Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
Universitätsklinikum Ulm
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Jörg M. Fegert

Kognitiver und körperlich-funktioneller Entwicklungsstand fünf- bis zehnjähriger Kinder aus assistierter Befruchtung

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Inge Mindermann
aus Achim
2013

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Lutz Goldbeck
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Harald Bode
Tag der Promotion: 05.06.2014

Für meinen Großvater

Inhaltsverzeichnis **I**

Abkürzungsverzeichnis III

1. Einleitung 1
    1.1. Epidemiologie der Reproduktionsmedizin 1
    1.2. Methoden der Fertilitätsbehandlung 1
    1.3. Forschungslage 3
        1.3.1. Soziodemographische Daten 3
        1.3.2. Pränatale Daten 4
        1.3.3. Perinatale Daten 4
        1.3.4. Körperliche Entwicklung 5
        1.3.5. Kognitive Entwicklung 8
    1.4. Ziele und Fragestellungen dieser Studie 10

2. Material und Methoden 12
    2.1. Probandenkollektiv 12
    2.2. Studiendesign 13
    2.3. Darstellung der Untersuchungsmethoden 14
        2.3.1. Anamnestische Datenerhebung 14
        2.3.2. Pädiatrische Basisuntersuchung 15
        2.3.3. Intelligenztestung (K-ABC) 16
    2.4. Darstellung der statistischen Analyseverfahren 21

3. Ergebnisse 22
    3.1. Soziodemographische Stichprobenbeschreibung 22
    3.2. Ergebnisse zur Fragestellung 1 26
    3.3. Ergebnisse zur Fragestellung 2 30
    3.4. Ergebnisse zur Fragestellung 3 34
    3.5. Ergebnisse zur Fragestellung 4 36

4. Diskussion 39
    4.1. Diskussion der 1. Fragestellung 39
    4.2. Diskussion der 2. Fragestellung 42

4.3. Diskussion der 3. Fragestellung 44
4.4. Diskussion der 4. Fragestellung 46
4.5. Stärken und Schwächen der Studie 49
4.6. Schlussfolgerungen 50

5. Zusammenfassung 52
6. Literaturverzeichnis 54
7. Danksagungen 66

Abkürzungsverzeichnis

AI	= Artificial (künstliche) Insemination
AID	= Adaptives Intelligenz Diagnostikum
ART	= Assisted reproduction technique
BAS-NV	= British Ability Scales II Naming Vocabulary Instrument
BTS	= Begabungstestsystem
DI	= Donor Insemination
DIR	= Deutsches IVF-Register
GIFT	= Gamete-Intrafallopian-Transfer (engl *intratubarer Gametentransfer*)
HAWIK-R	= Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Kinder revidiert
ICSI	= Intracytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	= In-vitro-Fertilisation
IQ	= Intelligenzquotient
K-ABC	= Kaufman Assessment-Battery for Children
LBW	= Low birth weight
Lj	= Lebensjahr
Lm	= Lebensmonat
MESA	= mikrochirurgische Nebenhodenspermaspiration (microsurgical epididymal sperm aspiration)
NC	= Naturally conceived (engl. *natürlich gezeugt*)
RAKITT	= Revised Amsterdam Child Intelligence Test
SGA	= Small for gestational age (engl. *klein bezogen auf das Reifealter*, die internationale Fachabkürzung für untergewichtige oder zu kleine Neugeborene)
SSW	= Schwangerschaftswoche
TESE	= Testikuläre Spermienextraktion (testicular sperm extraction)
VE	= Vaginale Extraktion
WPPSI-R	= Wechsler Prescool and Primary Scale of Intelligence-Revised

1. Einleitung

2010 wurde Robert Geoffrey Edwards mit dem Nobelpreis für Medizin für seine Arbeit im Bereich der In-vitro-Fertilisation ausgezeichnet. Durch seine Leistungen gelang 1978 mit Louise Brown die Geburt des ersten Kinds nach In-vitro-Fertilisation (Steptoe et al. 1978). Dies bereitete den Weg für weitere Verbesserungen und Erweiterungen der Methoden und hat die Reproduktionsmedizin entscheidend in ihrer Entwicklung beeinflusst. Seitdem werden immer mehr durch assistierte Reproduktionstechnik (ART) gezeugte Kinder geboren (Jain et al. 2007). Damit steigt auch das Interesse, den genauen Einfluss assistierter Reproduktionstechnik auf die Entwicklung der auf diese Weise gezeugten Kinder, insbesondere hinsichtlich ihrer kognitiven und körperlichen Entwicklung, zu prüfen und zu bewerten.

1.1. Epidemiologie der Reproduktionsmedizin

Im Jahr 2009 ließen sich ca. 46.700 Frauen in 121 deutschen Zentren aufgrund ihres unerfüllten Kinderwunsches reproduktionsmedizinisch behandeln. 49.602 Behandlungen mittels In-vitro-Fertilisation (IVF) oder Intracytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) führten zu 47.379 Fertilisationen. Daraus ergaben sich 45.623 Embryonentransfers, die zu 13.175 klinisch diagnostizierten Schwangerschaften führten. Es kam zu 2439 Aborten. 5.028 Kinder wurden geboren, davon 3.938 Einlinge, 2082 Zwillinge, 42 Drillinge und einmal Vierlinge (Bühler et al. 2010).

1.2. Methoden der Reproduktionsmedizin

Unterschieden werden non-invasive Maßnahmen wie Hormonstimulation von den invasiven Methoden IVF und ICSI. Im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit werden ausschließlich die Letzteren vorgestellt.

IVF

Unter IVF versteht man die extrakorporale Vereinigung von Spermium und Oozyte nach erfolgter hormoneller Stimulation der Follikelreifung und vaginaler

Follikelpunktion. Nach erfolgreicher Befruchtung und zwei- bis dreitägiger Kultur folgt der Embryonentransfer im 4-8-Zell-Stadium in den Uterus (G-BA 2008). Gemäß Embryonenschutzgesetz (1990) dürfen in der Bundesrepublik Deutschland nicht mehr als drei Embryonen transferiert werden, um mögliche Komplikationen einer Mehrlingsschwangerschaft zu reduzieren.

Indikationen zur IVF sind uneingeschränkt gegeben bei tubarer Insuffizienz, Tubenverschluss und männlichen Fertilitätsstörungen nach erfolgloser Insemination. Eingeschränkt indiziert ist IVF bei Endometriose sowie bei idiopathischer Infertilität. Eine idiopathische Infertilität wird als Indikation angesehen, wenn alle diagnostischen Maßnahmen durchgeführt und hormonelle Stimulation, intrauterine und/oder intratubare Insemination nicht erfolgreich waren (Diedrich et al. 2006).

ICSI

1988 erfolgte die erste Anwendung von ICSI als eine invasivere ART-Methode (Lanzendorf et al. 1988). Von Schwangerschaften durch ICSI wurde 1992 erstmals in Belgien berichtet (Palermo et al. 1992). Wie bei der IVF findet zunächst eine Stimulierung der Ovarien mit nachfolgender Follikelpunktion statt. Im Unterschied zur IVF wird bei der Intracytoplasmatischen Spermieninjektion ein einzelnes Spermium mittels einer Nadel direkt in das Zytoplasma einer Oozyte injiziert. Die dazu benötigten Spermien können aus dem Ejakulat, oder bei sehr schlechter Spermienqualität direkt aus dem Nebenhoden (MESA) oder dem Hoden (TESE) gewonnen werden. Die folgenden Arbeitsschritte entsprechen denen der IVF mit zwei- bis dreitägiger Kultur und Transfer in den Uterus (Diedrich et al. 2006, G-BA 2008). Indikationen zur Intracytoplasmatischen Spermieninjektion sind gegeben bei schweren männlichen Fertilitätsstörungen, die mit anderen Therapien nicht behandelbar sind, und bei fehlender Fertilisation bei konventioneller IVF (Diedrich et al. 2006; Bonduelle et al. 2004).

Verglichen mit dem IVF-Verfahren entfällt bei der ICSI der natürliche Selektionsprozess der vitalen Spermien um die Befruchtung der Oozyte. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass Spermien mit Vorschädigungen z.B. chromosomaler Art verwendet werden (G-BA 2008). Ein Zusammenhang zwischen Oligospermie, welche eine Indikation zur ICSI stellt, und einem erhöhten

Vorkommen genetischer Defekte wurde beschrieben (Feichtinger et al. 1995). Weitere Gefahren entstehen durch mechanische und chemische Manipulationen an Spermien und Oozyten (Wen et al. 2004). Bei der Pipettenmanipulation ist das Einbringen von Fremdmaterial in die Oozyte möglich (G-BA 2008).

D·I·R

Indikationsverteilung IVF und ICSI 2009

IVF

Frau Indikation / Mann Indikation	Normal	%	eingeschr. Spermiogr.	%	Sonstige**	%	Summe	%
Normal	1.079	10,92	803	8,13	355	3,59	2.237	22,64
Tubenpathologie	1.922	19,45	791	8,00	408	4,13	3.121	31,58
Endometriose	532	5,38	289	2,92	120	1,21	941	9,52
Hyperandrog./PCO	225	2,28	151	1,53	57	0,58	433	4,38
pathologischer Zyklus	334	3,38	248	2,51	82	0,83	664	6,72
psychogene Faktoren	4	0,04	4	0,04	8	0,08	16	0,16
Sonstige*	560	5,67	704	7,12	675	6,83	1.939	19,62
Keine Angaben	9	0,09	8	0,08	514	5,20	531	5,37
Summe	4.665	47,21	2.998	30,34	2.219	22,45	9.882	100,00

ICSI

Frau Indikation / Mann Indikation	Normal	%	eingeschr. Spermiogr.	%	Azoo-spermie	%	Sonstige**	%	Summe	%
Normal	843	2,69	10.946	34,98	702	2,24	1.171	3,74	13.662	43,66
Tubenpathologie	595	1,90	2.032	6,49	21	0,07	274	0,88	2.922	9,34
Endometriose	237	0,76	1.355	4,33	52	0,17	162	0,52	1.806	5,77
Hyperandrog./PCO	122	0,39	1.159	3,70	48	0,15	126	0,40	1.455	4,65
pathologischer Zyklus	148	0,47	1.758	5,62	83	0,27	161	0,51	2.150	6,87
psychogene Faktoren	2	0,01	20	0,06	0	0,00	8	0,03	30	0,10
Sonstige*	373	1,19	4.980	15,92	171	0,55	1.498	4,79	7.022	22,44
Keine Angaben	14	0,04	112	0,36	10	0,03	2.106	6,73	2.242	7,17
Summe	2.334	7,46	22.362	71,47	1.087	3,47	5.506	17,60	31.289	100,00

*) Hier sind auch die Indikationen "Spermien-Antikörper" und "Path. Zervixfaktor" eingeschlossen
**) Hier ist auch die Indikation "Path. Funktionstest" eingeschlossen

Es wurden nur prospektiv erfasste Daten verwendet.

Abbildung 1: Indikationsverteilung In-vitro-Fertilisation (IVF) und Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) nach dem Deutschen IVF-Register 2009 (Bühler et al. 2010)

1.3. Forschungslage

1.3.1. Soziodemografische Daten

Vergleichend mit der Normalbevölkerung weisen Paare, welche eine assistierte Fertilisation in Anspruch nehmen, einige besondere Merkmale auf. So sind Eltern von ICSI- und IVF-Kindern signifikant älter als Eltern natürlich gezeugter Kinder, dies wurde von einer Vielzahl an Studien bestätigt (Carson et al. 2010; Bonduelle et al. 2005, Hansen et al. 2002; Klemetti et al. 2002).

Carson et al. (2010) zufolge wiesen Mütter von ART-Kindern einen höheren sozioökonomischen Status und ein höheres Einkommen als Mütter von natürlich gezeugten Kindern (NC-Kinder) auf. Diese Beobachtung machten ebenso, jedoch ohne statistische Signifikanz, Bonduelle et al. (2004).
Mit Blick auf das Bildungsniveau der Mütter kamen Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während Bonduelle et al. (2004) und Belva et al. (2007) keine Unterschiede zwischen dem Bildungsstand von Eltern von ART-Kindern und natürlich-konzipierten (naturally conceived= NC) Kindern fanden, wiesen Mütter von ART-Kindern in der Studie von Carson et al. (2010) signifikant mehr Hochschulabschlüsse vor.
Während der Schwangerschaft nach assistierter Befruchtung wurde ein geringerer Alkohol- und Zigarettenkonsum angegeben als nach spontaner Empfängnis (Bonduelle et al. 2004; Carson et al. 2010).

1.3.2. Pränatale Daten

Mütter von ART-Kindern zeigten in einigen Studien signifikant mehr Schwangerschaftskomplikationen, wie vorzeitige Plazentalösung, Plazenta previa, Gestationsdiabetes und Präeklampsie (Bonduelle et al. 2004). Belva et al. (2007) konnten dies im Vergleich von ICSI-gezeugten mit natürlich konzipierten Kindern nicht belegen. Die Geburt von ART-Kindern wurde häufiger per Sectio caesarea durchgeführt, dabei lag der Anteil geplanter Kaiserschnitte deutlich höher als bei natürlich gezeugten Kindern (Bonduelle et al. 2004; Loft et al. 1999).

1.3.3. Perinatale Daten

Übereinstimmend zeigten viele Studien, dass ART-Kinder ein signifikant geringeres Gestationsalter gegenüber NC-Kindern aufwiesen (de Geyter et al. 2006). Es ist evident, dass die assistierte Reproduktionstechnik zu mehr Mehrlingsschwangerschaften und den damit verbunden Konsequenzen für die perinatale Morbidität führt (Bonduelle et al. 2002). Jedoch traf eine erhöhte Morbidität, oft bedingt durch eine vermehrte Frühgeburtlichkeit, auch auf Einlingsgeburten nach IVF und ICSI zu (Bonduelle et al. 2002, 2005). Dabei unterschieden sich IVF- und ICSI-Kinder nur unwesentlich hinsichtlich des Gestationsalters. In einer Studie von Bonduelle et al. (2005) betrug das Gestationsalter der IVF-Kinder 39,3 versus 39,2 Wochen bei den ICSI-Kindern.

NC-Kinder wurden nach 39,7 SSW geboren. Das Geburtsgewicht lag in dieser Studie sowohl bei ICSI- als auch bei IVF-Kindern bei 3,3 kg, während NC-Kinder mit 3,4 kg nicht signifikant mehr wogen.

Eine Vielzahl von Studien beschrieb eine hohe Anzahl von Low-birth-weight-Kindern (LBW) unter den künstlich gezeugten Kindern. Dies sind Kinder mit einem Geburtsgewicht unter 2500g. Signifikant mehr ICSI-gezeugte Kinder wurden als LBW geboren im Vergleich zu natürlich konzipierten Kindern (Knoester et al. 2008). Dies verhielt sich auch in Studien so, in denen ausschließlich reifgeborene Kinder ab der 37. Schwangerschaftswoche untersucht werden (Schieve et al. 2002). In der hier erwähnten Studie war das Risiko für geringes Geburtsgewicht bei Kindern aus assistierter Fertilisation um das 2,6-fache erhöht. Hansen et al. zeigten 2002 ebenfalls eine signifikant gehäufte Frühgeburtlichkeit von IVF-gezeugten Kindern gegenüber natürlich konzipierten Kindern. Zudem wurde in einigen Studien über eine daraus resultierende erhöhte neonatale Morbidität und mehr Hospitalisationen berichtet (Koivurova et al. 2002; Schieve et al. 2004; Klemetti et al. 2006). Dagegen konnten Belva et al. (2007) keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gestationsalters von ICSI vs. spontaner Konzeption feststellen.

1.3.4. Körperliche Entwicklung

Wachstum

Trotz des geringeren Geburtsgewichts zeigten einige Studien, dass ICSI-gezeugte Kinder nach der Geburt ein normales Größenwachstum aufwiesen und sie teils größer wurden als natürlich gezeugte Kinder (Bonduelle et al. 2004). 2005 konnten Bonduelle et al. keine Differenzen bezüglich Körperhöhe, Körpergewicht und Kopfumfang zwischen IVF-, ICSI- und natürlich konzipierten Kindern im Alter von fünf Jahren nachweisen. In einer Untersuchung von achtjährigen ICSI-gezeugten Kindern (Belva et al. 2007) konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Körperlänge, Körpergewicht und Kopfumfang im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden. Koivurova et al. (2003) erhoben einen körperlichen Untersuchungsbefund dreijähriger Kinder, welche nach IVF oder spontan gezeugt waren. Es wurde ein Defizit der IVF-Kinder hinsichtlich Körperlängenwachstum und Gewicht dokumentiert.

Körperliche Gesundheit

Einige Studien beschäftigten sich mit der somatischen Entwicklung der ART-Kinder. Es wurden Befunde zu schweren kongenitalen Fehlbildungen und zum aktuellen Gesundheitszustand erhoben.

2004 wurde bei 27 der 2488 (1,08%) in Deutschland nach IVF geborenen Kindern eine nicht näher klassifizierte Fehlbildung diagnostiziert. Dies war ebenso bei 58 von 5573 (1,04%) Kindern, die nach ICSI geboren wurden der Fall (DIR 2007). Hansen et al. zeigten 2002 in einer Studie mit großen Fallzahlen eine insgesamt höhere Prävalenz schwerer Fehlbildungen bei ART-Kindern, hier insbesondere muskuloskelettale und chromosomale Defekte. IVF gezeugte Kinder fielen im Vergleich zur natürlich konzipierten Kontrollgruppe mit signifikant mehr kardiovaskulären und urogenitalen Fehlbildungen auf. Bei der Analyse der Daten der National Birth Defects Prevention Study, einer populationsbasierten Multi-center-Fallkontrollstudie, wiesen ART-Kinder signifikant mehr kongenitale Herz-fehler, hier vor allem Septumdefekte, Lippen- und Lippengaumenspalten, Ösophagusatresien und anogenitale Fehlbildungen auf (Reefhuis et al. 2009). Bonduelle et al. untersuchten 2004 im Rahmen einer multizentrischen Follow-up-Studie 300 ICSI-gezeugte Kinder im Alter von fünf Jahren. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche aus gesunden Kindern gleichen Alters bestand, wiesen ICSI-gezeugte Kinder keine erhöhten Zahlen an chronischen Erkrankungen und Allergien auf. 13,6% der ICSI-gezeugten Kinder versus 6,0% der Kontrollgruppe benötigten besondere Förderung durch Physiotherapie, Logopädie oder Psychotherapie. In der ICSI-Gruppe fanden sich mit 6,3% der Kinder signifikant mehr schwere Fehlbildungen wie z.B. vesiko-uretraler Reflux, Maldescensus testis oder Ehlers-Danlos-Syndrom als bei der Kontrollgruppe (3%).

Eine große europäische Multicenterstudie (Bonduelle et al. 2005) hat die physische Gesundheit fünfjähriger ART-Kinder in Form einer kontrollierten Kohortenstudie untersucht. Die Anzahl der teilnehmenden Kinder war mit 540 ICSI-, 437 IVF- und 538 NC-Kindern hoch. Ausgeschlossen waren Zwillingskinder und Kinder, die vor der 32. SSW geboren wurden. Bis zum Alter von fünf Jahren ergab sich eine größere Morbidität und höhere Zahlen an Krankenhausaufenthalten der IVF- und ICSI-Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die somatische Untersuchung zeigte wenige Probleme. Schwerere Fehlbildungen des Urogenitaltraktes wiesen 3,9% der ICSI-Gruppe auf

(IVF 2,1%, Kontrollgruppe 0,6%), was zu höheren Raten an chirurgischen Interventionen führte.

Eine Studie von Belva et al. untersuchte 2007 achtjährige Kinder, welche durch ICSI gezeugt wurden. Es wurden keine signifikant höheren Fallzahlen an chronischen Erkrankungen und allgemeiner Morbidität der ICSI-gezeugten Kinder im Vergleich zur natürlich konzipierten Kontrollgruppe gezeigt. Die Rate an Operationen der ICSI-gezeugten Kinder am Urogenitaltrakt war höher, erreichte aber keine statistisch signifikante Größe. In der klinisch-neurologischen Untersuchung zeigten sich wenig relevante Probleme der ICSI-Gruppe; es konnte mit Blick auf Balance und Koordination gezeigt werden, dass der Einbeinstand und die Diadochokinese signifikant erfolgreicher von der Kontrollgruppe durchgeführt wurde, wohingegen der Finger-Finger-Versuch von der ICSI-Gruppe signifikant besser durchgeführt wurde. Auch in dieser Studie konnten signifikant mehr große Fehlbildungen bei der ICSI-Gruppe nachgewiesen werden (klassifiziert nach dem Western Australian System), z.B. Inguinalhernien.

Daneben fanden weitere Studien insgesamt mehr kongenitale Malformationen unter den ART-Kindern, insbesondere bei ICSI-gezeugten Kindern (Ludwig et al. 2004; Zhu et al. 2006; El-Chaar et al. 2009). Der Umstand, dass diese Methode hauptsächlich bei männlicher Infertilität angewandt wird, wurde als ursächlich für die vermehrten kongenitalen Malformationen ICSI-gezeugter Kinder genannt.

Eine doppelt so hohe Rate an Atemwegsinfekten und Durchfallereignissen zeigten die IVF-Kinder in der Studie von Koivurova et al. (2003) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Insgesamt mehr Krankenhausaufenthalte bei ART-Kindern fanden sich in verschiedenen Studien (Klemetti et al. 2006; Hansen et al. 2008). De Schepper et al. untersuchten 2009 88 präpubertäre ICSI-gezeugte Jungen und fand eine normale Entwicklung der Hoden, deren Väter eine eingeschränkte Spermatogenese als Grund für die ICSI-Behandlung aufwiesen.

Källén et al. untersuchten 2010 das Krebsrisiko von IVF-Kindern und fanden ein moderat erhöhtes Risiko, was laut Studie am ehesten auf konfundierende Faktoren, wie perinatale Asphyxie, als auf die Methode an sich zurückzuführen war.

Strömberg et al (2002), Hvidtjørn et al. (2006) und Davies et al. (2012) fanden in ihren Studien mehr Cerebralparesen unter künstlich gezeugten Kindern im

Vergleich zu natürlich konzipierten Kindern. Bei Strömberg et al. verminderte sich der statistisch relevante Unterschied jedoch nach Adjustierung von Faktoren wie Früh- und Mehrlingsgeburten. Hvidtjørn et al. hatten in ihrer Studie Frühgeburten nicht ausgeschlossen. In einer Studie von Davies et al. (2012) wurden anhand des South Australian Birth Defects Register die Fehlbildungsrate von IVF- und ICSI-gezeugten Kindern ausgewertet. Auch nach Adjustierung des mütterlichen Alters und anderer Faktoren blieb die Zahl an spastischen Lähmungen und weiteren kongenitalen Malformationen unter den ICSI-Kindern signifikant erhöht. Jene der IVF-Kinder war nach Adjustierung nicht mehr signifikant. Eine Vielzahl weiterer Studien fand jedoch kein erhöhtes Risiko für neuropathologische Fehlbildungen bei künstlich gezeugten Kindern (Place und Englert 2003, Belva et al. 2007).

Ein vermehrtes Auftreten des Beckwith-Wiedemann-Syndroms, eines Imprintingdefekts, bei ART-Kindern konnten Maher et al. 2003 feststellen. Unterschiede zwischen der IVF- und ICSI-Methode waren dabei nicht zu erkennen. Auch Cox et al. (2002) und Gicquel et al. (2003) fanden erhöhte Imprintingdefekt-Raten unter ART-Kindern. Bonduelle et al. (2005) und Katalinic et al. (2004) fanden erhöhte Raten an Chromosomenanomalien bei ART-Kindern, welche zum Teil Spontanmutationen oder vom Vater vererbte Anomalien waren. Das höhere Lebensalter der Eltern bei Zeugung des ART-Kindes wurde als starke Einflussgröße genannt. Zur Bewertung des Risikos ist festzuhalten, dass nicht jede der beschriebenen Chromosomenanomalien die Lebensqualität des Kindes entscheidend beeinflusst. Anhand des dänischen IVF-Registers konnten Lidegaard et al. (2005) keine gehäuften Imprinting-Defekte bei IVF-gezeugten Kindern feststellen, ebenso Bowdin et al. (2007).

1.3.5. Kognitive Entwicklung

Wenige Studien haben sich mit der funktionellen Entwicklung von ART-Kindern beschäftigt. Zur Beurteilung der kognitiv-funktionellen Entwicklung wurde in einigen Studien die Bayley Scales of Infant Development verwendet. Damit werden sowohl kognitive als auch motorische Fähigkeiten von Kindern im Alter von 0 bis 42 Monaten überprüft. Mit diesem Testverfahren konnten Papaligoura et al. 2004 bei der kognitiven Entwicklung zwölf Monate alter IVF-, ICSI- und NC-Kleinkinder keine Unterschiede konstatieren. Agarwal et al. konnten 2005 in einer Studie mit 13 Monate alten Kleinkindern mittels Bayley Skala und Vineland

Adaptive Behaviour Scale (VABS) ebenso ein normales neurologisches und funktionelles Outcome bei ICSI-Kindern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zeigen. Sutcliffe et al. zeigten 2001 in einer Fall-Kontroll-Studie mit 17 Monate alten ICSI-gezeugten Kindern eine normale neurologische Entwicklung dieser Kinder. Als Testverfahren wurden die Griffith-Skalen verwendet, welche sowohl die grob- und feinmotorische als auch die verbale und soziale Leistungsfähigkeit prüft.

Carson et al. (2010) haben die kognitive Entwicklung von ART-Kindern im Rahmen der Millennium Cohort Study untersucht, in welcher eine randomisierte Gruppe aller in Großbritannien in einem Zeitraum von zwei Jahren geborenen Kinder erfasst wurde. Von 18.553 Familien wurden sozioökonomische und Gesundheitsinformationen sowie Daten zu den Schwangerschaften erhoben. Nach drei Jahren wurde eine Follow-up-Studie durchgeführt, in der die kognitive Entwicklung der Kinder anhand der BAS-NV getestet wurde, insbesondere die sprachliche Ausdrucksfähigkeit. Es zeigte sich, dass ART-Kinder signifikant bessere Resultate erzielten als die Vergleichsgruppen, welche aus natürlich konzipierten Kindern bestanden. Allerdings wurde dieser Vorsprung nach Berücksichtigung des mütterlichen Bildungsstandes und weiterer konfundierender Faktoren, wie Tabakkonsum während der Schwangerschaft, deutlich geringer.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Leslie et al. (2003). Sie untersuchten die kognitive Entwicklung fünfjähriger Kinder nach IVF und ICSI mittels Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence (WPPSI-R) und fanden kein Risiko für verzögerte kognitive Entwicklung der ART-Kinder im Vergleich mit natürlich gezeugten Kindern. Jedoch fand sich ein Zusammenhang mit dem mütterlichen Bildungsstand. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt die Multicenter-Studie von Ponjaert-Kristoffersen et. al. 2005. Auch sie untersuchten fünfjährige Kinder mit den Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence (WPPSI-R) und den McCarthy Scales of Children`s Abilities (MSCA) Motor Skala. Die Entwicklung von IVF- und ICSI-gezeugten Kindern im Vergleich zu natürlich-gezeugten Kindern wies in beiden Testverfahren keine Differenzen auf.

Höhere IQ-Werte für Kinder aus assistierter Befruchtung im Vergleich mit der brasilianischen Bevölkerung im Alter von sechs bis zwölf Jahren fanden Franco Junior et al. 2004. Dabei wurden Kinder, gezeugt nach IVF, ICSI, Insemination und Oozytenimplantation, mittels Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-

III, adaptiert an brasilianische Kinder) getestet. Leunes et al. verglichen 2006 die kognitive und die motorische Entwicklung acht Jahre alter ICSI-Kinder mit natürlich gezeugten Kindern. Sie konnten zeigen, dass die ICSI-Kinder, gemessen mit der Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R), signifikant bessere Leistungen im kognitiven Bereich (Handlungs- und Verbalskala) erzielten als die Vergleichsgruppe. Bei der motorischen Entwicklung, hier fand das Movement ABC Verwendung, gab es hingegen keine Unterschiede zu verzeichnen. Zwei Jahre später wurden im Rahmen einer follow-up-Studie (Leunes et al. 2008) derselben Gruppe die gleichen Kinder erneut untersucht. Hier war kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der kognitiven Entwicklung mehr festzustellen.

1.4. Ziele und Fragestellungen der Studie

Diese Arbeit ist Teil eines Forschungsprojekts mit dem Ziel, die kognitive und funktionelle sowie die psychosoziale Entwicklung von Kindern aus assistierter Reproduktion zu untersuchen. Es sollen fünf- und zehnjährige Kinder rekrutiert werden, die nach einer IVF- oder ICSI-Behandlung geboren wurden. Von besonderem Interesse soll die getrennte Analyse der Resultate von ICSI- und IVF-Kindern sein, was in vielen bisher vorliegenden Studien in dieser Form nicht erfolgte. Dies ist hinsichtlich steigender Raten an ICSI-Fertilisationen von nachhaltiger Bedeutung. Mithilfe standardisierter Fragebögen und einer Intelligenztestung soll ein umfassendes Bild des Entwicklungsstandes von fünf- und zehnjährigen Kindern aus assistierter Reproduktion entstehen, da insbesondere zur Entwicklung von Kindern im Schulkindalter die Datenlage noch unzureichend ist.

Hinsichtlich der körperlichen Entwicklung der Kinder ist einerseits der Einfluss der Reproduktionsmethode auf Geburtszeitpunkt (SSW), Geburtsgewicht und –größe Gegenstand der Untersuchung. Zum Anderen soll die Gegenüberstellung zur weiteren Entwicklung der Kinder vollzogen werden. Die Meilensteine der Entwicklung sowie der aktuelle Gesundheitszustand inklusive aktuellem Körpergewicht und –größe sollen mögliche Unterschiede in der Entwicklung von ICSI- und IVF-gezeugten Kindern verdeutlichen.

Eine zentrale Fragestellung der Studie ist die Untersuchung der intellektuellen Fähigkeiten der Kinder im Kontext der jeweiligen Reproduktionstechnik ICSI oder

IVF. Es werden gut geförderte Kinder mit einer durchschnittlichen Intelligenz erwartet, da die Eltern den Kindern ein hohes Maß an Aufmerksamkeit widmen, wie einige Studien bereits postuliert haben (LaSala et al. 2004).

Fragestellungen

1. Kommen bei ICSI-gezeugten Kindern mehr perinatale Probleme als bei IVF-gezeugten Kinder vor?

2. Ist die Morbidität der ICSI-gezeugten Kinder höher als die der IVF-gezeugten Kinder?

3. Gibt es eine verzögerte körperliche Entwicklung bei den ICSI-Kindern hinsichtlich des Erreichens der Meilensteine der Entwicklung und der Körpermaße im Vergleich mit den IVF-gezeugten Kindern?

4. Wirkt sich die Zeugung durch ICSI anders als die Zeugung durch IVF auf die kognitive Entwicklung aus?

2. Material und Methoden

2.1. Probandenkollektiv

Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden ausschließlich Einlinge, die ab der 35. Schwangerschaftswoche geboren wurden. Dies sollte konfundierende perinatale Komplikationen, die bei Mehrlingen sowie Frühgeborenen deutlich häufiger auftreten und die die weitere Entwicklung eines Kindes maßgeblich beeinflussen können, begrenzen.

Es wurden zwei Altersgruppen in die Studie einbezogen. Die erste Gruppe formten fünfjährige Vorschulkinder, die zweite Gruppe wurde aus zehnjährigen Kindern gebildet, die sich im Übergang zwischen Grund- und weiterführender Schule befanden. Diese Altersgruppen wurden gewählt, weil es sich jeweils um wichtige Meilensteine der Entwicklung handelt.

Rekrutierung der Probanden

Die Probanden wurden anhand des Patientinnenkollektivs des IVF-Zentrums Ulm und der Universitätsfrauenklink Ulm rekrutiert, wo die zum Wunschkind führende Fertilitätstherapie durchgeführt wurde.

Den Einschlusskriterien entsprachen 321 Kinder, von denen 303 durch Behandlung im IVF-Zentrum Ulm und 18 durch Behandlung in der Universitätsfrauenklinik Ulm geboren wurden. Auf die Einladung zur Teilnahme an der Studie reagierten 75 Familien mit Interesse, von denen 69 Kinder an der Studie teilnahmen. Dies entspricht einer Response-Rate von 21,7%. Bei Nicht-interesse war eine begründete Absage durch die Eltern erwünscht, der jedoch nur zum Teil entgegengekommen wurde. Häufigste Gründe für die Nichtteilnahme an der Studie waren mangelnde Zeit, wobei die Freizeitgestaltung der Kinder teilweise detailliert geschildert wurde, daneben war für einige Familien die Anreise zum Studienzentrum zu weit. Einige Familien sind in der Zeit nach der Fertilitätsbehandlung in eine größere Entfernung verzogen. Andere bekundeten kein Interesse an der Studie, wollten sich mit diesem Lebensabschnitt nicht mehr befassen, der auch nach Jahren negativ oder mit Scham vor der Umwelt belastet ist, oder sahen keine Notwendigkeit in einer Untersuchung ihres, nach ihrer

Aussage, normalen Kindes. Die meisten Familien reagierten in keiner Weise auf die Einladung. Auf Grund des Datenschutzes ist es nicht möglich, die nicht-teilnehmenden Familien näher zu beschreiben und um Gründe für die ablehnende Haltung zu finden.

2.2. Studiendesign

Zur Überprüfung der aufgeworfenen Fragestellungen wurden in der vorliegenden Untersuchung folgende Dimensionen erfasst:

1. Körperliche Entwicklung des Kindes
    - psychomotorische Entwicklungsmeilensteine
    - Medizinische Anamnese
    - körperliche Untersuchung
2. Kognitive Entwicklung des Kindes
    - Intelligenztestung mit der Kaufman Assessment-Battery for Children (K-ABC)
3. Dokumentation der Fertilitätsbehandlung
    - Anamnese durch die Eltern

Im Rahmen des Forschungsprojekts wurden weiterhin umfassende Daten zur psychosozialen Entwicklung der Kinder, unter Zuhilfenahme von Elternauskünften, der Selbstbeurteilung der Kinder anhand von Fragebögen und einem strukturierten klinischen Interview erhoben.

Die Untersuchungen wurden zwischen dem 28.02.2007 und dem 29.08.2007 in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie des Universitätsklinikums Ulm durchgeführt.

2.3. Darstellung der Untersuchungsmethoden

2.3.1. Anamnestische Datenerhebung

Allgemeine Daten zum Kind

Es wurde das Alter des Kindes zum Untersuchungszeitpunkt und das Geschlecht erfasst.

Medizinische Anamnese

Zur Geburtsanamnese erfolgte die Dokumentation der SSW und des Entbindungsmodus.

Dem Mutterpass entnommen wurden Daten zum kindlichen Geburtsgewicht, Geburtsgröße, Kopfumfang, Nabelschnur-pH und sonstigen peri- oder postnatalen Auffälligkeiten.

Die medizinische Anamnese umfasst Daten zu Vorerkrankungen, stationären Krankenhausaufenthalten, Operationen, Impfstatus, Medikamenten, Allergien, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, chronischen Beschwerden, Seh- oder Hörschwierigkeiten und einer Anamnese zu familiär gehäuften Erkrankungen.

Anamnestische Daten der Eltern und Geschwister

In die Erhebung wurden das Alter der Eltern und deren Beruf aufgenommen. Aus den Berufen der Eltern wurden eine Bestimmung des sozioökonomischen Status (SÖS) nach Kleining und Moore erschlossen und später in zwei Schichten dichotomisiert, dabei wurden untere Unterschicht (1), obere Unterschicht (2) und untere Mittelschicht (3) als eine, sowie mittlere Mittelschicht (4), die obere Mittelschicht (5) und die Oberschicht (6) zu einer zweiten Schicht zusammengefasst.

Es wurden die Gründe, die zu der Fertilitätsbehandlung führten, erfragt. Daneben wurde die Behandlungsmethode dokumentiert, ebenso wie die Anzahl der Befruchtungsversuche bis eine Schwangerschaft eingetreten war. Die Möglichkeit, dass der Embryo oder das Sperma vor der Implantation eingefroren wurden, floss in die Erhebung ein. Etwaige Verlaufskomplikationen der Schwangerschaft wurden erfasst.

Von den Geschwisterkindern wurden Anzahl und Geburtsjahr erhoben, um einen Überblick über die äußere Familienstruktur zu erhalten.

Psychomotorische Entwicklungsmeilensteine

Zur Erfassung der motorischen, sprachlichen und psychosozialen Entwicklung im frühen Kindesalter erfolgte retrospektiv eine Erhebung der Meilensteine der Entwicklung. Es wurde ein grobes Screening durchgeführt, um etwaige Entwicklungsverzögerungen zu entdecken. Dabei wurde erfasst, ob sich die folgenden Entwicklungsschritte bei den Kindern normgerecht vollzogen:

- Alter beim freien Laufen (vor / nach dem 18. Monat)
- Alter beim Sprechen (4 Wörter außer „Mama, Papa“ nach dem 18. Monat / nach dem 36. Monat)
- Alter der Sauberkeitsgewöhnung (mit 36 Monaten sauber / nicht sauber)

2.3.2. Pädiatrische Basisuntersuchung

In Anlehnung an die in der Kinder- und Jugendpsychiatrie standardmäßig angewendete Basisdokumentation für Kinder und Jugendliche (Frankfurter Dokumentationssystem, Englert und Poustka 1998) wurde eine somatische Untersuchung durchgeführt.

Dabei wurden die aktuelle Körpergröße und das Gewicht erfasst.

Es erfolgte eine somatische Untersuchung:

- Inspektion der Haut
- Auskultation der Lunge und des Herzens
- Inspektion der HNO-Organe
- grobe Visusbestimmung
- neurologischer Status:
  1. Muskeleigenreflexe: Bizepssehnenreflex, Patellarsehnenreflex, Achillessehnenreflex
  2. Muskelkraft der oberen und unteren Extremität
  3. Sensibilität
  4. Hirnnervenstatus
  5. Pyramidenbahnzeichen: Babinski-Reflex, Clonus
- Abdomen: Inspektion, Auskultation, Palpation
- Palpation der zervikalen und inguinalen Lymphknoten

- orthopädisch: Beurteilung der Wirbelsäule und der Körperhaltung
- Grobmotorik:
  1. Sicherer Stand
  2. Einbeinstand: 15 Sek. auf einem Bein stehen
  3. Zehengang: 3 m auf den Zehen auf einer Linie laufen
  4. Fersengang: 3 m auf den Fersen auf einer Linie laufen
  5. Seiltänzergang: 3 m auf einer Linie balancieren
- Feinmotorik:
  1. Finger-Nase-Versuch: Berühren der Nase mit dem Zeigefinger bei geschlossenen Augen
  2. Finger-Finger-Versuch: Tippen der Finger rasch nacheinander an den gleichseitigen Daumen
  3. Knie-Hacken-Versuch: Abfahren des Unterschenkels vom Knie abwärts mit der gegenseitigen Ferse
  4. Diadochokinese: rascher Wechsel von Pronation und Supination des Unterarms

Alle erhobenen Befunde wurden als pathologischer oder nicht-pathologischer Befund unterteilt und dokumentiert.

2.3.3. Intelligenztestung (K-ABC)

Als neuropsychologisches Prüfverfahren kam die Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) (Kaufman u. Kaufman 1983) in der deutschen Fassung von Melchers und Preuß (1991) zum Einsatz. Die K-ABC dient zur Messung von Intelligenz und erworbenen Fähigkeiten und ist ein individuell durchzuführendes Messverfahren, welches für den Altersbereich von 2,6 bis 12,5 Jahren normiert ist. Die gemessene Intelligenz ist definiert als die Art und Weise, in der ein Individuum Probleme löst und Informationen verarbeitet und wird als Gewandtheit der Informationsverarbeitung bezeichnet. Im Gegensatz dazu erfolgt Faktenwissen durch Lernen. Die Dauer des Tests wird mit 40-90 Minuten angegeben.

Der Test umfasst vier Globalskalen: Einzelheitliches Denken, Ganzheitliches Denken (beide zusammen bilden die Skala der Intellektuellen Fähigkeiten), die Fertigkeitenskala und die Sprachfreie Skala. Der Mittelwert der einzelnen Globalskalen beträgt 100 mit einer Standardabweichung von 15.

Beschreibung der einzelnen Skalen (mit Angabe des Altersbereichs):

- Einzelheitliches Denken:	Handbewegungen wiederholen	2,6- 12,5 J.
	Zahlen nachsprechen	2,6- 12,5 J.
	Wortreihe (enthält auch Farbinterferenzaufgaben)	4,0- 12,5 J.
- Ganzheitliches Denken:	Zauberfenster	2,6- 4,11 J.
	Wiedererkennen von Gesichtern	2,6- 4,11 J.
	Gestaltschließen	2,6- 12,5 J.
	Dreiecke	4,0- 12,5 J.
	Bildhaftes Ergänzen	5,0- 12,5 J.
	Räumliches Gedächtnis	5,0- 12,5 J.
	Fotoserie	6,0- 12,5 J.
- Fertigkeiten:	Wortschatz	2,6- 4,11 J.
	Gesichter und Orte	2,6- 12,5 J.
	Rechnen	3,0- 12,5 J.
	Rätsel	3,0- 12,5 J.
- Fakultativ:	Lesen und Buchstabieren	7,0- 12,5 J.
	Lesen und Verstehen	7,0- 12,5 J.

Bewertung des Tests als Messverfahren

Die K-ABC steht für eine leichte Durchführbarkeit sowie eine einfache und objektive Auswertung.

Als Forschungsinstrument erfolgt der Einsatz der K-ABC aufgrund der faktorenanalytischen Bestätigung der Konstruktvalidität der Skalen Einzelheitliches und Ganzheitliches Denken, welche den Wert des Verfahrens für neuropsychologische und kognitionspsychologische Forschung auf Basis dieser Dichotomie erhöht. Dazu überzeugt die gute Reliabilität und Validität (vgl. Melchers u. Preuß 1991).

Der Test misst nicht das angeborene Potential eines Menschen, da Intelligenz die Beziehung zwischen Umwelt und Erbe darstellt (Melchers u. Preuß 1991).

Als Kritikpunkte sind aufzuführen, dass der Test zeitlich begrenzt ist und lediglich eine Momentaufnahme darstellt, sodass das Resultat von der Tagesform und der Motivation des Prüflings abhängt. Zudem gibt es Grenzen der Fähigkeiten des Tests. So ist er kein neurologischer Test und prüft die Fähigkeiten der

zeichnerischen Koordination, verbales Ausdrucksvermögen und Kreativität nicht ab. Negativ zu sehen ist die Ungleichgewichtung der einzelnen Subskalen, so umfasst die Skala des Ganzheitlichen Denkens sieben Untertests, die Skala des Einzelheitlichen Denkens nur drei.

Beschreibung der Subskalen

Skala Einzelheitliches Denken (SED)

Jede Aufgabe dieser Skala stellt ein Problem dar, das durch folgerichtiges oder serielles Denken gelöst werden muss. Jeder Aspekt steht in direkter oder sachlicher Beziehung zum Vorhergehenden.

Wenn das Kind in diesem Bereich eingeschränkt ist, ergeben sich unter anderem Probleme wie: komplexe wissenschaftliche oder arithmetische Probleme nicht zergliedern zu können, mangelndes Verständnis von Spielregeln, Unvermögen, mündliche Anweisungen von Eltern oder Lehrern zu befolgen sowie Probleme in der Grammatik.

Skala Ganzheitliches Denken (SGD)

Die vom Kind zu lösenden Probleme sind räumlich-gestalthaft und verlangen Analogieschlüsse oder Organisation der Reize.

Jedoch sind die aufgeführten Skalen Ganzheitliches und Einzelheitliches Denken nicht scharf voneinander trennbar, die Verarbeitung der Reize durch das Kind entscheidet, zu welcher Skala es zugeordnet wird.

SED und SGD bilden zusammen die Skala der Intellektuellen Fähigkeiten (SIF), die den Intelligenzquotienten darstellt.

Im Gegensatz zu anderen Intelligenztests werden somit Fertigkeiten und intellektuelle Fähigkeiten nicht zu einem Gesamtwert verrechnet, was dazu führt, dass der gemessene IQ nicht von gelernten Wissen und angewandten Fähigkeiten beeinflusst wird (Melchers u. Preuß 1991). Zudem wird die Bedeutung sprachlicher Fähigkeiten für die Bewältigung der Anforderungen reduziert (Melchers u. Preuß 1991).

Fertigkeitenskala

Mit Hilfe der in der Fertigkeitenskala gestellten Aufgaben werden Faktenwissen und Fertigkeiten gemessen. Damit ergibt sich eine gute Möglichkeit, den aktuellen Bildungsstand des Kindes zu erfassen. Die Aufgaben enthalten visuelle und sprachliche Reize sowie Aspekte einzelheitlicher und ganzheitlicher Informationsverarbeitung und erfordern sprachliches Verständnis bei nichtsprachlichem Ausdruck.

Ein gutes Resultat im Teilbereich der intellektuellen Fähigkeiten geht meist einher mit einem gleichwertigen Abschneiden im Bereich der Fertigkeiten. Bei der Bewertung der Resultate dieser Skala muss die starke Abhängigkeit des Ergebnisses von Umwelteinflüssen und Bildungschancen berücksichtigt werden.

Verständnis und Ausdrucksvermögen werden als wichtige sprachliche Fertigkeiten vom Untertest Rätsel gemessen.

Die weiteren Untertests erfolgen auf Grundlage einer Kombination visueller und akustischer Reize, welche sprachlichen und gestenhaften Reaktionen erfordern.

Als konkrete Fähigkeiten werden Lesen, Rechnen, Allgemeinwissen, frühe Sprachentwicklung und Sprachkonzepte gemessen in der Kombination aus angeeigneten Wissen und schulbezogenen Können.

Sprachfreie Skala

Bei der Sprachfreien Skala erfolgt die Beantwortung der Fragen rein motorisch. Die Bedeutung der Skala ist bei Kindern mit erheblichen Kommunikationsproblemen wie z.B. Taubheit oder fehlenden Sprachkenntnissen besonders hoch. Somit ist diese Skala als spezielle Version der Skala intellektueller Fähigkeiten zu verstehen, welche Aspekte ganzheitlichen und einzelheitlichen Denkens beinhaltet. Demzufolge korrelieren beide Skalen gut miteinander.

Zur Validierung der Sprachfreien Skala wurde eine Studie mit hörgeschädigten Kindern in Pantomime durchgeführt.

Die einzelnen Untertests

Zauberfenster, Wiedererkennen von Gesichtern, Handbewegungen, Gestaltschließen, Zahlen nachsprechen, Dreiecke, Bildhaftes Ergänzen,

Räumliches Gedächtnis, Wortreihe, Fotoserie, Wortschatz, Gesichter und Orte, Rechnen, Rätsel, Lesen und Buchstabieren, Lesen und Verstehen.

Gütekriterien

Die Reliabilität wird teilweise eingeschränkt durch die Testwiederholungen, welche durch Lern- und Gedächtnisprozesse sowie durch Fortschreiten der Entwicklung Verbesserungen der Testleistung erbringen.

Der Reliabilitätskoeffizient der Skala für intellektuelle Fähigkeiten auf Rohwertbasis beträgt .70 und .88 und zeigt die innere Konsistenz. Für die Untertests der Fertigkeitenskala ergaben sich tendenziell höhere Koeffizienten**.** Daneben existiert eine gute Korrelation der einzelnen Gesamtskalen mit den Gesamtleistungen bei HAWIK-R von .57 bis .79, AID von .50 bis .86 und BTS von .54 bis .84. Die Testwiederholungsreliabilität wurde mit der Studie von Madest (1989, zitiert nach Melchers und Preuß 1994) geprüft mit vergleichbarer Korrelation und Stabilität des Tests über die Zeit.

Tabelle1: Testwiederholungsreliabilität des Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) für die Altersstufen 9;0 – 12;5, Anzahl der Probanden = 24 (nach Madest 1989)

Untertests und Skalen	**Korrelationskoeffizient**
3. Handbewegungen	.57
4. Gestaltschließen	.57
5. Zahlennachsprechen	.64
6. Dreiecke	.63
7. Wortreihe	.68
8. Bildhaftes Ergänzen	.69
9. Rätselhaftes Gedächtnis	.70
10. Fotoserie	.61
12. Gesichter und Orte	.96
13. Rechnen	.90
14. Rätsel	.82
16. Lesen/Verstehen	.95
Skala Einzelheitliches Denken	.84
Skala Ganzheitliches Denken	.87
Skala Intellektueller Fähigkeiten	.88
Fertigkeitenskala	.97

Es wurde eine umfangreiche Konstruktvalidierung mit den Komponenten Entwicklungsschritte (Altersdifferenzierung), interne Konsistenz (Untertests-

Gesamtskalen), Faktorenanalyse, Übereinstimmungs- und Unterscheidungsvalidität (sequenzielle/simultane Verarbeitung) durchgeführt (Melchers u. Preuß 1991).

Normiert wurde die K-ABC mit repräsentativen Stichproben von über 100 Kindern jeder Altersstufe von 2,6 bis 12,5 Jahren in 2 Halbjahresstufen, insgesamt nahmen 3098 Kinder an der Normierung teil.

2.4. Darstellung der statistischen Analyseverfahren

Zur Darstellung der Ergebnisse der Studie kamen verschiedene statistische Methoden zum Einsatz.
Mit Hilfe deskriptiver Verfahren wurden Häufigkeitsverteilungen, Mittelwerte, Standardabweichungen und Minimal- bzw. Maximalwerte beschrieben. Dies kam bei den Fragestellungen 1 und 2 zum Einsatz.
Weiterhin wurden statistische Signifikanzen der erhobenen Daten geprüft. Zu diesem Zweck wurden hypothesenprüfende Verfahren verwendet, welche Annahmen über Unterschiede und Zusammenhänge verschiedener ausgewählter Merkmale der untersuchten Stichprobe testen. Ein Konfidenzintervall von 95 % wurde festgelegt. Das zweiseitige Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = .005$ angegeben, zur Annahme der Alternativhypothese. Zur Herausarbeitung möglicher statistisch signifikanter Mittelwertunterschiede zwischen den Ergebnissen der ICSI- und der IVF-gezeugten Kinder wurden Tests für unabhängige Stichproben genutzt (*t*-tests). Dies war für die Bearbeitung der Fragestellungen 1, 3 und 4 notwendig.

Für die Auswertung des K-ABC wurden die Rohwerte gemäß der Normtabellen des deutschen Testmanuals in Standardwerte transformiert und anschließend die Globalskalen des Einzelheitlichen und Ganzheitlichen Denkens sowie der Fertigkeitenskala und der Skala der intellektuellen Fähigkeiten berechnet. Die Ergebnisse des K-ABC wurden zur Beantwortung der Frage 4 benötigt.

Alle gewonnenen Daten wurden mit Hilfe des statistischen Programms SYSTAT ausgewertet.

3. Ergebnisse

Im nachfolgenden Kapitel werden die Untersuchungsergebnisse vorgestellt. Zunächst werden die Ergebnisse der soziodemographischen Stichprobenbeschreibung vorgestellt. Es folgen die Ergebnisse zu den vier Fragestellungen.

Zu Beginn ist zu erwähnen, dass die unterschiedlichen Stichprobengrößen Folge von missing values, also nicht erhobenen Daten sind. Insbesondere waren persönlichen Angaben der Eltern nicht verpflichtend, sodass zum Teil keine vollständigen Antworten gegeben wurden.

3.1. Soziodemographische Stichprobenbeschreibung

Alter und Geschlecht der Probanden

Das mittlere Alter der ersten Gruppe (vgl. Tab. 2) betrug 5,3 Jahre (Range 4,2- 6,2 Jahre). Dieser Gruppe gehörten 41 Kinder an. 28 Kinder mit dem mittleren Alter von 10,1 Jahren (Range 8,9- 11,5 Jahre) bildeten die zweite Gruppe.
Während das Verhältnis zwischen Jungen und Mädchen in der Kohorte der Zehnjährigen genau ausgeglichen war, bestand die Kohorte der Fünfjährigen aus 41,5 % Jungen und 58,5 % Mädchen.

Tabelle 2: Alter und Geschlecht der durch ICSI und IVF-gezeugten Kinder (Universität Ulm, 2007)

		5-jährige Kinder (N=41)	10-jährige Kinder (N=28)	Gesamtstichprobe (N=69)
Alter des Kindes	M (SD) Min Max	5,3 (0,6) 4,2 6,2	10,1 (0,6) 8,9 11,5	7,23 (2,4) 4,2 11,5
Geschlecht des Kindes N (%)	männlich	17 (41,5)	14 (50,0)	31 (44,9)
	weiblich	24 (58,5)	14 (50,0)	38 (55,1)

Abkürzungen: M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Min= Minimum, Max= Maximum, N= Grundgesamtheit bei dieser Fragestellung

Alter der Eltern

Die Väter der Fünfjährigen waren durchschnittlich 41,7 (Range 36-52), die der Zehnjährigen 45,7 (Range 38-55) Jahre alt. Das Alter der Mütter fünfjähriger Kinder betrug im Durchschnitt 38,9 Jahre (Range 33-50), die Mütter der Zehnjährigen waren 43,8 Jahren (Range 38-52) alt. Bei Geburt des Kindes waren die Mütter fünfjähriger Kinder 33,7 Jahre, die der Zehnjährigen 33,7 Jahre alt.

Tabelle 3: Alter der Eltern der 5- und 10- jährigen durch ICSI und IVF-gezeugten Kinder (Universität Ulm, 2007)

		5-jährige Kinder (N=41)	10-jährige Kinder (N=27)	Gesamtstichprobe (N=68)
Alter des Vaters	M (SD)	41,7 (3,9)	45,7 (4,0)	43,3 (4,3)
	Min	36	38	36
	Max	52	55	55
Alter der Mutter	M (SD)	38,9 (3,6)	43,8 (3,8)	40,8 (4,3)
	Min	33	38	33
	Max	50	52	52
Alter der Mutter bei Geburt	M (SD)	33,7 (3,5)	33,7 (3,6)	33,7 (3,5)
	Min	27	28	27
	Max	44	42,5	44

Abkürzungen: M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Min= Minimum, Max= Maximum, N= Grundgesamtheit bei dieser Fragestellung

Das Alter der Eltern von ICSI- und IVF-gezeugten Kindern wies keinen signifikanten Unterschied auf. Väter ICSI-gezeugter Kinder waren im Durchschnitt 43,5 Jahre alt. Das Durchschnittsalter von Vätern IVF-gezeugter Kinder betrug 42,9 Jahre. Mütter von ICSI-Kindern waren 40,7 Jahre alt versus einem durchschnittlichen Alter von 40,9 Jahren bei Müttern von IVF-Kindern.

Sozioökonomischer Status der Familie

In der dichotomisierten Betrachtung gehörten jeweils 50 % der Familien mit fünfjährigen Kindern entweder zur Unterschicht (Schicht 1) bzw. zur Mittel-/Oberschicht (Schicht 2). Familien mit zehnjährigen Kindern gehörten zu 55,1 % der Unterschicht und zu 44,9 % der Mittel-/Oberschicht an.

Tabelle 4: Sozioökonomischer Status der Familien (Schicht 1: Unterschicht; Schicht 2: Mittel- und Oberschicht) der 5- und 10- jährigen ICSI und IVF-gezeugten Kinder (Universität Ulm, 2007)

		5-jährige Kinder (N=41)	10-jährige Kinder (N=27)	Gesamtstichprobe (N=68)
Sozialstatus der Familie dichotomisiert	Schicht 1 N (%)	21 (51,2)	17 (63,0)	38 (55,9)
	Schicht 2 N (%)	20 (48,8)	10 (37,0)	30 (44,1)

Abkürzungen: N= Grundgesamtheit bei dieser Fragestellung

19 Familien mit IVF-gezeugten Kindern (54,3 % der gesamten IVF-gezeugten Kinder) und 19 Familien mit ICSI-gezeugten Kindern (55,9 % der gesamten ICSI-gezeugten Kinder) gehörten Schicht 1 an. Der zweiten Schicht zugehörig waren 15 Familien mit IVF-gezeugten Kindern (42,9 % der gesamten IVF-gezeugten Kinder), sowie 15 Familien mit ICSI-gezeugten Kindern (44,1 % der gesamten ICSI-gezeugten Kinder).

Anzahl der Geschwister

Fünfjährige Kinder hatten im Mittel 1,1 Geschwisterkinder (SD 1,1, Range 0-4), zehnjährige Kinder hatten durchschnittlich 0,9 Geschwister (SD 0,8, Range 0-2).

Tabelle 5: Anzahl der Geschwister der 5- und 10- jährigen durch ICSI und IVF-gezeugten Kinder (Universität Ulm, 2007)

	5-jährige Kinder (N=41)	10-jährige Kinder (N=28)	Gesamtstichprobe (N=69)
M (SD)	1,1 (1,1)	0,9 (0,8)	1,0 (1,0)
Min	0	0	0
Max	4	2	4

Abkürzungen: M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Min= Minimum, Max= Maximum, N= Grundgesamtheit bei dieser Fragestellung

ICSI-gezeugte Kinder hatten im Durchschnitt 1,1 Geschwister (SD 1,0), IVF-gezeugte Kinder wuchsen mit 0,9 (SD 1,0) Geschwistern auf.

25 der teilnehmenden Kinder waren Einzelkinder (36,2 %), davon gehörten zehn Kinder zur Gruppe der zehnjährigen Kinder. Elf Einzelkinder waren ICSI – und 14 IVF-gezeugt.

Verwendete Fertilisationsmethode

Das Verhältnis der teilnehmenden ICSI- und IVF-gezeugten Kindern in der Stichprobe war in beiden Alterskohorten nahezu gleich.

Tabelle 6: Verteilung der Kinder nach Fertilisationsmethode (absolut und relativ) (Universität Ulm, 2007)

	5-jährige Kinder	10-jährige Kinder	weiblich	männlich	Gesamtstich-probe
ICSI N (%)	20 (48,8)	14 (50)	16 (47,1)	18 (52,9)	34 (49,3)
IVF N (%)	21 (51,2)	14 (50)	15 (42,9)	20 (57,1)	35 (50,7)
Total N (%)	41 (100)	28 (100)			69 (100)

Abkürzungen: ICSI= Intracytoplasmatische Spermieninjektion, IVF= In-vitro-Fertilisation, N= Grundgesamtheit bei dieser Fragestellung

Indikationen der Fertilisationsbehandlung

Im Folgenden werden die genannten Gründe gezeigt, die im Einzelnen zu der Fertilisationsbehandlung führten. In den meisten Fällen wurde kein Grund für die Indikation zur Behandlung durch die Befragten angegeben. Für 23,5 % der ICSI-Behandlungen und 11,4 % der IVF-Behandlungen ist eine Azo- oder Oligospermie als Indikation genannt worden. 17,6 % der ICSI-Behandlungen und 2,9 % der IVF-Behandlungen wurden aufgrund verminderter Spermienqualität des Mannes durchgeführt. Ein Tubenproblem der Frau war Indikation für 8,8 % Behandlungen nach dem ICSI- und 14,3 % der IVF-Verfahren.

Tabelle 7: Indikationen der Fertilisationsbehandlung nach ICSI und IVF (Universität Ulm, 2007)

	ICSI N = 34	IVF N = 35
Azo- oder Oligospermie N (%)	8 (23,5)	4 (11,4)
Tubenproblem N (%)	3 (8,8)	5 (14,3)
Verminderte Spermienqualität N (%)	6 (17,6)	1 (2,9)
Sterilisation N (%)	2 (5,9)	1 (2,9)
Uterusproblem N (%)	0 (0,0)	2 (5,7)
Andere Ursachen N (%)	1 (2,9)	2 (5,7)
Keine Angaben N (%)	14 (41,2)	20 (57,1)

Abkürzungen: ICSI= Intracytoplasmatische Spermieninjektion, IVF= In-vitro-Fertilisation, N= Grundgesamtheit bei dieser Fragestellung

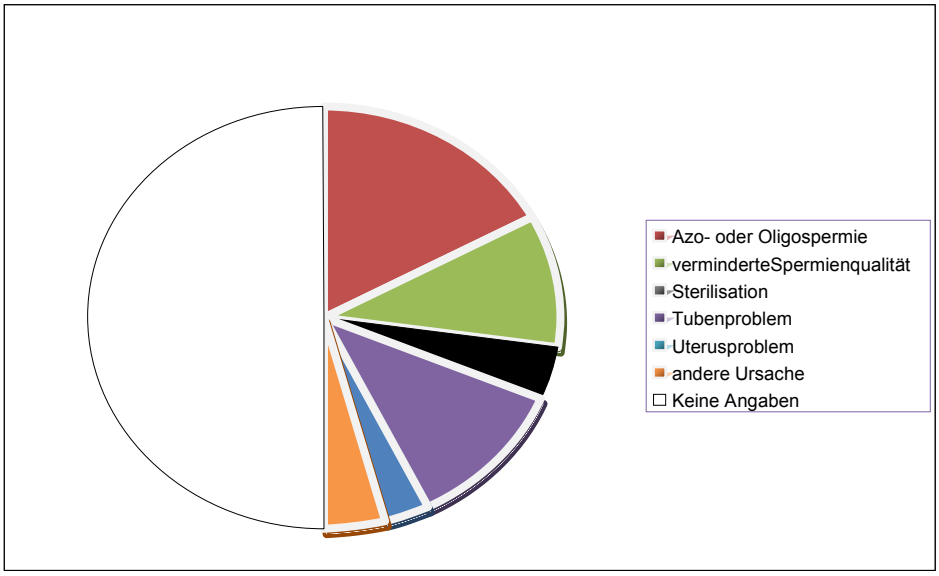

Abbildung 2: Indikationen der Fertilisationsbehandlung bezogen auf die Gesamtstichprobe der durch ICSI und IVF-gezeugten Kinder (Universität Ulm, 2007)

3.2. Ergebnisse zur Fragestellung 1:

Schwangerschaftsdauer

Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer betrug in der Kohorte der fünfjährigen Kinder 39,4 Wochen und bei den Zehnjährigen 38,6 Wochen. In der Kohorte der Zehnjährigen erfolgten 22,7 % der Geburten vor der 37. Schwangerschaftswoche, bei den Fünfjährigen war dies bei 2,8 % der Fall.

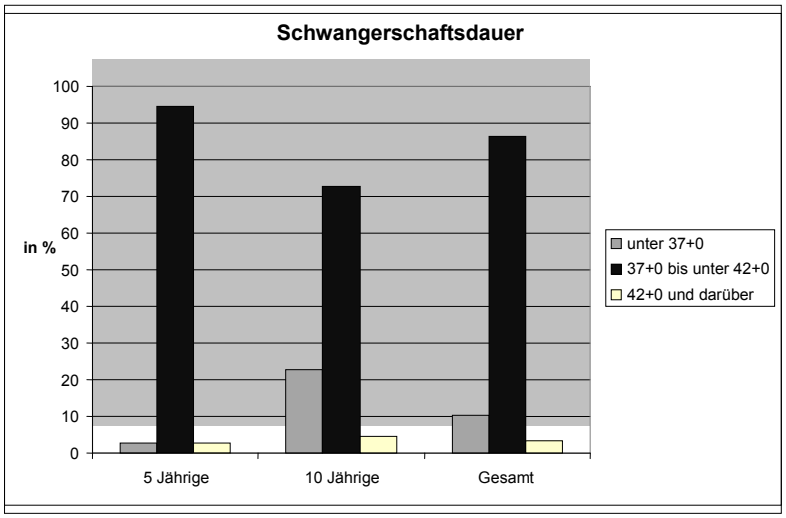

Abbildung 3: Dauer der ICSI- und IVF induzierten Schwangerschaften in Wochen (Universität Ulm, 2007)

Ein statistisch relevanter Zusammenhang zwischen Fertilisationsmethode und Schwangerschaftsdauer konnte nicht beobachtet werden (p= 0,091).

Tabelle 8: Zusammenhang der Fertilisationsmethode mit der Schwangerschaftsdauer der durch ICSI und IVF-gezeugten Kinder (Universität Ulm, 2007)

Variable	ICSI-gezeugte Kinder N SD	IVF-gezeugte Kinder N SD	Mittelwert-differenz CI	*t*	*p*
Schwangerschafts-dauer	N=27 39,5 (1,8)	N=31 38,7 (1,6)	0,7 -0,1/1,7	1,7	0,091

Abkürzungen: ICSI= Intracytoplasmatische Spermieninjektion, IVF= In-vitro-Fertilisation, SD= Standardabweichung, N= Grundgesamtheit bei dieser Fragestellung, CI= Confidence Intervall, t= t-test, p= p-Wert

Maße des Kindes bei Geburt

Im Durchschnitt waren die untersuchten Kinder bei Geburt 51 cm lang (Range 42-59). Das durchschnittliche Geburtsgewicht betrug 3271 g (Range 1820-4820). 43,0 % der Kinder der Gesamtstichprobe und 53,9 % der zehnjährigen Kinder erreichten ein Geburtsgewicht von 3000-3500 g. 22,0 % der fünfjährigen und 11,5

% der zehnjährigen Kinder waren bei Geburt 2500-3000 g schwer. Der Kopfumfang der Gesamtstichprobe bei Geburt betrug im Mittel 34,6 cm.

Tabelle 9: Geburtsgröße, Geburtsgewicht und Kopfumfang der 5- und 10- jährigen durch ICSI und IVF-gezeugten Kinder (Universität Ulm, 2007)

		5-jährige Kinder	10-jährige Kinder	Gesamt-stichprobe
Geburtsgröße (in cm)	N Kinder	41	27	68
	M (SD)	51,3 (3,2)	50,6 (2,3)	51,0 (2,9)
	Max	59,0	54,0	59,0
	Min	42,0	44,0	42,0
Geburtsgewicht (in g)	N Kinder	41	26	67
	M	3347,1	3151,5	3271,2
	SD	617,8	479,2	572,3
	Max	4820,0	3880,0	4820,0
	Min	2190,0	1820,0	1820,0
Geburtsgewicht N (%)	N Kinder	41	26	67
	unter 2500g	3 (7,3)	3 (11,5)	6 (9,0)
	2500g bis unter 3000g	9 (22,0)	3 (11,5)	12 (17,9)
	3000g bis unter 3500g	15 (36,6)	14 (53,9)	29 (43,3)
	3500g bis unter 4000g	8 (19,5)	6 (23,1)	14 (20,9)
	4000g und darüber	6 (14,6)	0 (0,0)	6 (9,0)
Kopfumfang (in cm)	N Kinder	41	20	61
	M	34,9	34,0	34,6
	Min	31,5	30,0	30,0
	Max	39,5	37,0	39,5

Abkürzungen: M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Min= Minimum, Max= Maximum, N= Grundgesamtheit bei dieser Fragestellung

ICSI-gezeugte Kinder wogen durchschnittlich 3352,4 g bei einer Körperlänge von 51,2 cm lang, IVF-gezeugte Kinder 3192,4 g bei einer Körperlänge von 50,8 cm. Fünf IVF-gezeugte Kinder (14,7 % der IVF-Gruppe) und ein ICSI-gezeugtes Kind (2,9 % der ICSI-Gruppe) erreichten dabei ein Geburtsgewicht von unter 2500 g (LBW).

Tabelle 10: Zusammenhang der Fertilisationsmethode mit Geburtsgröße, Geburtsgewicht und Kopfumfang der durch ICSI und IVF-gezeugten Kinder (Universität Ulm, 2007)

Variable	ICSI-gezeugte Kinder N SD	IVF-gezeugte Kinder N SD	Mittelwertdifferenz CI	*t*	*p*
Geburtsgröße	N=33 51,2 (2,3)	N=34 50,8 (3,3)	0,4 -0,9/1,8	0,6	0,528
Geburtsgewicht	N=33 3352,4 (546,7)	N=34 3192,4 (593,4)	160,1 -118,2/438,4	1,2	0,255

Abkürzungen: ICSI= Intracytoplasmatische Spermieninjektion, IVF= In-vitro-Fertilisation, SD= Standardabweichung, N= Grundgesamtheit bei dieser Fragestellung, CI= Confidence Intervall, t= t-test, p= p-Wert

Entbindungsmodus

In beiden Alterskohorten erfolgte die Geburt zu über der Hälfte spontan.

Tabelle 11: Entbindungsmodus der 5- und 10- jährigen durch ICSI und IVF-gezeugten Kinder (Universität Ulm, 2007)

	5-jährige Kinder(N=40)	10-jährige Kinder (N=25)	Gesamtstichprobe (N=65)
Spontan N (%)	25 (62,5)	13 (52,0)	38 (58,5)
Vaginal-operativ N (%)	2 (5,0)	2 (8,0)	4 (6,2)
Sectio N (%)	13 (32,5)	10 (40,0)	23 (35,4)

N= Grundgesamtheit bei dieser Fragestellung

Zwischen IVF- und ICSI-gezeugten Kindern ließ sich kein Unterschied hinsichtlich des Entbindungsmodus erkennen.

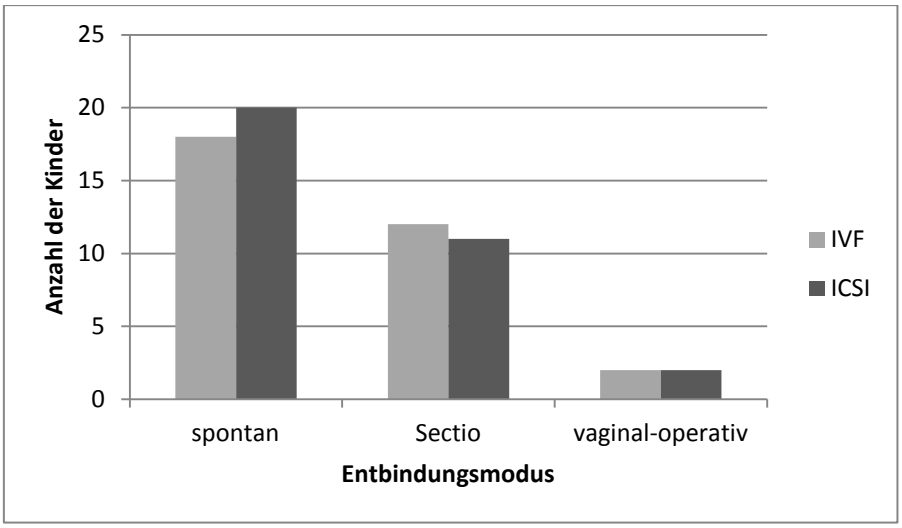

Abbildung 4: Entbindungsmodus nach Art der Fertilitätsbehandlung nach ICSI und IVF (Universität Ulm, 2007)

Abkürzungen: ICSI= Intracytoplasmatische Spermieninjektion, IVF= In-vitro-Fertilisation

3.3. Ergebnisse zur Fragestellung 2:

Stationäre Klinikaufenthalte

13 IVF- und 14 ICSI-gezeugte Kinder gaben stationäre Krankenhausaufenthalte in der Anamnese an. In der Hauptsache handelte es sich dabei um infektiöse Erkrankungen der Atemwege, Gastroenteritiden und Meningitiden, sowie stationäre Aufenthalte zu Operationen.

Voroperationen

Sieben ICSI- und zehn IVF-gezeugte Kinder gaben Operationen im HNO-Bereich, in den meisten Fällen Adenotomien, in ihrer Vorgeschichte an. Drei IVF-Kinder und ein ICSI-Kind wurden an Leistenhernien operiert. Operationen am Urogenitaltrakt (Phimosen, Maldeszensus testis) wurden bei zwei IVF- und zwei ICSI-gezeugten Kindern durchgeführt. Bei einem IVF-gezeugten Kind wurde eine Furunkel-Operation angegeben.

Dauermedikation bei chronischen Erkrankungen

Ein ICSI-gezeugtes Kind wurde auf Grund einer konnatalen Hypothyreose mit L-Thyroxin substituiert. Zur Therapie des Diabetes mellitus I eines IVF-gezeugten

Kindes erfolgte die Applikation von Insulin. Zwei Kinder mit ADHS (ein IVF- und ein ICSI-gezeugtes Kind) wurden mit Methylphenidat therapiert. Als Bedarfsmedikation seiner Allergie erhielt ein ICSI-gezeugtes Kind Antihistaminika, ein IVF-Kind Cortison. Zur Behandlung einer allergischen Rhinitis nahm ein weiteres Kind (IVF-gezeugt) Beclometason als Nasenspray.

Allergien/ Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Allergien waren anamnestisch ausschließlich bei zehnjährigen Kindern der Stichprobe bekannt. Heuschnupfen wurde von drei Kindern (zwei ICSI-gezeugte und ein IVF-gezeugtes Kind) angeführt, jeweils ein ICSI-gezeugtes Kind litt an einer Allergie gegen Nickel, Gräser sowie Katzenhaare. Eine Allergie gegen Frühblüher oder Hausstaubmilben war bei jeweils einem IVF-gezeugten Kind bekannt. Zitrusfrüchte wurden von zwei IVF- und einem ICSI-gezeugten Kind nicht vertragen. Ein ICSI-gezeugtes Kind gab eine Allergie gegen künstliche Süßstoffe an.

Bei einem IVF-gezeugten Kind bestand eine Laktose- und Fructosemalabsorption. Weiterhin wurden bei zwei IVF-gezeugten Kindern jeweils einmal keine Haselnüsse und Erdnüsse vertragen. Eine Zöliakie wurde als bekannte Erkrankung eines zehnjährigen ICSI-Kindes angegeben.

Sehhilfe

Vier fünfjährige (9,8 %), darunter zwei IVF- und zwei ICSI-gezeugte Kinder, sowie zwei zehnjährige ICSI-gezeugte Kinder (7,4 %) benötigten eine Sehhilfe.

Körperliche Untersuchung

Bei fast der Hälfte der Fünfjährigen sowie ca. 20 % der Zehnjährigen waren vergrößerte zervikale Lymphknoten palpabel, davon waren 14 IVF- und 11 ICSI-gezeugt. Ein pathologischer Befund des Rachens, der in den meisten Fällen durch Tonsillenhyperplasie oder infektbedingte Rötungen hervorgerufen wurde, wurde bei 26,8 % der Fünfjährigen sowie 14,3 % der Zehnjährigen erhoben, darunter waren neun IVF- und sechs ICSI-gezeugte Kinder. Im Rahmen einer anamnestischen akuten Bronchiolitis bzw. eines Asthma bronchiale wurde ein pathologischer Auskultationsbefund der Lunge bei sieben Prozent der Fünfjährigen festgestellt; alle Kinder waren ICSI-gezeugt.

Bei der Inspektion der Haut ergaben sich pathologische Befunde in beiden Alterskohorten, hauptsächlich bedingt durch atopische Dermatitis. Zwei Drittel der betroffenen Kinder waren dabei ICSI-gezeugt. Die Herzauskultation war in allen Fällen unauffällig, ebenso die Beurteilung der Pupillomotorik, der Leistenpulse und des Genitals.

Tabelle 12: Pathologische Befunde der körperlichen Untersuchung der 5- und 10- jährigen durch ICSI und IVF-gezeugten Kinder (Universität Ulm, 2007)

Variable N(%)	5-jährige Kinder N=41	10-jährige Kinder N=28	Gesamtstichprobe N=69
Hautbefund	3 (7,3)	6 (21,4)	9 (13,0)
Herz	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lunge	3 (7,3)	0 (0)	3 (4,3)
Otoskopie	1 (2,4)	0 (0)	1 (1,4)
Pupillomotorik	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sehnervenprüfung	0 (0)	2 (7,1)	2 (2,9)
Visus	1 (2,4)	2 (7,1)	3 (4,3)
Rachenbefund	11(26,8)	4 (14,3)	15 (21,7)
Zahnstatus	3 (7,3)	1 (3,6)	4 (5,8)
Lymphknotenstatus	19 (46,3)	6 (21,4)	25 (36,2)
Schilddrüse	1 (2,4)	0 (0)	1 (1,4)
Palpation Abdomen	0 (0)	1(3,6)	1 (1,4)
Blasenklopfschmerz	0 (0)	2 (7,1)	2 (2,9)
Nierenlagerschmerz	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leistenpulse	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Leistenlymphknoten	2 (4,9)	1 (3,6)	3 (4,3)
Genital	0 (0)	0 (0)	0 (0)

N= Grundgesamtheit bei dieser Fragestellung

Neurologischer Status

Bis auf einen pathologischen Fuß-Clonus eines zehnjährigen IVF-gezeugten Kindes ergaben sich bei der neurologischen Untersuchung der Stichprobe

einschließlich Muskeleigenreflexe, grobe Kraft und Sensibilität keine pathologischen Befunde.

Orthopädische Tests zur Körperhaltung und Motorik

Bei 14 % der Fünfjährigen und 25 % der Zehnjährigen fiel der Mathiass-Test pathologisch aus. Knapp 70 % der betroffenen Kinder waren ICSI-gezeugt. In der Kohorte der Zehnjährigen traten zusätzlich Defizite im symmetrischen Schulterstand sowie Wirbelsäulendeviationen beim Vorbeugen auf.

Tabelle 13: Pathologische Befunde der orthopädische Tests der 5- und 10- jährigen durch ICSI und IVF-gezeugten Kinder (Universität Ulm, 2007)

Variable N(%)	5-jährige Kinder (N=41)	10-jährige Kinder (N=28)	Gesamtstichprobe (N=69)
Schulterstand	2 (4,9)	3 (10,7)	5 (7,2)
Beckenstand	0 (0,0)	1 (3,6)	1 (1,4)
Vorbeugen	1 (2,4)	2 (7,1)	3 (4,3)
Mathiass-Test	6 (14,6)	7 (25,0)	13 (18,8)

N= Grundgesamtheit bei dieser Fragestellung

Fünfjährige Kinder zeigten in der Untersuchung der motorischen Fähigkeiten Probleme. Darunter hatten jeweils ein Viertel der Kinder Schwierigkeiten bei der Ausführung des Seiltänzerganges und der Diadochokinese. Etwa 30 % der Fünfjährigen gelang der Finger-Finger-Versuch nicht. Die Durchführung des Seiltänzerganges, des Finger-Finger-Versuchs und der Diadochokinese waren bei sieben bis 14 % der zehnjährigen Kinder auffällig.

Unter den Kindern mit auffälligem Seiltänzergang waren insgesamt sechs ICSI- und sieben IVF-gezeugte Kinder. Den Finger-Finger-Versuch absolvierten neun IVF- und fünf ICSI-gezeugte Kinder mit Problemen. Die Diadochokinese wurde von sechs IVF- und acht ICSI-gezeugten Kindern inkorrekt ausgeführt.

Tabelle 14: Pathologische Befunde der neuromotorischen Tests der 5- und 10- jährigen durch ICSI und IVF-gezeugten Kinder (Universität Ulm, 2007)

Variable N(%)	5-jährige Kinder (N=41)	10-jährige Kinder (N=28)	Gesamtstichprobe (N=69)
Sicherer Stand	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (1,4)
Einbeinstand	4 (14,6)	0 (0,0)	4 (5,8)
Zehengang	1 (2,4)	1 (3,6)	2 (2,9)
Fersengang	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (1,4)
Seiltänzergang	10 (24,4)	3 (10,7)	13 (18,8)
Finger-Nasen-Versuch	2 (4,9)	1 (3,6)	3 (4,3)
Finger-Finger-Versuch	12 (29,3)	2 (7,1)	14 (20,3)
Knie-Hacken-Versuch	6 (14,6)	0 (0,0)	6 (8,7)
Diadochokinese	10 (24,4)	4 (14,3)	14 (20,3)

N= Grundgesamtheit bei dieser Fragestellung

3.4. Ergebnisse zur Fragestellung 3:

Meilensteine der psychomotorischen Entwicklung

Über 90 % der untersuchten Kinder haben vor dem 18. Lebensmonat das Laufen erlernt. Von den Kindern, welche nach dem 18. Lebensmonat das Laufen erlernten, waren jeweils zwei ICSI- bzw. IVF-gezeugt. Etwa 20 % der Fünfjährigen und 7,1 % der Zehnjährigen haben nach dem 18. Lebensmonat erste Worte gesprochen, darunter befanden sich sechs ICSI- und fünf IVF-gezeugte Kinder. Bei zwei ICSI-gezeugten Kindern und einem IVF-gezeugten Kind setzte die Sprachentwicklung nach dem 36. Lebensmonat ein.

Bei etwa einem Viertel der Fünfjährigen und 7,1 % der Zehnjährigen stellte sich die Sauberkeitsgewöhnung erst nach dem 36. Lebensmonat ein bzw. hatte sich noch nicht entwickelt. Dies betrifft sieben ICSI- und fünf IVF-gezeugte Kinder.

Tabelle 15: Erreichen der Meilensteine der Entwicklung der 5- und 10- jährigen durch ICSI und IVF-gezeugten Kinder (Universität Ulm, 2007)

		5-jährige Kinder (N=41)	10-jährige Kinder (N=28)	Gesamtstich-probe (N=69)
Laufen N (%)	vor 18. Monat nach 18. Monat	40 (97,6) 1 (2,4)	25 (89,3) 3 (10,7)	65 (94,2) 4 (5,8)
Sprache N (%)	vor 18. Monat nach 18. Monat nach 36. Monat	31 (75,6) 8 (19,5) 2 (4,9)	25 (89,3) 2 (7,1) 1 (3,6)	56 (81,2) 10 (14,5) 3 (4,4)
Sauberkeit N (%)	vor 36. Monat nach 36. Monat	31 (75,6) 10 (24,4)	26 (92,9) 2 (7,1)	57 (82,6) 12 (17,4)

N= Grundgesamtheit bei dieser Fragestellung

Körperhöhe, Körpergewicht und Body-Mass-Index

Tabelle 16: Körperhöhe, Körpergewicht und Body-Mass-Index (BMI) der 5- und 10- jährigen durch ICSI und IVF-gezeugten Kinder mit Perzentilen (Universität Ulm, 2007)

		5-jährige Kinder (N=41)	10-jährige Kinder (N=28)	Gesamtstich-probe (N=69)
Körperhöhe in cm (Perzentilen)	M SD Min Max	113,1 (47,9) 5,3 (26,1) 103,0 (1,3) 129,5 (99,9)	144,5 (59,0) 7,84 (28,4) 131,0 (2,1) 160,2 (99,9)	125,8 (52,4) 16,8 (27,4) 103,0 (1,3) 160,2 (99,9)
Körpergewicht in Kg (Perzentilen)	M SD Min Max	20,3 (53,0) 2,8 (27,3) 16,1 (4,4) 28,0 (97,8)	38,5 (57,4) 10,1 (29,4) 25,4 (8,1) 67,3 (99,8)	27,7 (54,8) 11,23 (28,1) 16,1 (4,4) 67,3 (99,8)
Body-Mass-Index (BMI) (Perzentilen)	M SD Min Max	15,8 (56,7) 1,5 (26,0) 13,0 (3,2) 21,0 (99,1)	18,3 (54,9) 3,5 (30,3) 13,4 (2,8) 27,4 (99,4)	16,8 (56,0) 2,7 (27,6) 13,0 (2,8) 27,4 (99,4)

Abkürzungen: M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Min= Minimum, Max= Maximum, N= Grundgesamtheit bei dieser Fragestellung

Tabelle 17: Zusammenhang der Fertilisationsmethode mit Körperhöhe, Körpergewicht und Body-Mass-Index (BMI) der durch ICSI und IVF-gezeugten Kinder (Universität Ulm, 2007)

Variable	ICSI-gezeugte Kinder N SD	IVF-gezeugte Kinder N SD	Mittelwertdifferenz CI	*t*	*P*
Aktuelle Körperhöhe	125,7 (15,9)	125,9 (17,9)	-0,1 -8,2/8,0	-0,03	0,978
Aktuelles Körpergewicht	N=34 26,8 (8,8)	N=35 28,5 (13,3)	-1,6 -7,0/3,8	-0,6	0,546
Aktueller Body-Mass-Index (BMI)	16,6 (2,1)	17,1 (3,3)	-0,5 -1,8/0,8	-0,8	0,433

Abkürzungen: ICSI= Intracytoplasmatische Spermieninjektion, IVF= In-vitro-Fertilisation, SD= Standardabweichung, N= Grundgesamtheit bei dieser Fragestellung, CI= Confidence Intervall, t= t-test, p= p-Wert

ICSI-gezeugte Kinder waren im Mittel 26,8 kg schwer. Die Körperhöhe betrug 125,7 cm. IVF-gezeugte Kinder kamen im Durchschnitt auf ein Körpergewicht von 28,5 kg bei einer Körperhöhe von 125,9 cm. Es wurden keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Körpermaßen der ICSI- und IVF-gezeugten Kindern festgestellt.

3.5. Ergebnisse zur Fragestellung 4:

Für die Intelligenztestung erfolgt eine detaillierte tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Kinder innerhalb der entsprechenden Skalen. Die dargestellten Standardwerte entsprechen dem Intelligenzquotienten.
Die meisten teilnehmenden Kinder erreichten Werte im Normalbereich der Referenzgruppe (IQ-Mittelwert 98,2; SD=12,2, Range 47-124).

Tabelle 18: Intellektuelle Fähigkeiten der 5- und 10- jährigen durch ICSI und IVF-gezeugten Kinder gemessen mit Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) (Universität Ulm, 2007)

Variable		5-jährige Kinder N=41	10-jährige Kinder N=28	Gesamtzahl Kinder N=69
Skala Einzelheitliches Denken (SED)	M	96,95	94,3	95,9
	SD	11,6	15,0	13,0
	Min	69	54	54
	Max	130	120	130
	t (p= 0,05)	1,67	2,00	2,27
Skala Ganzheitliches Denken (SGD)	M	100,2	100,6	100,3
	SD	14,1	18,2	15,8
	Min	70	41	41
	Max	128	128	128
	t (p= 0,05)	0,07	0,02	0,18
Intellektuelle Fähigkeiten (SIF)	M	98,2	97,9	98,1
	SD	10,1	15,1	12,3
	Min	80	47	47
	Max	119	124	124
	t (p= 0,05)	1,13	0,74	1,28
Fertigkeitenskala (FS)	M	100,0	102,6	101,1
	SD	9,0	13,9	11,2
	Min	80	56	56
	Max	120	126	126
	t (p= 0,05)	0,0	0,91	0,78

Abkürzungen: M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Min= Minimum, Max= Maximum, N= Grundgesamtheit bei dieser Fragestellung, t= t-test, p= p-Wert

Zusammenhänge zwischen Fertilisationsmethode und Ergebnissen des K-ABC der Gesamtstichprobe

Statistisch signifikant niedrigere Werte als IVF-gezeugte Kinder erreichten ICSI-gezeugte Kinder in den Skalen Intellektuelle Fähigkeiten, Ganzheitliches Denken, sowie der Fertigkeitenskala. Die Mittelwerte der Skala des Einzelheitlichen Denkens zeigte diesbezüglich ebenfalls Tendenzen, verfehlte das Signifikanzniveau jedoch (p= 0,106). Der Mittelwert der intellektuellen Fähigkeiten der ICSI-Gruppe waren 7,9 IQ-Punkte niedriger als bei der IVF-Gruppe, was einer

halben Standardabweichung entspricht. Eine Differenz der Mittelwerte von 10,5 IQ-Punkten wies die Skala des Ganzheitlichen Denkens auf, wobei der Durchschnitt der IVF-gezeugten Kinder fünf Punkte über dem der Normstichprobe lag. Die Ergebnisse der Skala der Intellektuelle Fähigkeiten, welche den Intelligenzquotienten bilden, wichen um fast acht IQ-Punkte auseinander.

Weiterhin wurde festgestellt, dass acht ICSI-gezeugte Kinder (23,5 %) und ein IVF-gezeugtes Kind (2,9 %) ein Ergebnis unter 85 IQ-Punkten erzielten (*p*= 0,011).

Tabelle 19: Zusammenhänge zwischen Fertilisationsmethode und intellektuellen Fähigkeiten der durch ICSI und IVF-gezeugten Kinder gemessen mit Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) (Gesamtstichprobe) (Universität Ulm, 2007)

Variable	ICSI-Kinder (N=34) M (SD) Range	IVF-Kinder (N=35) M (SD) Range	Mittelwertdifferenz 95% CI	*t*	*P*
Skala der Intellektuellen Fähigkeiten (SIF)	94,1 (13,8) 47-124	102,0 (9,1) 77-119	-7,9 -13,6/-2,3	-2,81	0,006
Skala des Einzelheitlichen Denkens (SED)	93,3 (15,1) 54-130	98,4 (10,3) 77-121	-5,1 11,3/1,2	-1,63	0,106
Skala des Ganzheitlichen Denkens (SGD)	95,0 (17,5) 41-128	105,5 (12,1) 77-128	-10,5 -17,8/-3,3	-2,90	0,005
Fertigkeitenskala (FS)	97,7 (12,3) 56-117	104,3 (9,1) 80-126	-6,6 -11,8/-1,4	-2,52	0,014
Kinder mit SIF <85	N (%) 8 (23,5)	N (%) 1 (2,9)		X^2 6,50	0,011

Abkürzungen: ICSI= Intracytoplasmatische Spermieninjektion, IVF= In-vitro-Fertilisation, M= Mittelwert, SD= Standardabweichung, N= Grundgesamtheit bei dieser Fragestellung, CI= Confidence Intervall, t= t-test, p= p-Wert

4. Diskussion

4.1. Kommen bei ICSI-gezeugten Kindern mehr perinatale Probleme als bei IVF-gezeugten Kinder vor?

Assistierte Reproduktionstechnik führt zu deutlich mehr Mehrlings-schwangerschaften als natürliche Konzeption und demzufolge zu mehr Frühgeburtlichkeit und perinatalen Komplikationen. In die vorliegende Studie wurden aus diesem Grund weder Mehrlinge noch Kinder, die vor der 35. Schwangerschaftswoche geboren wurden, aufgenommen, um konfundierende Komplikationen, die aus Frühgeburtlichkeit resultieren, zu vermeiden.

Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer des hier untersuchten Kollektivs betrug 39,1 Wochen. 86 % der Schwangerschaften dauerten dabei zwischen 37+0 und 42+0 Wochen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Dauer von IVF- und ICSI-induzierten Schwangerschaften war nicht feststellbar. In unserer Studie waren etwa 10 % der Kinder Frühgeburten zwischen der 35+0 und der 36+6 SSW. Unterschiede zwischen ICSI- und IVF-gezeugten Kindern waren nicht feststellbar. Der Vergleich der Zahlen mit der vorhandenen Literatur erschwert sich durch den in dieser Studie gewählten Ausschluss von Kindern, welche vor 35+0 Schwangerschaftswochen geboren wurden, da entweder ein anderer oder kein Cut-off gewählt wurde. 2010 betrug die Zahl der Frühgeburten in Deutschland 9,2 % der gesamten Geburten (Blencowe et al. 2012). Zu ähnlichen Ergebnisse kamen eine Reihe weiterer Studien. Die Frühgeburten-zahlen lagen zumeist zwischen 6 und 15 % (Wright et al. 2005; Loft et al. 1999). Nur Bonduelle et al. (2002) verglichen direkt ICSI- und IVF-Einlinge, dabei waren 8,4 % der untersuchten ICSI-Einlinge und 9,0 % der untersuchten IVF-Einlinge vor der 37. SSW geboren. Wenige Studien wie z.B. Bonduelle et al. (2002) haben IVF- und ICSI-induzierte Schwangerschaften und Geburten untersucht und direkt verglichen. Hier dauerten ICSI-induzierte Schwangerschaften signifikant kürzer als Schwangerschaften durch IVF, jedoch infolge einer höheren Mehrlingsrate. In anderen Studien wurden wie bei Ludwig und Katalinic (2005) nur ICSI-gezeugte Kinder untersucht oder es wurde nicht zwischen den verschiedenen Reproduktionstechniken unterschieden (Koivurova et al. 2002). De Geyter et al. (2006) konnten hingegen bei Ausschluss von Mehrlingsschwangerschaften eine

signifikant kürzere Schwangerschaftsdauer sowohl bei IVF- als auch bei ICSI-induzierten Schwangerschaften im Vergleich mit einer natürlich-konzipierten Kontrollgruppe feststellen.

Da die Studienlage bedingt durch nicht-vergleichbare Resultate unterschiedlicher Studiendesigns unklar ist, gelingt die Einordnung der erhobenen Befunde nicht uneingeschränkt. Bei Ausschluss von extremen Frühgeburten und Mehrlingen zeigten sich mehrheitlich Tendenzen in der Literatur zu einem geringen bis nicht vorhandenen Risiko für Frühgeburtlichkeit bei ART-Kindern, was sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie deckt.

Somit kommt es zu einer Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, dass ICSI-Einlinge nach Ausschluss konfundierender Faktoren kein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit gegenüber IVF-Einlingen haben.

Die vorliegende Studie konnte ferner keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Geburtsgewichtes von ICSI- und IVF-gezeugten Kindern aufzeigen. Das durchschnittliche Geburtsgewicht der beiden Gruppen war nicht abweichend vom durchschnittlichen Geburtsgewicht aller 2005 in Deutschland geborenen Kinder (Bergmann et al. 2007).

Hinsichtlich des Geburtsgewichts ist die Studienlage uneinheitlich. Einige Studien wie Woldringh et al. (2011) zeigten ein geringeres Geburtsgewicht sowohl von ICSI- als auch von IVF-gezeugten reifen Kindern im Vergleich zur NC-Kontrollgruppe. Knoester et al. (2008) fanden hingegen keine Unterschiede zwischen ICSI und IVF, jedoch ein erhöhtes Risiko für geringeres Geburtsgewicht bei ICSI im Vergleich zur NC-Kontrollgruppe. Somit erschwert sich die Einordnung der Ergebnisse und es besteht Bedarf für weitere Studien zur Bestätigung.

Die LBW-Rate des hier untersuchten Kollektivs betrug 8,8 %, dabei waren 14,7 % der IVF-gezeugten Kinder und 2,9 % der ICSI-gezeugten Kinder betroffen. Diese Erkenntnisse decken sich nicht mit der vorliegenden Literatur, da für IVF-Kinder im Vergleich zu NC-Kindern und ICSI-Kindern kein erhöhtes Risiko für LBW beschrieben wurde. Aufgrund der geringen Fallzahlen dieser Studie kann ein Zufall als Ursache oder ein Selektionsfehler unbekannter Art nicht ausgeschlossen werden. Eine Reihe von Studien wies auf ein erhöhtes Risiko auf LBW und SGA für ART-Kinder hin (Schieve et al. 2002; Hansen et al. 2002). Die LBW-Rate der ART-Kinder war trotz Adjustierung der Frühgeburtlichkeit und des meist höheren mütterlichen Alters in den meisten Studien höher als bei natürlich-gezeugten

Vergleichskohorten. Als Ursache wurden in einigen Studien die extensive Manipulation der Zygoten und Embryonen diskutiert (De Geyter et al. 2006), sowie die hormonelle Vorbehandlung.

In der hier vorgestellten Studie betrug die Sectiorate 35,4 %. Signifikante Unterschiede zwischen Entbindungen nach ICSI- und IVF-Fertilisation ließen sich nicht feststellen. Laut der WHO-Datenbank und Statistischem Bundesamt (2012) ist die Sectiorate in Deutschland zwischen 1996, dem Geburtsjahr der Gruppe der zehnjährigen Probanden entsprechend, von 17,6 % auf 30,3 % im Jahr 2009 gestiegen. Damit liegt das Studienkollektiv über dem Durchschnitt seiner Alterskohorte, obwohl Mehrlingsschwangerschaften und Frühgeburten ausgeschlossen wurden, welche zu deutlich mehr Kaiserschnittentbindungen führen. Auch in der vorliegenden Literatur wurden ART-Kinder deutlich öfter als natürlich konzipierte Kinder per Sectio geboren (Buckett et al. 2007; Davies et al. 2012). Bonduelle et al. (2005) wiesen eine höhere Rate geplanter Kaiserschnitte bei ICSI- und IVF-Kindern im Vergleich zu natürlich-konzipierten Kindern nach. Ursachen hierfür sind vielfältig. Zum einen erfolgt bei Schwangerschaften durch ART ein engmaschigeres Monitoring und dadurch mehr induzierte Frühgeburten. Weiterhin soll möglichst wenig Risiko bei den oft mühsam entstandenen Schwangerschaften eingegangen werden und so wird häufiger als es bei spontanen Schwangerschaften der Fall ist, der vermeintlich sicherere planbarere Weg einer Kaiserschnittentbindung eingegangen.

Schlussfolgernd ist festzustellen, dass ICSI-gezeugte Kinder kein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit und geringeres Geburtsgewicht als IVF-gezeugte Kinder aufweisen. Die LBW-Rate bei IVF-gezeugten Kindern war unerwartet höher als bei ICSI-gezeugten Kindern, jedoch nicht signfikant.

Eine etwa vergleichbar hohe Rate an Kaiserschnittentbindungen nach ICSI- und IVF-Behandlung zeigt, dass kein erhöhtes Risiko für ICSI-Schwangerschaften im Vergleich zu IVF-Schwangerschaften vorliegt. Die insgesamt hohe Kaiserschnittrate deckt sich mit den Zahlen der Literatur und könnte Hinweis auf den besonderen Umgang mit Schwangerschaften, die aus ART entstanden sind, sein.

4.2. Ist die Morbidität der ICSI-gezeugten Kinder höher als die der IVF-gezeugten Kinder?

Der somatische Untersuchungsbefund unseres Studienkollektivs ergab wenig spezifische Auffälligkeiten. Aktuelle Infekte waren Verursacher von auffälligen Rachenbefunden, vergrößerten zervikalen Lymphknoten und Auskultationsbefunden der Lunge. Etwa 13 % der Kinder wiesen eine Neurodermitis auf, davon waren zwei Drittel ICSI-gezeugt, und 4 % litten an Heuschnupfen, hier war kein Unterschied zwischen ICSI- und IVF-gezeugten Kindern feststellbar.

Im Vergleich mit der Normalbevölkerung, welche durch die KiGGS-Studie repräsentiert wird (Kamtsiuris et al. 2007), waren akute Atemwegsinfekte und Mandelentzündungen die häufigsten somatischen Erkrankungen der repräsentativen Stichprobe deutscher Kinder und Jugendlicher. Hier kommt es zu übereinstimmenden Resultaten mit der vorliegenden Erhebung. Obstruktive Bronchitiden (13,3 %) und Neurodermitis (13,2 %), Heuschnupfen (10,7 %) waren laut der KiGGS-Studie die häufigsten chronischen somatischen Erkrankungen bei deutschen Jugendlichen. Asthma bronchiale kam bei 4,7 % der 0 bis 17 Jährigen vor. Somit gibt es hinsichtlich akuter und chronischer Erkrankungen keine herausragenden Unterschiede des Studienkollektivs zur Normalbevölkerung.

Das Auftreten von Haltungsfehlern wurde vor allem bei Zehnjährigen beobachtet, darunter waren ohne statistische Relevanz mehr ICSI-gezeugte Kinder. Motorische Defizite zeigten vermehrt fünfjährige Kinder. Hier ergaben sich keine Unterschiede der Verteilung von ICSI- und IVF-gezeugten Kinder. Besondere Probleme fielen bei dem Finger-Finger-Versuch, der Durchführung der Diadochokinese und des Seiltänzergangs auf. Auch in der KiGGS-Studie (Starker et al. 2007) zeigte sich eine bessere motorische Leistungsfähigkeit älterer gegenüber jüngerer Kinder.

Außer einem pathologischen Fußclonus gab es keine neurologischen Auffälligkeiten bei den untersuchten Kindern.

In der vorliegenden Literatur wurde überwiegend von wenig gesundheitlichen Problemen, insbesondere motorischen und neurologischen Defiziten der ART-Kinder berichtet (Bonduelle et al. 2005; Knoester et al. 2007; Leunes et al. 2008). Auch Studien, welche sich mit der Gesundheit ICSI-gezeugter Kinder befassten (Ludwig et al. 2009, Ludwig et al. 2010) konnten keine neurologischen Defizite der ART-Kinder feststellen. Statistisch signifikante Unterschiede der motorischen

Fähigkeiten von achtjährigen ICSI-gezeugten Kindern zu ihren NC-Altersgenossen ohne jedoch klinische Relevanz verzeichnete eine Studie von Belva et al. (2007). Bezüglich der Morbiditätsraten unter ART-Kindern gibt es in der Literatur sehr unterschiedlich Angaben, was meist auf die Heterogenität der Studiendesigns zurückzuführen ist. Bonduelle et al. (2005) und Klemetti et al. (2006) erklärten gefundene erhöhte Morbiditätsraten aus dem überprotektiven Verhalten von Eltern mit ART-Kindern. Andere Studie fanden im Gegensatz dazu keine Hinweise auf eine erhöhte Morbidität und Raten an chronischen Erkrankungen von ART-Kindern (Bonduelle et al. 2004; Belva et al. 2007; Knoester et al. 2008).

In unserer Studie gaben 27 Teilnehmer stationäre Klinikaufenthalte in der Vorgeschichte an (39,1 %). Einen Unterschied zwischen IVF- und ICSI-gezeugten Kindern ließ sich dabei nicht feststellen. Die Zahl der stationären Klinikaufenthalte ist damit deutlich höher als in der Normalbevölkerung (Schubert et al. 2004), wo die Zahl bei etwa 10 % liegt. Das Ergebnis dieser Studie deckt sich jedoch mit der vorliegenden Literatur. Auch nach Adjustierung von konfundierenden Faktoren wie Frühgeburtlichkeit und LBW bei ART-Kindern wurden in vorliegenden Studien (Klemetti et al. 2006, Ludwig et al. 2009) vermehrte stationäre Aufenthalte von ART-Kindern belegt. Als Grund wurden das stärkere Monitoring und die elterliche Überprotektion von ART-Kindern genannt. Weiterhin spielt eine Rolle, dass es sich meist um das erstgeborene Kind handelt, was die Unsicherheit und Vorsicht der Eltern noch steigert und eher zu einer stationären Aufnahme führt. Weitere Studien (Place und Englert 2003, Belva et al. 2007) konnten hingegen keine höheren Hospitalisationen von ART-Kindern verzeichnen.
Zusammenfassend handelte es sich bei dem Studienkollektiv um vornehmlich gesunde, unauffällig entwickelte Kinder. Der Gesundheitszustand der ICSI-gezeugten Kinder unterschied sich nicht von dem der IVF-gezeugten Kinder. Die erhöhte Inanspruchnahme stationärer medizinischer Versorgung deckt sich mit der Mehrzahl vorliegender Studien.

4.3. Gibt es eine verzögerte körperliche Entwicklung bei den ICSI-Kindern hinsichtlich des Erreichens der Meilensteine der Entwicklung und der Körpermaße im Vergleich mit den IVF-gezeugten Kindern?

Das Erreichen der Meilensteine der psychomotorischen Entwicklung, stellt einen wichtigen Indikator für die frühkindliche Entwicklung dar. Unterschiede zwischen ICSI- und IVF-gezeugten Kindern waren in unserer Studie nicht zu finden. Die Mehrzahl der untersuchten Kinder hatte die Meilensteine zeitgemäß erreicht. Auch die wenigen Studien, welche diese Entwicklungsschritte konkret abgefragt haben, konnten keine Auffälligkeiten feststellen, darunter waren Koivurova et al. (2003), obwohl sie Frühgeborene unter den IVF-Kindern nicht ausgeschlossen hatten und Ludwig et al. (2009) in einer Untersuchung von ICSI-Kindern. In einer Studie gab es keine Unterschiede zwischen IVF- ICSI- und NC-Kindern beim Erlernen des Laufens (Place u. Englert 2003). Weitere Studien, die sich mit den Meilensteinen der Entwicklung beschäftigt haben, liegen nicht vor.

In unserer Studie wurden für alle Kinder Körperhöhe und -gewicht ermittelt. Sowohl die fünf- als auch die zehnjährigen Probanden haben sich nach Berechnung der Perzentilen altersentsprechend entwickelt. Unterschiede zwischen den Körpermaßen von ICSI- und IVF-gezeugten Kindern waren nicht feststellbar. Zu beachten ist jedoch, dass die Altersgruppe jeweils eine Spannbreite des Alters der Kinder von +/- einem Jahr umfassten. Daher ist die Streuung der Messergebnisse entsprechend groß ausgefallen. Die Ergebnisse waren so zu erwarten, da die Körpermaße der Kinder bei Geburt im Mittel bereits in den Durchschnitt der Gesamtbevölkerung fielen. Im Vergleich mit Zahlen des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (Stolzenberg et al. 2007) waren zum Beispiel die Fünfjährigen mit 113,1 cm vs. 114,8 cm für Jungen und 114,3 cm für Mädchen nahezu gleich groß. Ähnlich verhält sich der Vergleich der Zehnjährigen. In unserer Studie wurde auf Grund nahezu gleicher Zahl von weiblichen und männlichen Teilnehmern auf eine geschlechterspezifische Auswertung der Daten verzichtet.

Kurth et al. haben 2007 Daten zur Verbreitung von Übergewicht und Adipositas im Rahmen des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys erhoben. Demnach wurde ein Kind als übergewichtig bezeichnet, wenn es einen Body-Mass-Index über der altersentsprechend 90. Perzentile erreicht. Eine Adipositas bestand beim Überschreiten der 97. Perzentile. Nach dieser Definition waren 17,8 % der

Zehnjährigen und 4,8 % der Fünfjährigen im Probandenkollektiv unserer Studie übergewichtig. 7,1 % der Zehnjährigen waren sogar adipös vs. 2,4 % der Fünfjährigen. Unter den Übergewichtigen waren fünf ICSI- und zwei IVF-gezeugte Kinder. Adipös waren zwei IVF-Kinder und ein ICSI-Kind. Bundesweit waren laut KiGGS 15 % der Kinder von drei bis 17 Jahren übergewichtig, 6,3 % adipös. Somit liegt das Studienkollektiv bezüglich des Körpergewichts und der Verbreitung von Adipositas im Durchschnitt der Normalbevölkerung

Auch Belva et al. (2007) fanden bei achtjährigen Probanden keine Unterschiede zwischen ART- und NC-Kindern hinsichtlich Körpergewicht und –höhe. Wennerholm et al. (2006) und Knoester et al. (2008) fanden ebenfalls keine Unterschiede zwischen fünf- bis achtjährigen ICSI-, IVF- und NC-Kindern hinsichtlich Körperhöhe und –gewicht. Es gibt jedoch auch Studien, welche von nicht normgerechter Entwicklung künstlich gezeugter Kinder berichten. Koivurova et al. (2003) fanden in ihrer Untersuchung von dreijährigen IVF-gezeugten Kindern ein durchschnittlich geringeres Körpergewicht und –höhe. Da jedoch Frühgeborene mit in die Studie eingeschlossen waren, wurde von einem bereits niedrigeren Geburtsgewicht ausgegangen. Die IVF-Einlinge holten im ersten Lebensjahr an Gewichtszunahme und Längenwachstum nahezu auf. Trotz eines vermehrten Auftretens von low-birth-weight bei reifgeborenen ICSI- und IVF-Kindern wurde das Wachstum in einer Arbeit von Woldringh et al. (2011) bis zum vierten Lebensjahr im Vergleich zur NC-Kontrollgruppe aufgeholt. Zu ähnlichen Resultaten kamen Bonduelle et al. (2004). Auch hier wiesen die ART-Gruppen zunächst ein geringeres Geburtsgewicht aus. In der Messung im Alter von fünf Jahren relativierte sich dieser Abstand und erreichte keine statistische Relevanz mehr, nach Einbezug der elterlichen Maße.

Die erhobenen Befunde deckten sich somit mit der Mehrzahl derer Studien, welche ebenfalls Frühgeburtlichkeit und Mehrlinge im Studiendesign ausgeschlossen haben. Insgesamt liegen jedoch bislang wenige Studien vor, welche die Körpermaße größerer Kinder und Jugendlicher getrennt nach ICSI- und IVF-Zeugung untersuchten und auch die Meilensteine der Entwicklung explizit abfragten.

Zusammenfassend liegt das Studienkollektiv im bundesweiten Durchschnitt, was Übergewicht und Adipositas, aber auch die altersgemäße Entwicklung angeht. Ein erhöhtes Risiko für ICSI-gezeugte Kinder im Vergleich zu IVF-Kindern für

verzögerte körperliche Entwicklung ließ sich ebenso wenig wie ein erhöhtes Risiko für Übergewicht feststellen.

4.4. Wirkt sich die Zeugung durch ICSI anders als die Zeugung durch IVF auf die kognitive Entwicklung aus?

Die Messung der intellektuellen Fähigkeiten der Kinder ergab unerwartet signifikante Unterschiede zwischen den IVF- und ICSI-gezeugten Gruppen. Dabei waren möglichst viele die kognitive Entwicklung beeinflussende Faktoren im Studiendesign ausgeschaltet worden, wie zum Beispiel extreme Frühgeburtlichkeit. Weiterhin ist anhand der Resultate der körperlichen Untersuchung und der Anamneseerhebung festzustellen, dass die teilnehmenden Kinder keine erheblichen Defizite hinsichtlich der bisherigen Entwicklung und einen aktuell guten Gesundheitszustand aufwiesen, was positive Auswirkungen auf die kognitiven Leistungen haben sollte. Die ICSI- und IVF-Gruppen zeichneten sich weiterhin durch keine oder geringfügige Unterschiede bezüglich Gruppengröße, Geschlechterverteilung und Sozialstatus aus, was eine gute und valide Vergleichbarkeit herstellt.

Dieser Studie zufolge ist ICSI-gezeugten Einlingen ein klinisch relevantes Risiko für eine unterdurchschnittliche kognitive Entwicklung im Vergleich mit der Referenzgruppe sowie den IVF-gezeugten Einlingen zuzuschreiben. Dabei erreichte fast jedes vierte ICSI-gezeugte Kind einen Intelligenzquotienten von mehr als einer Standardabweichung unter der Referenzgruppe. Insgesamt war der durchschnittliche Intelligenzquotient der ICSI-gezeugten Gruppe eine halbe Standardabweichung niedriger als der der IVF-gezeugten Gruppe. Diese Kinder weisen somit erhebliche kognitive Defizite auf, welche einer speziellen Förderung bedürfen. Besonders im Bereich des Ganzheitlichen Denkens, welches sich durch Lösen räumlich-gestalthafter Probleme, dem Schließen von Analogien und Organisation von Reizen charakterisiert, war das Defizit der ICSI-gezeugten Gruppe deutlich zu erkennen.

Nur wenige der vorliegenden Arbeiten kommen zu übereinstimmenden Ergebnissen mit unserer Studie. Bowen et al. (1998) berichteten von einem

erhöhten Risiko einer verzögerten kognitiven Entwicklung von ICSI-gezeugten 12 Monate alten Kindern. Beeinflussend auf die Ergebnisse des heterogenen Kollektivs dürften sich der fehlende Ausschluss von Mehrlingen und Frühgeburten und die geringen Fallzahlen auswirken. Eine große multizentrische Studie von Ponjaert-Kristoffersen et al. (2004), welche in der Testung fünfjähriger ICSI-gezeugter Kinder den WPPSI-R verwendeten, fand insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen ICSI- und IVF-gezeugten Kindern. Jedoch schnitten ICSI-Kinder in einzelnen Untertests schlechter als die Referenzgruppe ab. Unter Verwendung des RAKITT fanden Knoester et al. (2008) in einer Fall-Kontrollstudie signifikant niedrigere IQ-Werte von ICSI-gezeugten Kindern im Vergleich mit der NC-Kontrollgruppe (6,8 IQ-Punkte). Dabei schnitten die ICSI-Kinder in allen Untertests, davon einigen auch signifikant, schlechter ab. In allen untersuchten Alterskategorien von fünf bis acht Jahren blieb der Unterschied konsistent. Der Vergleich mit der IVF-Gruppe blieb hingegen ohne statistische Signifikanz, jedoch erzielten ICSI-gezeugte Kinder tendenziell niedrigere IQ-Werte. Auffällig war in unserer Studie die signifikant größere Zahl von ICSI-gezeugten Kindern (23,5 %), welche einen unterdurchschnittlichen Intelligenzquotienten (<85 Punkte) aufwiesen. Dahingegen betraf nur 2,9 % der IVF-Kinder eine unterdurchschnittliche Intelligenz. Knoester et al. konnten ebenso mehr ICSI-Kinder mit unterdurchschnittlicher Intelligenz im Vergleich zu der NC-Gruppe detektieren. Dessen ungeachtet befand sich der mittlere Intelligenzquotient der ICSI-Gruppe wie auch in unserer Studie noch im Bereich normaler Intelligenz.
In einer Vielzahl von vorliegenden Studien wurde ART-Kindern eine normale kognitive Entwicklung zugeschrieben. Meist wurden Kinder im Kleinkindalter untersucht (Sutcliffe et al. 2003; Bonduelle et al. 2003). Die intellektuellen Fähigkeiten von ART-Kindern im Alter von fünf Jahren waren unter anderem Gegenstand der Untersuchung Studien mit zum Teil großen Fallzahlen, wie der von Wennerholm et al. (2006) und Place und Englert (2003). Hier fanden sich keine Unterschiede zwischen IVF- und ICSI-gezeugten Kindern im WPPSI-R.

Als eine der wenigen bisher vorliegenden Studien wurden in unserer Studie auch Kinder im fortgeschrittenen Schulalter untersucht. Lediglich Leunes et al. testeten 2006 und als follow-up 2008 acht- bis zehnjährige ICSI-gezeugte Kinder ohne signifikante Unterschiede zur natürlich gezeugten Referenzgruppe, mit jedoch

vermutlich durch den höheren mütterlichen Bildungsstand der ICSI-Kinder bedingten Tendenzen zu höheren IQ-Werten der ICSI-Kinder. Zudem war in der NC-Gruppe die Zahl frühgeborener Kinder höher, welche den durchschnittlichen IQ-Wert der NC-Gruppe negativ beeinflusste. Somit liegen zu wenige Studien, in denen ältere Kinder und Jugendliche getestet wurden, zum Vergleich vor.

Zur Intelligenztestung wurde in unserer Studie die K-ABC verwendet. Damit unterscheidet sie sich methodisch sich von den meisten Studien, welche meist zur Entwicklungstestung den Wechsler-Intelligenztest verwendeten. Die K-ABC hat den Vorteil, schon bei sehr jungen Probanden unter sechs Jahren eingesetzt werden zu können. Weiterhin liegt seine Überlegenheit gegenüber beispielsweise dem Wechsler-Intelligenztest bei der guten Eignung zur Untersuchung lernschwacher und kognitiv eingeschränkter Kinder (Laschkowski et al. 1999). Ferner wird das Ergebnis des Wechsler-Intelligenztests stark vom erworbenen Wissen des Probanden beeinflusst, wohingegen dieser Einflussfaktor bei der K-ABC deutlich minimiert ist (Goldbeck et al. 2009). Gerade ART-Kinder sind durch die Überbehütung durch ihre Eltern meist gut gefördert (Barnes et al. 2004) und verfügen über ein Elternhaus mit gehobenen Sozialstatus und Bildungsniveau (Carson et al. 2010). In der vorliegenden Literatur verwendete bisher eine weitere Studie (Ludwig et al. 2009) zur Intelligenztestung von 5,5jährigen ICSI-gezeugten Kindern die K-ABC. Die prospektive Studie mit 276 reifen ICSI-Einlingen und 273 natürlich gezeugten Kontrollkindern war einfach verblindet und zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der kognitiven Entwicklung zwischen ICSI- und NC-Kindern. Studien, welche ICSI- und IVF-gezeugte Kinder mittels K-ABC vergleichend untersucht haben, liegen bislang nicht vor. Der mögliche Einfluss des Messinstruments kann aufgrund der geringen Vergleichsmöglichkeiten in der Literatur somit nicht hinreichend geklärt werden.

Bisher konnte nicht veranschaulicht werden, wie groß der Einfluss der für die künstliche Befruchtung ursächlichen Infertilität auf die Entwicklung der Kinder ausfällt (Romundstad et al. 2008). Bekannte Chromosomenanomalien der teilnehmenden Kinder lagen nicht vor, dennoch könnten bisher unentdeckte Imprintingfehler und Chromosomenanomalien eine Rolle bei der Entstehung des Resultats dieser Studie spielen. Daneben besteht Forschungsbedarf hinsichtlich der ebenfalls nicht hinreichend erschlossenen Auswirkungen der Fertilisationsmethoden an sich, insbesondere des bei der ICSI-Methode

umgangenen Selektionsprozesses bei der Befruchtung. Somit sind die Unterschiede, welche in unserer Studie bei der Untersuchung der kognitiven Entwicklung von ICSI- und IVF-gezeugten Kindern aufgefallen sind, nach dem aktuellen Stand nicht genügend erklärbar.

Weitere Selektionsbias oder bis jetzt unbekannte konfundierende Faktoren können nicht ausgeschlossen werden. Einfluss auf unsere Resultate kann ferner die geringe Responserate von ca. 22 % ausgeübt haben. Ob, und wenn ja welche Selektionseffekte eine Rolle spielen, ist nicht zu erkennen, da keine Daten über die nicht-teilnehmenden Familien mit ICSI-gezeugten Kindern vorliegen. So kann nur spekuliert werden, ob an der Studie mehr Kinder mit kognitiven Schwierigkeiten angemeldet wurden, da möglicherweise eine Art von Hilfestellung von den Eltern erhofft wurde. Eltern mit unauffällig entwickelten Kindern hingegen könnten demnach weniger einen eigenen Nutzen in der Teilnahme an der Studie gesehen haben. Andererseits könnten gegebenenfalls Eltern von sehr stark beeinträchtigten Kindern eine Teilnahme an der Studie als zu belastend angesehen und aus diesem Grund darauf verzichtet haben. Anhand der Teilnahmerate sind jedoch die deutlichen Unterschiede zwischen IVF- und ICSI-gezeugten Kindern nicht zu klären.

Da im Vorfeld der Studie mit überprotektiven Eltern, welche großes Interesse an einer guten Entwicklung ihrer Kinder haben, gerechnet wurde, war die geringe Teilnahmerate überraschend. Möglicherweise überwiegt die Scham über die Inanspruchnahme assistierter Reproduktionsmedizin vor sich selbst und der Umgebung, sodass sich Eltern mit dieser Vergangenheit nicht weiter beschäftigen wollten.

4.5. Stärken und Schwächen der Studie

Wesentliche Stärken der Studie sind die klar getrennte Auswertung der Ergebnisse nach ICSI- und IVF-gezeugten Kindern und die umfassende Datenerhebung. Der Ausschluss von extremen Frühgeburten und Mehrlingen führte zur Reduktion des Einflusses daraus resultierender Probleme und unterscheidet sich damit von vielen vorliegenden Studien. Die Kohorte war hinsichtlich der Verteilung von ICSI- und IVF-gezeugten Kindern und des

Geschlechts relativ homogen. Auch hinsichtlich der soziodemographischen Daten wie dem sozioökonomischen Status der Familie und dem Altern der Eltern gab es bei ICSI- und IVF-gezeugten Kindern keine Divergenzen. Da wenige Studien die Entwicklung von Kindern über das Kleinkindalter hinaus erforscht haben, konnte so ein Beitrag zum Verständnis der Entwicklung der ART-Kinder auch in weiteren Altersstufen geleistet werden.

Neben der bereits diskutierten niedrigen Responserate ist insgesamt anzumerken, dass die Studienkohorte relativ klein war und sich nur aus Kindern zusammensetzte, welche nach Fertilitätsbehandlung in zwei Reproduktions-zentren geboren wurden. Somit sind regional-spezifische Effekte und solche, welche auf die Prozeduren an sich zurückführen, nicht auszuschließen. Zur besseren Vergleichbarkeit der Daten sollten in folgenden Studien Kontrollgruppen eingesetzt werden.
Es bleibt Raum für weitere, prospektive und auch multizentrische Studien, die die Kinder über das zehnte Lebensjahr hinaus bis in das Jugendlichen- und Erwachsenenalter begleiten.
Weitere Studien sollten auch den Einfluss von Förderung und die Schulleistungen der Kinder sowie den elterlichen Bildungsstand berücksichtigen, um die kognitiven Fähigkeiten noch besser zu beurteilen.

4.6. Schlussfolgerungen

Die Studie konnte zeigen, dass ICSI- und IVF-gezeugte Kinder keine signifikanten perinatalen Probleme aufwiesen. Die Morbidität unterschied sich nicht von der Normalbevölkerung und auch die übrige körperliche Entwicklung war erfreulich unauffällig.
Die Intelligenztestung zeigte ein erhöhtes Risiko für eine verzögerte kognitive Entwicklung ICSI-gezeugter Kinder.
Im Hinblick auf die Ergebnisse der Intelligenztestung ist eine umfassende Aufklärung von infertilen Paaren, welche sich für künstliche Fertilisation mittels ICSI interessieren, über die bisherige Studienlage sinnvoll und notwendig. Besonderes Augenmerk sollte auf die Information über das potentielle Risiko für

eine verzögerte kognitive Entwicklung von ICSI-gezeugten Kindern gelegt werden. Kinder, welche nach einer ART-Prozedur geboren wurden, sollten in ihrer Entwicklung gut und multimodal betreut werden, damit mögliche Defizite rasch erkannt und durch Förderung verbessert beziehungsweise behoben werden können.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit ist Teil eines Forschungsprojekts zur Untersuchung der körperlichen, kognitiven und psychosozialen Entwicklung von fünf- und zehnjährigen Kindern, welche durch Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) und In-vitro-Fertilisation (IVF) gezeugt wurden. Untersucht wurden in dieser Arbeit die möglichen perinatalen Unterschiede sowie die potentiellen Divergenzen hinsichtlich körperlicher und kognitiver Entwicklung sowie Morbidität zwischen ICSI- und IVF-gezeugten Kindern.

Es wurden 69 künstlich gezeugte Kinder, davon 34 ICSI- und 35 IVF-gezeugte Kinder in zwei Kohorten mit einem Durchschnittsalter von 5,3 bzw. 10,1 Jahren untersucht. Die Alterskohorten wurden ausgewählt, weil sie wichtige Meilensteine der Entwicklung repräsentieren. Zur Vermeidung konfundierender Risikofaktoren, wurden Mehrlinge und vor der 35. Schwangerschaftswoche geborene Kinder von der Studie ausgeschlossen.

In der Untersuchung der soziodemographischen Daten, dazu gehörten das Alter der Eltern, der sozioökonomische Status und die Anzahl der Geschwister, wurden keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den teilnehmenden ICSI- und IVF-gezeugten Kinder festgestellt.

Hinsichtlich der prä- und perinatalen Entwicklung waren keine Unterschiede zwischen ICSI- und IVF-gezeugten Kindern zu verzeichnen. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich Frühgeburtlichkeit und Geburtsgewicht und –länge. IVF- und ICSI-gezeugte Kinder entwickelten sich gleich gut, sodass es zu keinen Unterschieden bei Morbidität und dem Erreichen der psychomotorischen Meilensteine der Entwicklung kam. Auch in der körperlichen Untersuchung und der Bestimmung der Körpermaße wurden keine Unterschiede zwischen IVF- und ICSI-gezeugten Kindern gefunden.

Die intellektuellen Fähigkeiten der Kinder wurden mittels Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) gemessen. Es zeigte ein deutlicher Unterschied der intellektuellen Leistungen zwischen ICSI- und IVF-Kindern. Im Vergleich mit den IVF-Kindern, welche einen durchschnittlichen Intelligenzquotienten (IQ) von 102 Punkten erzielten, wiesen ICSI-Kinder mit durchschnittlich 94 IQ-Punkten einen signifikant niedrigeren IQ auf. In allen Subskalen waren die Resultate der ICSI-gezeugten Kinder geringer, wobei eine Signifikanz in den Skalen Ganzheitliches

Denken, Skala der Intellektuellen Fähigkeiten und der Fertigkeitenskala erreicht wurde. Die Skala des Einzelheitlichen Denkens verfehlte das Signifikanzniveau. Insgesamt erreichten die meisten teilnehmenden Kinder IQ-Werte im Normalbereich der Referenzgruppe (M=98,2).

Im Ganzen präsentierte sich ein altersentsprechendes gesundes Kollektiv, welches weder in der kindlichen Entwicklung noch bei der körperlichen Untersuchung ausdrückliche Auffälligkeiten bot. Es konnte nicht gezeigt werden, dass ICSI-gezeugte Kinder mehr perinatale Probleme boten oder sich körperlich schlechter als IVF-gezeugte Kinder entwickelten. Die Daten decken sich weitestgehend mit der Studienlage.
Die Untersuchung der kognitiven Fähigkeiten ergab ein erhöhtes Risiko der ICSI-gezeugten Kinder für eine verzögerte kognitive Entwicklung im Vergleich zu IVF-gezeugten Kindern. Damit unterscheiden sich die Ergebnisse von der Mehrzahl vorliegender Studien, die meist jüngere Kinder mit anderen Messinstrumenten untersuchten.
Die Ursache für die geringeren kognitiven Leistungen der ICSI-Kinder bleibt spekulativ. Kausale Zusammenhänge mit der Technik der ICSI-Methode oder noch nicht benennbaren Ursachen, die zur Infertilität der Eltern führten, und damit zur Inanspruchnahme der Reproduktionsmedizin, sind möglich. Ferner können bisher nicht bekannte Chromosomenanomalien der ICSI-gezeugten Kinder Einfluss auf das Ergebnis ausgeübt haben. Eine niedrige Responserate von ca. 22 % und die kleine Gruppengröße führen zu einer kritischen Betrachtung der Studienergebnisse durch einen möglichen Selektionsbias.

Nachfolgende, multizentrische Studien mit größeren Fallzahlen werden zur Bestätigung der hier gefundenen Resultate benötigt, um abschließende Aussagen über ein erhöhtes Risiko für verzögerte kognitive Entwicklung von ICSI-gezeugten Kindern treffen zu können.
Die Ergebnisse der Studie sollten ferner Einfluss auf die Aufklärung an einer ICSI interessierter Paare haben. Es wäre bedeutend, diese über das potentielle Risiko der verzögerten kognitiven Entwicklung zu informieren und die Kinder in ihrer Entwicklung zu begleiten, um eventuelle Entwicklungsverzögerungen rechtzeitig zu erkennen und die Kinder entsprechend ihrer Bedürfnisse zu fördern.

6. Literaturverzeichnis

1. Agarwal P, Kia Ee Loh S, Bee Lim S, Sriram B, Daniel ML, Heong Yeo S, Heng D: Two-year neurodevelopmental outcome in children conceived by intracytoplasmic sperm injection: prospective cohort study BJOG 112: 1376–1383 (2005)

2. Barnes J, Sutcliffe AG, Kristoffersen I, Loft A, Wennerholm U, Tarlatzis BC, Kantaris X, Nekkebroeck J, Hagberg BS, Madsen SV, Bonduelle M: The influence of assisted reproduction on family functioning and children's socio-emotional development: results from a European study. Hum Reprod 19: 1480–1487 (2004)

3. Belva F, Henriet S, Liebaers I, Van Steirteghem A, Celestin-Westreich S: Medical outcome of 8-year-old singleton ICSI children (born ≥ 32 weeks` gestation) and a spontaneously conceived comparison group. Hum Reprod 22: 506-515 (2007)

4. Bergmann KE, Bergmann RL, Ellert U, Dudenhausen JW: Perinatale Einflussfaktoren auf die spätere Gesundheit Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS) Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch- Gesundheitsschutz 50: 670-676 (2007)

5. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A, Narwal R, Adler A, Garcia CV, Rohde SS, Say L, Lawn JE: National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet 379: 2162-2172 (2012)

6. Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A, Libaers I: Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. Hum Reprod 17: 2600-2614 (2002)

7. Bonduelle M, Ponjaert I, Van Steirteghem A, Derde MP, Devroey P, Liebaers I: Developmental outcome at 2 years of age for children born after ICSI compared with children born after IVF. Hum Reprod 18: 342-350 (2003)

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

9. Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriet S, Mau C, Victorin-Cederquist A, Van Steirteghem A, Balaska A, Emberson JR, Sutcliffe AG: A multi-centre study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. Hum Reprod 20: 413-419 (2005)

10. Bowdin S, Allen C, Kirby G, Brueton L, Afnan M, Barratt C, Kirkman-Brown J, Harrison R, Maher ER, Reardon W: A survey of assisted reproductive technology births and imprinting disorders. Hum Reprod 22: 3237-40 (2007)

11. Bowen JR, Gibson FL, Leslie GI, Saunders D: Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. Lancet 351: 1529-1534 (1998)

12. Buckett WM, Chian RC, Holzer H, Dean D, Usher R, Tan SL: Obstetric Outcomes and Congenital Abnormalities After In Vitro Maturation, In Vitro Fertilization, and Intracytoplasmic Sperm Injection. Obstet Gynecol 110: 885-891 (2007)

13. Bühler K, Bals-Pratsch M, Kupka MS, Dahncke W: DIR Jahrbuch 2009 Modifizierter Nachdruck aus: J Reproduktionsmed Endokrinol 7: 470-97. J. Reproduktionsmed. Endokrinol 7 (Supplementum 1) (2010)

14. Carson C, Kurinczuk JJ, Sacker A, Kelly Y, Klemetti R, Redshaw M, Quigley MA: Cognitive development following ART: effect of choice of comparison group, confounding and mediating factors. Hum Reprod 25: 244-252 (2010)

15. Cox GF, Burger J, Lip V, Mau UA, Sperling K, Wu BL, Horsthemke B: Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. Am J Hum Genet 71: 156-160 (2002)

16. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, Haan EA, Chan A: Reproductive Technologies and the Risk of Birth Defects. N Engl J Med 366: 1803-1813 (2012)

17. De Geyter C, De Geyter M, Steimann S, Zhang H, Holzgreve W: Comparative birth weights of singletons born after assisted reproduction and conception in previously infertile women. Hum Reprod 21: 705-712 (2006)

18. De Schepper J, Belva F, Schiettecatte J, Anckaert E, Bonduelle M: Testicular growth and tubular function in prepubertal boys conceived by intracytoplasmic sperm injection. Hormon research 71: 359-363 (2009)

19. Diedrich K, Hepp H, Kentenich H, Kreß H, Lilie H, Neises M, Nieschlag E, Nippert I, Schwinger E, Scriba P, Wollersheim U, Woopen C: Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion Bekanntmachung der Bundesärztekammer Dt Ärztebl 103: 1392-1403 (2006)

20. DIR (Deutsches IVF-Register): DIR-Jahrbuch 2007. Bad Segeberg (2008)

21. Embryonenschutzgesetz vom 13.12.1990 (§ 1 Abs. 1 Nr. 3 EschG)

22. El-Chaar D, Yang Q, Gao J, Bottomley J, Leader A, Wen SW, Walker M: Risk of birth defects increased in pregnancies conceived by assisted human reproduction. Fertil Steril 92: 1557-1561 (2009)

23. Englert E, Poustka F: Basisdokumentation für Kinder und Jugendliche (Frankfurter Dokumentationssystem) (1998)

24. Feichtinger W, Obruca A, Brunner M: Sex chromosomal abnormalities and intracytoplasmic sperm injection. Lancet 346: 1566-1567 (1995)

25. Franco Junior JG, Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Carillo SV, Silva P, Martinhago CD, Oliveira JB: Concerns regarding the follow-up of children conceived after assisted reproduction in Latin America. Reprod Biomed Online 9: 127-128 (2004)

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Fehlbildungsrisiko der mit der Methode ICSI gezeugten Kinder im Vergleich zu IVF- bzw. natürlich konzipierten Kindern. Zusammenfassender Bericht (2008)

27. Gicquel C, Gaston V, Mandelbaum J, Siffroi JP, Flahault A, Le Bouc Y: In Vitro Fertilization May Increase the Risk of Beckwith-Wiedemann Syndrome Related to the Abnormal Imprinting of the KCNQ1OT Gene. Am J Hum Genet 72: 1338–1341 (2003)

28. Goldbeck L, Gagsteiger F, Mindermann I, Ströbele S, Izat Y. Cognitive development of singletons conceived by intracytoplasmic sperm injection or in-vitro fertilisation at age five and ten years. J Pediatr Psychol 34: 774-781 (2009)

29. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S: The risk of major birth defects after introcytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. N Engl J Med 346: 725-730 (2002)

30. Hansen M, Colvin L, Petterson B, Kurinczuk JJ, de Klerk N, Bower C: Admission to hospital of singleton born following assisted reproductive technology (ART). Hum Reprod 23: 1297-1305 (2008)

31. Hvidtjørn D, Grove J, Schendel DE, Væth M, Ernst E, Nielsen LN, Thorsen P: Cerebral Palsy Among Children Born After in Vitro Fertilization: The Role of Preterm Delivery - A Population-Based, Cohort Study. Pediatrics 118: 475-483 (2006)

32. Jain T, Gupta RS: Trends in the use of intracytoplasmic sperm injection in the United States. N Engl J Med 357: 251-257 (2007)

33. Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO: Cancer Risk in Children and Young Adults Conceived by In Vitro Fertilization. Pediatrics 126: 270-276 (2010)

34. Kamtsiuris P, Atzpodien K, Ellert U, Schlack R, Schlaud M: Prävalenz von somatischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS) Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz. 50: 686–700 (2007)

35. Katalinic A, Rösch C, Ludwig M: German ICSI-follow-Up Study Group: Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. Fertil Steril 81: 1604-1616 (2004)

36. Kaufman AS, Kaufman NL: K-ABC Administration and Scoring Manual. Circle Pines, MN: American Guidance Service (1983)

37. Kaufman AS, Kaufman NL: K-ABC. Kaufman Assessment Battery for Children, Deutsche Version. Individualtest zur Messung von Intelligenz und Fertigkeit bei Kindern. (dtsch. Bearbeitung Melchers, P und Preuß, U, 6. ed.) Göttingen Hogrefe (2001)

38. Kleining G, Moore H: Das soziale Selbstbild der Gesellschaftsschichten in Deutschland. Kölner Zeitschrift für Soziologie und Sozialpsychologie 12: 86-119 (1960)

39. Klemetti R, Gissler M, Hemminki E: Comparison of perinatal health of children born from IVF in Finland in the early and late 1990s. Hum Reprod 17: 2192-2198 (2002)

40. Klemetti R, Sevón T, Gissler T, Hemminki E: Health of Children Born as a Result of In Vitro Fertilization. Pediatrics 118: 1819-1827 (2006)

41. Knoester M, Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM, van der Westerlaken LA, Walther FJ, Veen S: 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: 1638-46 (2007)

42. Knoester M, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, van der Westerlaken LA, Walther FJ, Veen S: Perinatal outcome, health, growth, and medical care utilization of 5- to 8-year-old intracytoplasmic sperm injection singletons. Fertil Steril 89: 1133-46 (2008)

43. Knoester M, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, van der Westerlaken LA, Walther FJ, Veen S: Cognitive development of singletons born after intracytoplasmic sperm injection compared with in vitro fertilization and natural conception. Fertil Steril 90: 289–296 (2008)

44. Koivurova S, Hartikainen AL, Sovio U, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Järvelin MR: Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. Hum Reprod 17: 1391-1398 (2002)

45. Koivurova S, Hartikainen AL, Sovio U, Gissler M, Hemminki E, Järvelin MR: Growth, psychomotor development and morbidity up to 3 years of age in children born after IVF. Hum Reprod 18: 2328-2336 (2003)

46. Kurth BM, Schaffrath Rosario A: Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS).

Bundesgesundheitsbl- Gesundheitsforsch- Gesundheitsschutz 50: 736-743 (2007)

47. Lanzendorf SE, Maloney MK, Veeck LL, Slusser J: A preclinical evaluation of pronuclear formation by microinjection of human spermatozoa into human oocytes. Fertil Steril 49: 835-842 (1988)

48. LaSala G, Gallinelli A, Fagandini P, Bevolo P, Landini A, Ballabeni A, Gasparini F, Leni M, Toricelli L: Developmental outcome at one and two years of children conceived by introcytoplasmic sperm injection. Int J Fertil Womens Med 49: 113-119 (2004)

49. Laschkowski W, Bauernschmidt U, Drechsel HM, Prade B, Schuster D: Arbeitsmaterialien zur Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC). http://www.sfz-e.de/tz2/seiten/download/k-abc.pdf (1999)

50. Leslie GI, Gibson FL, McMahon C, Cohen J, Saunders DM, Tennant C: Children conceived using ICSI do not have an increased risk of delayed mental development at 5 years of age. Hum Reprod 18: 2067-2072 (2003)

51. Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, Liebaers I, Ponjaert-Kristoffersen I: Cognitive and motor development of 8-year-old children born after ICSI compared to spontaneously conceived children. Hum Reprod 21: 2922-2929 (2006)

52. Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, Liebaers I, Ponjaert-Kristoffersen I: Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton children born after ICSI compared with spontaneously conceived children. Hum Reprod 23: 105-111 (2008)

53. Lidegaard Ø, Pinborg A, Andersen AN: Imprinting diseases and IVF: Danish National IVFcohort study. Hum Reprod 20: 950–954 (2005)

54. Loft A, Petersen K, Erb K, Mikkelsen AL, Grinsted J, Hald F, Hindkjær J, Nielsen KM, Lundstrom P, Gabrielsen A, Lenz S, Hornnes P, Ziebe S, Ejdrup HB, Lindhard A, Zhou Y, Nyboe Andersen A: A danish national cohort of 730 infants born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) 1994-1997. Hum Reprod 14: 2148-2148 (1999)

55. Ludwig AK, Katalinic A, Thyen U, Sutcliffe A, Diedrich K, Ludwig M: 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: 115–124 (2009)

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

57. Ludwig AK, Hansen A, Katalinic A, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M, Thyen U: Assessment of vision and hearing in children conceived spontaneously and by ICSI: a prospective controlled, single blinded follow-up-study. Reprod Biomed Online 20: 391-397 (2010)

58. Ludwig M, Katalinic A: Die deutsche ICSI-Follow-up-Studie – Zusammenfassung der Ergebnisse publizierter Arbeiten und Einordnung in die aktuelle Studienlage. J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2: 151-162 (2005)

59. Maher ER, Brueton LA, Bowdin SC, Luharia A, Cooper W, Cole TR, Macdonald F, Sampson JR, Barratt CL, Reik W, Hawkins MM: Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). J Med Gen Jan 40: 62-64 (2003)

60. Melchers P, Preuß, U: [Revision of the Kaufman Assessment Battery for Children for German speaking regions. Part 2: Areas of application and

criteria of reliability]. Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie 20: 223–231 (1992)

61. Melchers P, Preuß, U: Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC), Deutsche Fassung (2. korrigierte und ergänzte Aufl.). Frankfurt am Main: Swets & Zeitlinger (1994)

62. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC: Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet 340: 17-18 (1992)

63. Papaligoura Z, Panopoulou-Maratou O, Solman M, Arvaniti K, Sarafidou J: Cognitive development of 12 month old Greek infants conceived after ICSI and the effects of the method on their parents. Hum Reprod, 19: 1488-1493 (2004)

64. Place I, Englert Y: 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: 1388-1397 (2003)

65. Ponjaert-Kristoffersen I, Tjus T, Nekkebroeck J, Squires J, Verté D, Heimann M, Bonduelle M, Palermo G, Wennerholm UG: Psychological follow-up study of 5-year-old ICSI children. Hum Reprod 19: 2791–2797 (2004)

66. Ponjaert-Kristoffersen I, Bonduelle M, Barnes J, Nekkebroeck J, Loft A, Wennerholm UB, Tarlatzis BC, Peters C, Hagberg BS, Berner A, Sutcliffe AG: International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in vitro fertilization-conceived and naturally conceived 5-year-old child outcomes: cognitive and motor assessments. Pediatrics 115: e283-e289 (2005)

67. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Corres A, Hobbs CA, Rasmussen SA: Assisted reproductive technology and major birth defects in the United States. Hum Reprod 24: 360-366 (2009)

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

69. Schubert I, Horch K, Kahl M, Köster I, Meyer C, Reiter S: Schwerpunktbericht der Gesundheitsberichterstattung des Bundes-Gesundheit von Kindern und Jugendlichen. Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt (2004)

70. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E, Stuber T, Duplain H, Garcin S, de Marchi SF, Nicod P, Germond M, Allemann Y, Sartori C: Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. Circulation 125: 1890-1896 (2012)

71. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS: Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. N Engl J Med 346: 731-737 (2002)

72. Schieve LA, Ferre C, Peterson HB, Macaluso M, Reynolds MA, Wright VC: Perinatal Outcome Among Singleton Infants Conceived Through Assisted Reproductive Technology in the United States. Obstet Gynecol 103: 1144-1153 (2004)

73. Starker A, Lampert T, Worth A, Oberger J, Kahl H, Bös K: Motorische Leistungsfähigkeit. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS) Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 50: 775–783 (2007)

74. Statistisches Bundesamt: Statistisches Jahrbuch 2012: 36 https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/GesellschaftundStaat/Bevoelkerung.pdf?__blob=publicationFile

75. Statistisches Bundesamt Pressemitteilung Nr.098 vom 19.03.2012: Fast ein Drittel aller Krankenhausentbindungen per Kaiserschnitt https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2012/03/PD12_098_231pdf.pdf;jsessionid=E72F49B273253B9066E1D4771CF41A65.cae4?__blob=publicationFile

76. Steptoe PC, Edwards RG: Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet 312: 366 (1978)

77. Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE: Körpermaße bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 50: 659-669 (2007)

78. Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnstrom O, Koster M, Stjernqvist K: Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: A population based study. Lancet 359: 461-465 (2002)

79. Sutcliffe AG, Taylor B, Saunders K, Thornton S, Lieberman BA, Grudzinskas JG: Outcome in the second year of life after in-vitro-fertilisation by intracytoplasmic sperm injection: a UK case control study. Lancet 357: 2080-2084 (2001)

80. Sutcliffe AG, Saunders K, McLachlan R, Taylor B, Edwards P, Grudzinskas G, Leiberman B, Thornton S: A retrospective case-control study of developmental and other outcomes in a cohort of Australian children conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with a similar group in the United Kingdom. Fertil Steril 79: 512-516 (2003)

81. Wen SW, Walker MC, Léveillé MC, Leader A: Intracytoplasmic sperm injection: promises and challenges. CMAJ 171: 845-846 (2004)

82. Wennerholm UB, Bonduelle M, Sutcliffe A, Bergh C, Niklasson A, Tarlatzis B, Kai CM, Peters C, Victorin-Cederqvist A, Loft A: Paternal sperm concentration and growth and cognitive development in children born with a gestational age more than 32 weeks after assisted reproductive therapy. Hum Reprod 21: 1514-1520 (2006)

83. WHO-Datenbank: European health for all database (HFA-DB): Caesarean sections per 1000 live births in Germany 1996 &2009 http://data.euro.who.int/hfadb/

84. Woldringh GH, Hendriks JCM, van Klingeren J, van Buuren S, Kollée LAA, Zielhuis GA, Kremer JAM: Weight of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection singletons in early childhood. Fertil Steril 95: 2775-2777 (2011)

85. Wright VC, Chang J, Jeng G, Macaluso M, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2005 MMWR Surveill Summ 57: 1-23 (2008)

86. Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J: Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. BMJ 333: 679 (2006)

Danksagung

Zunächst bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. L. Goldbeck für die Überlassung des Themas und die Betreuung während des Prozesses dieser Arbeit.

Dem IVF-Zentrum Ulm, insbesondere Herrn Dr. F. Gagsteiger, und dem Kinderwunsch- und Hormonzentrum der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikum Ulms danke ich für die freundliche Zusammenarbeit und Bereitstellung ihrer Patientendaten.

Frau Dr. S. Ströbele danke ich für die gute Zusammenarbeit während der praktischen Durchführung der Untersuchungen.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden für die moralische Unterstützung.

Besonders bedanken möchte ich mich bei allen Kindern und ihren Eltern für die Teilnahme an der Studie.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.