsmuster auf. So kann es zum sogenannten catch-up-growth kommen, bei dem es zu einem sprunghaften Wachstumsschub kommt. Albertsson-Wikland et al. (1998) untersuchten 3.650 reif, aber SGA geborene Einlinge hinsichtlich der Körperlänge. 88% der SGA-Kinder zeigten in den ersten 2 Lebensjahren ein sprunghaftes Wachstum, wobei die größte Längenzunahme im Alter von 2 Monaten erfolgte. Dieses Ergebnis wird in weiteren Veröffentlichungen bestätigt (Lee et al., 2003; Meas et al., 2008). Luo et al. (1998) hingegen konnten bei einer Untersuchung von 2.815 SGA-Kindern hinsichtlich Körpergröße, Größen-SDS und BMI keine Relation zwischen dem BMI bei Geburt und postnatalem sprunghaftem Wachstum finden.

Doch nicht nur eine Störung der Glukoseverwertung, auch die Gefahr erhöhter Blutdruckwerte im Erwachsenenalter scheint für SGA-Kinder ein negativer Faktor zu sein. So führen übermäßige Gewichtszunahmen in jeglichem Alter zu erhöhten Blutdruckwerten im höheren Alter. Der möglicherweise im Kleinkindesalter stattfindende sprunghafte Wachstumsschub der SGA-Kinder stellt aber kein zusätzliches Risiko dar (Adair et al., 2009).

4.7 Anforderungen an das Studiendesign

Die Verlaufsbeobachtung der Gesundheit der Kinder stellt eine große Anforderung an das Studiendesign und den damit verbundenen Aufwand dar. Es ist elementar, ausreichend große Kohorten von ART-Kindern und dazu gematchten Kontrollen zu rekrutieren. Die großen Studien weisen meist ein multizentrisches Studiendesign vor. Dadurch wird zwar eine große

Kohortengröße durch Mitarbeit vieler Institutionen erreicht, eine einheitliche Bewertung der Kinder geht jedoch oft verloren. Wenn die Kohorten aus verschiedenen Zentren oder gar Ländern rekrutiert werden, fließen automatisch Fehlerquellen durch unterschiedliche Rekrutierungsmethoden, Untersuchungsabläufe oder bei internationalen Studien auch durch die differierenden Gesundheitssysteme mit in die Studienergebnisse ein.

Diese methodischen Einflüsse sind insbesondere von Bedeutung, wenn die Kinder untersucht oder psychologischen Tests unterzogen werden. Die Studienuntersuchung der reif geborenen ICSI-Einlinge (ICSI follow-up Studie IIa) und der Kontrollen wurde in unserer Studie von nur 4 verschiedenen Pädiatern und einer einzigen Psychologin durchgeführt, was eine besondere Stärke dieser Studie darstellt. Hinsichtlich der Größen- und Gewichtsmessung ist dies jedoch nicht von Bedeutung, da die Messungen mit geeichten Messinstrumenten erfolgen und wenig untersucherabhängige Einflüsse zu erwarten sind. Zudem ist nur die Untersuchung im Alter von 5,5 Jahren durch die Pädiater unserer Studie durchgeführt worden. Alle anderen Messungen wurden bei den jeweiligen Kinderärzten der Kinder erhoben und dem U-Heft entnommen, so dass bei den Größen- und Gewichtsmessungen auch in dieser Studie viele Untersucher involviert waren. Ein Fehler ist durch die auch in der kinderärztlichen Praxis geeichten Messinstrumente hierdurch jedoch nicht zu erwarten. Es muss allerdings, wie bereits diskutiert wurde, kritisch angemerkt werden, dass Längenmessungen mit Fehlern verbunden sind, solange die Kinder nicht stehen können und daher liegend gemessen werden müssen. Aber auch eine Messung der Körperlänge im Stehen kann sich bei einem unkooperativen Kind sehr schwierig gestalten und zu Messfehlern führen. Diese Fehler treten dann aber bei allen Kindern, also sowohl bei Studien- als auch bei Kontrollkindern, auf.

Die meisten Arbeitsgruppen haben bislang nur kleine Kinder untersucht. Dabei ist es gerade interessant und von großer Relevanz, ältere Kinder nach IVF und ICSI hinsichtlich Wachstumsentwicklung und BMI zu betrachten. Auch haben die meisten Studien die Größe und das Gewicht nur zu einem Zeitpunkt erfasst. Die kontinuierliche Verlaufsbeobachtung der Kinder ist jedoch gerade im Hinblick auf die Entwicklung der Größe und des BMI wichtig. Dies ist ebenfalls eine Stärke der vorliegenden Arbeit. Über die Erfassung der Daten aus den U-Heften konnte das

Wachstum zu vielen verschiedenen Messzeitpunkten und damit im Verlauf analysiert werden.

Viele Studien schließen Kinder, die vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden, Mehrlingsgeburten und SGA-Kinder mit ein. Dadurch bestehen jedoch vielfältige Faktoren, die das Wachstum der Kinder beeinflussen können und es lässt sich somit nicht mehr der reine Effekt der assistierten Reproduktion betrachten. In der vorliegenden Studie sind daher im ersten kontrollierten Studienteil nur reif geborene Einlingskinder eingeschlossen und mit gematchten Kontrollen verglichen worden. Erst im zweiten Studienteil wurden auch SGA-Kinder und Mehrlinge eingeschlossen. Wünschenswert wäre gewesen, auch für diese Kohorte eine Kontrollkohorte spontan konzipierter Kinder, einschließlich Mehrlinge und SGA-Kinder, zu untersuchen. Aufgrund der großen Kohortengröße von über 1.000 Kindern hätte dies jedoch einen erheblichen zeitlichen und vor allem finanziellen Aufwand bedeutet. Die Gruppe der Mehrlinge ist sehr groß und liefert so valide Daten zum Wachstum dieser Kinder. Auch wäre die Auswertung einer größeren Kohorte an SGA-Kindern wünschenswert gewesen. Aufgrund des glücklicherweise geringen Anteils von SGA-Geburten an der Gesamtzahl aller Geburten sind allerdings extrem große Kohorten notwendig, um auch große Gruppen an SGA-Kindern zu erfassen.

4.8 Schlussfolgerungen für die Beratung der Eltern

Neben der Aufklärung über die Sterilitätsbehandlung an sich, der zu erwartenden Erfolgsquote sowie den unmittelbar mit der Behandlung verbundenen Risiken müssen Kinderwunschpatienten auch über die Schwangerschaftsrisiken und Risiken für die entstehenden Kinder sowie deren Outcome aufgeklärt werden. Ebenso werden sich die Eltern, die ihr Kind mithilfe der assistierten Reproduktion konzipiert haben, die Frage stellen, ob sich ihre Kinder nun vergleichbar wie spontan konzipierte Kinder entwickeln werden, oder ob der Konzeptionsmodus ihre Entwicklung beeinflussen wird.

Hinsichtlich der physischen Entwicklung der Kinder können die Eltern basierend auf unseren Daten dahingehend aufgeklärt werden, dass ICSI-Kinder, die als Einlingskinder mit einem normalen Geburtsgewicht geboren werden, ganz ähnlich

wie spontan konzipierte Kinder wachsen werden, auch wenn ihr Wachstumsmuster sich von dem spontan konzipierter Kinder etwas unterscheiden kann. Es ist möglich, dass ART-Kinder zumindest im Vorschulalter etwas größer sind als spontan konzipierte Kinder. Der absolute Unterschied ist jedoch so gering, dass er für das einzelne Individuum zu vernachlässigen ist. Trotzdem muss der Beobachtung unserer Studie und einiger anderer Arbeiten weiter nachgegangen werden.

Der BMI der ICSI-Kinder innerhalb der ersten 4 Lebensjahre wird durch die assistierte Reproduktion beeinflusst. Auch im Alter von 5,5 Jahren haben die ICSI-Kinder einen niedrigeren BMI. Der absolute Unterschied zu den spontan konzipierten Kontrollkindern ist jedoch ebenfalls so gering, dass er für die einzelnen Kinder nicht relevant ist.

Das Wachstum von Mehrlingen wird innerhalb der ersten 4 Lebensjahre durch die Mehrlingsgeburt insofern beeinflusst, als dass die Kinder kleiner als die Einlinge sind. Im Alter von 4 Jahren sind allerdings nur noch die Jungen kleiner, während die Mehrlingsmädchen sich nicht mehr von den Einlingsmädchen unterscheiden. Dies spricht dafür, dass die Mehrlingskinder bis zum Vorschulalter hinsichtlich des Wachstums aufholen. Der BMI der Mehrlinge, der auch die Gewichtszunahme der Kinder widerspiegelt, entwickelt sich ähnlich wie der BMI der Einlingskinder.

Kinder, die als SGA-Kinder geboren werden, unterscheiden sich innerhalb der ersten 4 Lebensjahre deutlich von nicht-SGA-Kindern. Sie sind auch im Alter von 4 Jahren kleiner als nicht-SGA-Kinder. Ebenso unterscheidet sich die Entwicklung des BMI, denn mit 4 Jahren haben die SGA-Kinder immer noch einen niedrigeren BMI als die nicht-SGA-Kinder. Eine SGA-Geburt hat damit, auch nach assistierter Reproduktion, weitreichende Folgen für die Entwicklung der Kinder.

5. Zusammenfassung

Kinder nach assistierter Reproduktion (ART) haben ein erhöhtes Risiko, zu früh oder small for gestational age (SGA) geboren zu werden. Dennoch gibt es bisher nur wenige Studien, die das Wachstum von ART-Kindern kontinuierlich untersucht haben. Ziel der vorliegenden prospektiven Follow-up Studie (ICSI follow-up Studie II) war daher die Betrachtung des Wachstums und die Entwicklung des BMI von Kindern nach intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI). In einem kontrollierten Studienarm (ICSI follow-up Studie IIa) wurden 276 reif geborene Einlinge nach ICSI mit 273 spontan konzipierten, reif geborenen, gematchten Einlingskindern verglichen. Im mittleren Alter von 5,5 Jahren wurden die Kinder im Rahmen der Studienuntersuchung gemessen und gewogen. Zusätzlich wurden die Größe und das Gewicht der Kinder bei Geburt und bei den Untersuchungen U3-U8 den Untersuchungsheften entnommen. Die Wachstumsdaten der U-Untersuchungen einer zweiten unkontrollierten Kohorte (ICSI follow-up Studie IIb) mit 1.142 ICSI-Kindern wurden über einen Fragebogen erfasst. Anhand dieser Kohorte wurde der Einfluss von Mehrlings- und SGA-Geburt auf die körperliche Entwicklung untersucht. Es konnten die Daten von 480 Mehrlings- und 116 SGA-Kindern analysiert werden. Zusätzlich zu den absoluten Werten der Körpergröße und des BMI wurden die Standard Deviation Score (SDS)-Werte, für das Geschlecht und das Alter normierte Parameter, für die Größe und den BMI berechnet und analysiert. Insgesamt konnten wir zeigen, dass sich reif geborene Einlinge nach ICSI ähnlich wie spontan konzipierte Kinder entwickeln. Der Konzeptionsmodus beeinflusst den Wachstumsverlauf bis zum Alter von 4 Jahren nicht. Im mittleren Alter von 5,5 Jahren erzielen die ICSI-Kinder jedoch signifikant höhere Längen-SDS. Sowohl der BMI als auch der BMI-SDS wird vom Konzeptionsmodus signifikant beeinflusst und ist bei den ICSI-Kindern geringer als bei den Kontrollkindern. Im Alter von 5,5 Jahren ist der BMI der ICSI-Kinder immer noch signifikant, wenn auch geringfügig, niedriger. Eine Mehrlingsgeburt und eine SGA-Geburt beeinflussen das Wachstum der Kinder bis zum Alter von 4 Jahren signifikant. Im Alter von 4 Jahren sind nur noch die Mehrlingsjungen kleiner als die Einlingsjungen, nicht aber die Mädchen. Die SGA-

Kinder sind auch mit 4 Jahren noch kleiner als die nicht-SGA-Kinder. Der BMI wird durch eine SGA-Geburt, nicht aber durch eine Mehrlingsgeburt beeinflusst.

Zusammenfassend können Eltern dahingehend beraten werden, dass reif geborene ICSI-Kinder mit einem normalen Geburtsgewicht ähnlich wie spontan konzipierte Kinder wachsen. Die größere Körpergröße der ICSI-Kinder und auch der geringere BMI mit 5,5 Jahren sind für das einzelne Kind nicht relevant, sollten aber in weiteren Follow-up Studien verfolgt werden. Die körperliche Entwicklung der ICSI-Mehrlinge unterscheidet sich von den Einlingen, nähert sich aber bis zum Alter von 4 Jahren an die der Einlinge an, während die Entwicklung der SGA-Kinder sich auch in diesem Alter noch von den nicht-SGA-Kindern deutlich unterscheidet.

6. Literaturverzeichnis

Adair LS, Martorell R, Stein AD, Hallal PC, Sachdev HS, Prabhakaran D, Wills AK, Norris SA, Dahly DL, Lee NR, Victora CG (2009) Size at birth, weight gain in infancy and childhood, and adult blood pressure in 5 low- and middle-income-country cohorts: when does weight gain matter? *Am J Clin. Nutr.* 89(5): 1383-92

Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J (1998) Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res.* 49 Suppl 2: 7-13

Allen VM, Wilson RD, Cheung A; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC); Reproductive Endocrinology Infertility Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) (2006) Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can.* 28(3): 220-50

Barnes J, Sutcliffe AG, Kristoffersen I, Loft A, Wennerholm U, Tarlatzis BC, Kantaris X, Nekkebroeck J, Hagberg BS, Madsen SV, Bonduelle M (2004) The influence of assisted reproduction on family functioning and children's socio-emotional development: results from a European study. *Hum Reprod.* (6): 1480-7

Basso O, Weinberg CR, Baird DD, Wilcox AJ, Olsen J (2003) Subfecundity as a correlate of preeclampsia: a study within the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol.* 157, 195-202

Belva F, Henriët S, Liebaers I, Van Steirteghem A, Celestin-Westreich S, Bonduelle M (2007) Medical outcome of 8-year-old singleton ICSI children (born ≥ 32 weeks' gestation) and a spontaneously conceived comparison group. *Hum Reprod.* 22(2): 506-15

Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJ, Biswas SK, Ramji S, Prabhakaran D, Reddy KS (2004) Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med*; 350(9): 865-75

Blickstein I (2002) Normal and abnormal growth of multiples. *Semin Neonatol.* 7(3): 177-85

Bonduelle M, Bergh C, Niklasson A, Palermo GD, Wennerholm UB Collaborative Study Group of Brussels, Gothenburg and New York (2004) Medical follow-up study of 5-year-old ICSI children. *Reprod Biomed Online.* 9(1): 91-101

Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S, Mau C, Victorin-Cederquist A, Van Steirteghem A, Balaska A, Emberson JR, Sutcliffe AG (2005) A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod.* 20(2): 413-9

Boulet SL, Schieve LA, Nannini A, Ferre C, Devine O, Cohen B, Zhang Z, Wright V, Macalu (2008) Perinatal outcomes of twin births conceived using assisted reproduction technology: a population-based study. *Hum Reprod.* 23(8): 1941-8

Bowen JR, Gibson FL, Leslie GI, Saunders DM (1998) Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 351(9115): 1529-34

Brähler E, Stöbel-Richter Y, Huinink J, Glander HJ (2001) Zur Epidemiologie gewollter und ungewollter Kinderlosigkeit in Ost- und Westdeutschland. *Reproduktionsmedizin* 17: 157-162

Buckler JM, Green M (2008) The growth of twins between the ages of 2 and 9 years. *Ann Hum Biol.* 35(1): 75-92

Buckler JM, Buckler JB (1987) Growth characteristics in twins and higher order multiple births. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 36(2): 197-208

Ceelen M, van Weissenbruch MM, Prein J, Smit JJ, Vermeiden JP, Spreeuwenberg M, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA (2009) Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8-18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents. *Hum Reprod.* [Epub ahead of print]

Ceelen M, van Weissenbruch MM, Roos JC, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA (2007) Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilisation or spontaneous conception. *J Clin Endocrinol Metab.* 92(9): 3417-23

DeBaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP (2004) Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet.* 72(1): 156-60

Deck R, Röckelein E (1999) Zur Erhebung soziodemographischer und sozialmedizinischer Indikatoren in den rehabilitationswissenschaftlichen Forschungsverbänden. *Verband Deutscher Rentenversicherungsträger [ed.] DRV-Schriften Band 16: Förderschwerpunkt „Rehabilitationswissenschaften“. Empfehlungen der Arbeitsgruppen „Generische Methoden“, „Routinedaten“ und „Reha-Ökonomie“.* Heusenstamm, 84-96

Diedrich K (Herausgeber) Weibliche Sterilität, Ursachen, Diagnostik und Therapie (1998), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1. Auflage

Ericson A, Nygren KG, Olausson PO, Källén B (2002) Hospital care utilization of infants born after IVF. *Hum Reprod.* 17(4): 929-32

Egozcue J, Blanco J, Vidal F (1997) Chromosome studies in human sperm nuclei using fluorescence in-situ hybridization (FISH). *Hum Reprod Update*. 3(5): 441-52

Ghazi HA, Spielberger C, Kallen B (1991) Delivery outcome after infertility - a registry study. *Fertil Steril* 55, 726-732

Hansen M, Colvin L, Petterson B, Kurinczuk JJ, de Klerk N, Bower C (2009) Twins born following assisted reproductive technology: perinatal outcome and admission to hospital. *Hum Reprod*. 24(9): 2321-31

Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ (2005) Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects - a systematic review. *Hum Reprod*. 20(2): 328-38

Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ (2004) Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ*, 31; 328:261

Henriksen TB, Baird DD, Olsen J, Hedegaard M, Secher NJ, Wilcox AJ (1997) Time to pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 89(4): 594-9

Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL (1995) Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res*. 38(2): 267-71

Horsthemke B, Ludwig M (2005). Assisted reproduction - the epigenetic perspective. *Hum Reprod Update* 11, 473-482

<http://www.deutsches-ivf-register.de> (Tag des Zugriffs: 22.02.2010)

Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS (2004) Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 103(3): 551-63

Katalinic A, Rösch C, Ludwig M German ICSI Follow-Up Study Group (2004) Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril.* 81(6): 1604-16

Kanber D, Buiting K, Zeschnigk M, Ludwig M, Horsthemke B (2009) Low frequency of imprinting defects in ICSI children born small for gestational age. *Eur J Hum Genet.* 17(1): 22- 9

Koletzko B (Herausgeber) *Kinderheilkunde und Jugendmedizin* (2004), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 12. Auflage

Knoester M, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, van der Westerlaken LA, Walther FJ, Veen S Leiden Artificial Reproductive Techniques Follow-up Project (L-art-FUP) (2008) Perinatal outcome, health, growth, and medical care utilization of 5- to 8-year-old intracytoplasmic sperm injection singletons. *Fertil Steril.* 89 (5): 1133-46

Knoester M, Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM, van der Westerlaken LA, Walther FJ, Veen S (2007) Matched follow-up study of 5-8 year old ICSI-singletons: comparison of their neuromotor development to IVF and naturally conceived singletons. *Hum Reprod.* 22(6): 1638-46

Koivurova S, Hartikainen AL, Sovio U, Gissler M, Hemminki E, Järvelin MR (2003) Growth, psychomotor development and morbidity up to 3 years of age in children born after IVF. *Hum Reprod.* 18(11): 2328-36

Kowalcek I, Kasimzade T, Huber G (2003) Expectations for success in fertility treatment involving assisted reproduction. *Arch Gynecol Obstet.* 268(2): 78-81

Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Board (2003) International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age. *Pediatrics* 111(6 Pt 1): 1253-6

Lie RT, Lyngstadaas A, Ørstavik KH, Bakketeig LS, Jacobsen G, Tanbo T (2005) Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 34(3): 696-701

Ludwig AK, Katalinic A, Thyen U, Sutcliffe A, Diedrich K, Ludwig M (2009a) Physical health of term-born singletons after ICSI at 5.5 years of age: results of a prospective, controlled, single-blinded study. *Fertil Steril.* 91(1): 115-124

Ludwig AK, Katalinic A , Thyen U , Sutcliffe A , Diedrich K, Ludwig M (2009b) Neuromotor development and mental health of singletons born at term after ICSI at 5.5 years of age: results of a prospective, controlled, single-blinded study in Germany. *Fertil Steril* 91(1): 125-132

Ludwig AK, Katalinic A, Jendrysik J, Thyen U, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M (2008) Spontaneous pregnancy after successful ICSI treatment: evaluation of risk factors in 899 families in Germany. *Reprod Biomed Online* 17(3): 403-9

Ludwig AK, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M (2006) Postneonatal health and development of children born after assisted reproduction: A systematic review of controlled studies. *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 127: 3-25

Ludwig M (2005) Risk during pregnancy and birth after assisted reproductive technologies: an integral view of the problem. *Semin Reprod Med.* 23: 363-70.

Ludwig M, Katalinic A, Gross S, Sutcliffe A, Varon R, Horsthemke B (2005) Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples. *J Med Genet.* 42(4): 289-91

Ludwig M, Diedrich K (2003) Zehn Jahre ICSI: eine Übersicht. *Gynäkologische Endokrinologie* 1: 72-77

Ludwig M, Schröder AK, Diedrich K (2001) Impact of intracytoplasmic sperm injection on the activation and fertilization process of oocytes. *Reprod Biomed Online* 3, 228-238

Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J (1998) Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age. *Pediatrics* 102(6): E72

Mau Kai C, Main KM, Andersen AN, Loft A, Chellakooty M, Skakkebaek NE, Juul A (2006) Serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) and growth in children born after assisted reproduction. *J Clin Endocrinol Metab.* 91(11): 4352-60

Meas T, Deghmoun S, Armoogum P, Alberti C, Levy-Marchal C (2008) Consequences of being born small for gestational age on body composition: an 8-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 93(10): 3804-9

McDonald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A (2005) Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 27(5): 449-59

Meschede D, Lemcke B, Exeler JR, De Geyter C, Behre HM, Nieschlag E, Horst J (1998) Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection -- prevalence, types, sex distribution and reproductive relevance. *Hum Reprod.* 13(3): 576-82.

Miles HL, Hofman PL, Peek J, Harris M, Wilson D, Robinson EM, Gluckman PD, Cutfield WS (2007) In vitro fertilization improves childhood growth and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 92(9): 3441-3445

Olivennes F, Kerbrat V, Rufat P, Blanchet V, Fanchin R, Frydman R (1997) Follow-up of a cohort of 422 children aged 6 to 13 years conceived by in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 67(2): 284-289

Ombelet W, Cadron I, Gerris J, De Sutter P, Bosmans E, Martens G, Ruysinck G, Defoort P, Molenberghs G, Gyselaers W (2005) Obstetric and perinatal outcome of 1655 ICSI and 3974 IVF singleton and 1102 ICSI and 2901 IVF twin births: a comparative analysis. *Reprod Biomed Online* (1): 76-85

Ombelet W, Peeraer K, De Sutter P, Gerris J, Bosmans E, Martens G, Ruysinck G, Defoort P, Molenberghs G, Gyselaers W (2005) Perinatal outcome of ICSI pregnancies compared with a matched group of natural conception pregnancies in Flanders (Belgium): a cohort study. *Reprod Biomed Online.*11(2): 244-53

Pandian Z, Bhattacharya S, Templeton A (2001) Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10 year review. *Hum Reprod.* 16: 2593-2597

Papaligoura Z, Panopoulou-Maratou O, Solman M, Arvaniti K, Sarafidou J (2004) Cognitive development of 12 month old Greek infants conceived after ICSI and the effects of the method on their parents. *Hum Reprod.*19(6): 1488-93

Patrizio P (1995) Intracytoplasmic sperm injection (ICSI): potential genetic concerns. *Hum Reprod.*10(10): 2520-2523

Peschka B, Leygraaf J, Van der Ven K, Montag M, Schartmann B, Schubert R, van der Ven H, Schwanitz G (1999) Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.*14(9): 2257-63

Petterson B, Nelson KB, Watson L, Stanley F (1993) Twins, triplets, and cerebral palsy in births in Western Australia in the 1980s. *BMJ*. 307(6914): 1239-43

Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Andersen AN (2003) Morbidity in a Danish national cohort of 472 IVF/ICSI twins, 1132 non-IVF/ICSI twins and 634 IVF/ICSI singletons: health-related and social implications for the children and their families. *Hum Reprod* 18(6): 1234-43

Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Greisen G, Rasmussen S, Andersen AN (2004) Neurological sequelae in twins born after assisted conception: controlled national cohort study. *BMJ*. 329(7461): 311

Place I, Englert Y (2003) A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 80(6): 1388-97

Ponjaert-Kristoffersen I, Tjus T, Nekkebroeck J, Squires J, Verté D, Heimann M, Bonduelle M, Palermo G, Wennerholm UB (2004) Collaborative study of Brussels, Göteborg and New York. Psychological follow-up study of 5-year-old ICSI children. *Hum Reprod*. 19(12): 2791-7

Reik W, Dean W, Walter J (2001) Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 293: 1089-1093

Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, von Düring V, Skjaerven R, Gunnell D, Vatten LJ (2008) Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation; a population-based cohort study. *Lancet* 372: 737-743

Saunders K, Spensley J, Munro J, Halasz G (1996) Growth and physical outcome of children conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics* 97(5): 688-92

Schieve LA, Meikle SF, Ferre C et al. (2002) Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproduction technology. *N Engl J Med* 346: 731-737

Scholtes MC, Behrend C, Dietzel-Dahmen J, van Hoogstraten DG, Marx K, Wohlers S, Verhoeven H, Zeilmaker GH (1998) Chromosomal aberrations in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection: influence on implantation and ongoing pregnancy rates. *Fertil Steril.*70(5): 933-7

Schröder, AK, Diedrich K, Ludwig M (2001) Fertilization and preimplantation development after intracytoplasmic sperm injection. *Reprod Biomed Online* 3: 247

Stauber M, Weyerstahl T (Herausgeber) *Gynäkologie und Geburtshilfe* (2005), Duale Reihe, Thieme-Verlag, Stuttgart, 2. Auflage

Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnström O, Köster M, Stjernqvist K (2002) Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet.* 9; 359(9305): 461-5

Sutcliffe AG, Ludwig M (2007) Outcome of assisted reproduction. *Lancet* 370(9584): 351-9

Sutcliffe AG, D'Souza SW, Cadman J, Richards B, McKinlay IA, Lieberman B (1995) Outcome in children from cryopreserved embryos. *Arch Dis Child.* 72(4): 290-3

Tanner JM (1962) *Growth at adolescence. With a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity.* Oxford: Blackwell scientific, 325 p (2nd ed. 9), Blackwell, Oxford Edingburgh

Tanner JM (1986) Use and abuse of growth standards. In: Falkner F. and Tanner J.M.: "human growth", 2nd ed., Volume 3, 95-109; Plenum Press, New York

van Balen F (1996) Child-rearing following in vitro fertilization. *J Child Psychol Psychiatry*; 37(6): 687-93

van Dommelen P, de Gunst M, van der Vaart A, van Buuren S, Boomsma D (2008) Growth references for height, weight and body mass index of twins aged 0-2.5 years. *Acta Paediatr.* 97(8): 1099-104

Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Bergh C, Aittomäki K, Hazekamp J, Nygren KG, Selbing A, Loft A (2009) Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod.* 24(9): 2158-72

Wennerholm UB, Albertsson-Wikland K, Bergh C, Hamberger L, Niklasson A, Nilsson L, Thiringer K, Wennergren M, Wikland M, Borres MP (1998) Postnatal growth and health in children born after cryopreservation as embryos. *Lancet* 351(9109): 1085-90

Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG et al. (2008) Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 300(24): 2886-97

Williams MA, Goldman MB, Mittendorf R, Monson RR (1991). Subfertility and the risk of low birth weight. *Fertil Steril* 56, 668-671

Wunder D (2005) Fehlbildungen nach assistierter Reproduktionsmedizin. *Der Gynäkologe* 38: 33-38

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Priv. Doz. Dr. med. Annika Ludwig, die mir mit Geduld, Erfahrung und kontinuierlicher Anleitung stets zur Seite stand. Die sehr engagierte und exzellente Betreuung sowie die immer offene Bereitschaft zu zeitnaher Diskussion meiner Fortschritte haben diese Arbeit überhaupt erst möglich gemacht.

Weiterhin danke ich sehr herzlich Herrn Prof. Dr. med. Alexander Katalinic für die hervorragende Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Frau Kerstin Polenz gebührt weiterer Dank für ihre technische Unterstützung sowie ihr Engagement.

Frau Priv. Doz. Dr. med. Annette Richter-Unruh war maßgeblich an der Interpretation der Daten und deren konstruktiver Diskussion beteiligt. Die fachliche Auswertung und Beratung einer pädiatrischen Endokrinologin war bei dieser Arbeit besonders wertvoll.

Ebenso danke ich Frau Prof. Dr. med. Ute Thyen und Kollegen für ihr Engagement bei der Untersuchung der Kinder.

Ich bedanke mich herzlich bei den teilnehmenden Familien für ihre Zeit und Kooperation.

Von ganzem Herzen danke ich meinen lieben Eltern und meinem Bruder für den stetigen Rückhalt und alles, was sie für mich getan haben, um mir diesen Lebensweg zu ermöglichen und zu erleichtern.

8. Lebenslauf



- Name:** Carolin F.W. Bülow
- Geburtsdatum:** 30. Juli 1981, geboren in Hamburg
- Eltern:** Waltraud Bülow, geb. Neuhaus, Apothekerin
Wolfgang Bülow, Diplom-Kaufmann
- Geschwister:** Wolfgang Bülow, geb. 1979
- Schulbildung:**
- | | |
|-----------|--|
| 1988-1992 | Besuch der Grundschule in Bendestorf |
| 1992-1994 | Besuch der Orientierungsstufe in Jesteburg |
| 1994-2001 | Besuch des Albert-Einstein-Gymnasiums in Buchholz i. d. N. sowie der Käthe-Kollwitz-Schule in Hannover |
| 2001 | Abitur |
- Studium:**
- | | |
|------------|--|
| WS 02/03 | Aufnahme des Studiums der Humanmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf |
| WS 04/05 | Ärztliche Vorprüfung |
| SS 09 | Ärztliche Prüfung |
| Seit 09/09 | ärztliche Tätigkeit an der Asklepios Klinik Nord, Abteilung für Gynäkologie |
- Publikationen:** Ludwig AK, Richter-Unruh A, Katalinic A, Bülow C, Thyen U, Sutcliffe SA, Diedrich K, Ludwig M (2009) Growth patterns in children born after ICSI in the first five years of life – results of one controlled and one uncontrolled prospective survey in Germany. Hormone research 72 (suppl 3)