

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Schwangerschaftsrisiken und Outcome der Kinder nach

ART

Diedrich K, Banz-Jansen C, Ludwig AK

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2011; 8 (2), 108-111

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

Schwangerschaftsrisiken und Outcome der Kinder nach ART

K. Diedrich¹, C. Banz-Jansen¹, A. K. Ludwig²

Diese Übersichtsarbeit liefert einen Überblick zu den Schwangerschafts- und Geburtsrisiken nach assistierter Reproduktionstechnik (ART) sowie zu der Gesundheit der nach ART geborenen Kindern. Schwangerschaften nach ART weisen häufiger Komplikationen auf als spontan konzipierte Schwangerschaften. Das größte Risiko der ART sind die Mehrlingsschwangerschaften. Aber auch Einlingsschwangerschaften nach ART haben ein größeres Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, Plazentalösung und Placenta praevia sowie ein schlechteres neonatales Outcome als spontan konzipierte Einlingsschwangerschaften. Fehlbildungen treten bei Kindern nach ART häufiger auf. Allerdings scheint die Risikoerhöhung für all diese Risiken am ehesten auf die Subfertilität der Eltern zurückzuführen zu sein, und nicht auf die reproduktive Technologie.

Schlüsselwörter: Schwangerschaft, Kinder, ART

Risks of Pregnancy and Outcome in Children Born After ART. This review gives an overview about the risks of pregnancy, birth and health of children born after assisted reproduction (ART). Pregnancies after ART show a higher rate of complications than pregnancies after spontaneous conception. The highest risk of ART is multiple pregnancy. But even single pregnancies after ART have a higher risk for preeclampsia, placental abruption, placenta previa and a worse neonatal outcome than single pregnancies after spontaneous conception. There is a higher rate of malformation after ART. However the higher risk seems to be due to subfertility of the parents and not to the ART. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2011; 8 (2): 108–11.**

Key words: pregnancy, children, ART

Diese Veröffentlichung entstand in der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Zukunft mit Kindern – Fertilität und gesellschaftliche Entwicklung“, die gemeinsam von der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften und der Nationalen Akademie der Wissenschaften, Leopoldina, getragen und von der Jacobs Foundation gefördert wird.

■ Einleitung

Weltweit wurden bis 2008 4,3 Mio. Kinder nach assistierter Reproduktionstechnik (ART) geboren. In Deutschland sind im Zeitraum von 1997 bis 2009 144.000 Kinder nach ART geboren worden. Seit der Verbreitung der assistierten Reproduktion werden auch die Risiken für die Schwangerschaften und für die Gesundheit der Kinder kritisch hinterfragt. Risiken für die Schwangerschaften und die Gesundheit der Kinder ergeben sich durch die vielfältigen Einflussfaktoren und Manipulationen der Therapie, jedoch auch die zugrundeliegende Subfertilität der Eltern kann ein Risiko für Schwangerschaften und Kinder nach ART darstellen.

Insgesamt sind Schwangerschaften nach ART mit mehr Risiken und einem schlechteren neonatalen Outcome behaftet. Dies muss dem betreuenden Frauenarzt bewusst sein und die Paare müssen

über die Risiken für die Gesundheit der Kinder aufgeklärt sein. Daher werden die Daten zu den Schwangerschaften und der Gesundheit der Kinder in dieser Arbeit zusammengestellt und diskutiert:

1. Risiko einer Fehlgeburt und Extrauterin gravidität
2. Mehrlingsrisiko
3. Aneuploidie-Screening („preimplantation genetic screening“)
4. Fehlbildungen
5. Schwangerschaftsrisiken und neonatales Outcome
6. Post-neonatale Gesundheit der Kinder nach ART

■ Risiko einer Fehlgeburt und Extrauterin gravidität

Die Abortrate liegt nach IVF und ICSI bei 15–30 %, nach donogener Insemination liegen die Angaben in der Literatur bei 10–20 % und nach Kryotransfer bei 20–25 %. Die Abortrate nach Spontankezeption wird mit 10–15 % angege-

ben [1]. Der Vergleich der Abortraten nach ART und spontanen Konzeption ist schwierig, da die Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion früher diagnostiziert werden und intensiver überwacht werden. Außerdem handelt es sich aufgrund altersbedingt höherer genetischer Risiken (Chromosomenanomalien) und endokriner Störungen (z. B. Insulinresistenz bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarsyndrom) um ein besonderes Risikokollektiv. Zwei vorliegende vergleichende retrospektive Studien konnten belegen, dass vor allen Dingen die Risikofaktoren der Kinderwunschpaare und nicht die Kinderwunschbehandlung selbst das erhöhte Abortrisiko mit sich bringen [2, 3].

Das Risiko für eine Extrauterin gravidität nach ART ist im Vergleich zur spontanen Konzeption mit 2–8 % erhöht und korreliert mit dem Anteil der Patientinnen, die eine Tubenpathologie aufweisen.

Eingegangen: 10. Dezember 2010; akzeptiert nach Revision: 18. Februar 2011

Aus der ¹Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, und dem ²Endokrinologie-Kinderwunsch-Pränatale Medizin im Barkhof, amedes-Gruppe Hamburg

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Klaus Diedrich, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, D-23562 Lübeck, Ratzeburger Allee 160; E-Mail: klaus.diedrich@uk-sh.de

■ Risiko einer Mehrlingschwangerschaft: Die bedeutendste Komplikation der Sterilitätstherapie

Die Inzidenz von Mehrlingsschwangerschaften hat in den vergangenen Jahrzehnten dramatisch zugenommen. Eine schwedische Studie zeigte, dass die Zahl der Zwillingsgeburten in Schweden zwischen 1973 und 1995 um 79 % angestiegen ist [4]. Das Deutsche-IVF-Register gibt für das Jahr 2009 eine Zwillingsgeburtenrate von 20,8 % und eine Drillingenrate von 0,8 % nach IVF und ICSI an [5]. Bergh et al. konnten zeigen, dass ein Kind nach IVF, verglichen mit der allgemeinen Bevölkerung, ein 20-fach erhöhtes Risiko hat, einer Mehrlingsschwangerschaft zu entstammen [4].

Die Mehrlingsschwangerschaften stellen mit ihren medizinischen, sozialen und ökonomischen Konsequenzen das größte Risiko der assistierten Reproduktion dar. Auch Zwillingschwangerschaften, die insbesondere von den Patienten als wünschenswerter Erfolg der assistierten Reproduktion gewertet werden, weisen, verglichen mit Einlingschwangerschaften, eine erhöhte Morbidität und Mortalität auf. Verglichen mit Einlingen ist die neonatale Mortalität bei Zwillingen um das 7-Fache und bei Drillingen und höhergradigen Mehrlingen um das 20-Fache erhöht [6, 7].

Die Frühgeburtlichkeit ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für eine Zerebralparese oder eine mentale Retardierung. Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko einer Zerebralparese für Zwillinge um das 5-Fache und für Drillinge um das 17-Fache gegenüber Einlingen erhöht ist [8]. Strömberg et al. untersuchten die neurologische Entwicklung bei 5680 Kindern nach IVF und 11.360 gemischten Kontrollen [9]. Im Vergleich zu den Kontrollen war bei Kindern nach IVF das Risiko für eine Zerebralparese und für Entwicklungsstörungen erhöht (OR 2,1 bzw. 2,3). Wiederum war diese Risikoerhöhung hauptsächlich durch die hohe Anzahl von Zwillingen, die Frühgeburtlichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht verursacht.

Der Transfer von nur 1 oder 2 Embryonen bildet die effektivste Strategie, das

Mehrlingsrisiko zu minimieren. Die Strategie des Transfers von nur einem Embryo ist aufgrund der fehlenden Möglichkeit der Embryonenselektion (Embryonenschutzgesetz) in Deutschland nicht ohne Einschränkung der Schwangerschaftschancen möglich.

Diese Daten unterstreichen die Notwendigkeit einer individuellen Risikoabschätzung und der ausführlichen Beratung der Paare über ihr individuelles Mehrlingsrisiko. Die starke Dominanz des Kinderwunsches erschwert die Aufklärung der Paare und beeinflusst deren Entscheidung über die Zahl der zu transferierenden Embryonen. Häufig wird eine Mehrlingsschwangerschaft von den Sterilitätspatienten als ideale Möglichkeit gesehen, zu der ersehnten Familie zu gelangen [10].

■ Aneuploidie-Screening („preimplantation genetic screening“, PGS)

Es ist bekannt, dass ein Schwangerschaftseintritt nach Kinderwunschbehandlung entscheidend durch das Alter der Frau beeinflusst wird und nach dem 35. Lebensjahr diese Chance von 27 % pro Zyklus auf 15 % pro Zyklus mit dem 40. Lebensjahr abfällt [5]. Diese altersbedingte Reduktion des Schwangerschaftseintritts ist unabhängig von der Art der Sterilitätsbehandlung.

Da die chromosomalen Störungen ebenfalls mit dem Alter der Frauen zunehmen, lag es nahe, durch ein Aneuploidie-Screening (PGS) diese Embryonen zu erkennen und vom Embryotransfer auszuschließen. Beweisend für eine Verbesserung der Schwangerschaftsrate nach dem 37. Lebensjahr der Frau kann jedoch nur eine prospektiv randomisierte Studie sein, bei der in einem Arm das Aneuploidie-Screening durchgeführt und im anderen Arm darauf verzichtet wird. Bislang konnte durch das Aneuploidie-Screening die Schwangerschaftsrate erstaunlicherweise nicht verbessert werden [11]. Diese Ergebnisse haben sowohl die ASRM und ESHRE zu der eindeutigen Empfehlung gebracht, dass das PGS in Verbindung mit der Technik der Blastomerenbiopsie und nachfolgender FISH nicht geeignet ist, die Schwangerschaftsrate bei älteren Patientinnen zu verbessern und die Fehlgeburtsrate zu reduzieren.

■ Schwangerschaftsrisiken und neonatales Outcome

In Schwangerschaften nach ART treten häufiger Schwangerschaftserkrankungen auf, so ist das Risiko für eine Präeklampsie, eine Plazentalösung oder eine Placenta praevia signifikant erhöht [12].

Ein systematischer Review und eine Meta-Analyse zum Outcome von Einlingsschwangerschaften nach ART zeigen auch für Einlinge ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit, ein niedriges Geburtsgewicht und eine erhöhte perinatale Mortalität [12, 13].

Es gibt viele Hinweise darauf, dass der unerfüllte Kinderwunsch selbst einen Risikofaktor für Komplikationen in der Schwangerschaft und das neonatale Outcome der Kinder darstellt [14]. Dies betrifft Risiken für vorzeitige Plazentalösungen, Präeklampsien und Sectionen, eine intrauterine Wachstumsretardierung bzw. Frühgeburtlichkeit. So konnte gezeigt werden, dass allein eine Dauer von über einem Jahr bis zur Konzeption (auch bei Spontankonzeption) einen Risikofaktor für Präeklampsie, Plazentalösung, Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht darstellte [15–17]. Spontan eingetretene Schwangerschaften bei Kinderwunschpatienten, Schwangerschaften nach ovarieller Stimulation und Schwangerschaften nach Insemination zeigen ganz ähnlich erhöhte Schwangerschaftsrisiken und ein ähnliches neonatales Outcome wie Schwangerschaften nach ART [2, 15, 18, 19].

Die Ursache für diese Beobachtung ist offen, möglicherweise spielen hier epigenetische Risikofaktoren eine wesentliche Rolle [20].

■ Fehlbildungen nach ART

Seit 2004 wurden 3 Meta-Analysen publiziert, die die Daten zur Rate großer Fehlbildungen nach ART zusammenfassen [21–23]. Demnach gibt es keinen Unterschied in der Fehlbildungsrate zwischen IVF und ICSI, allerdings ist das Fehlbildungsrisiko nach assistierter Reproduktion (IVF und ICSI) gegenüber spontan konzipierten Schwangerschaften signifikant um den Faktor 1,3 erhöht.

Die Frage, woher das erhöhte Risiko für Fehlbildungen resultiert, bleibt ungelöst.

Prinzipiell ist es schwierig, Kinderwunschpatientinnen, die nach IVF oder ICSI schwanger wurden, mit Frauen, die spontan konzipierten, zu vergleichen, da sich diese beiden Gruppen in grundlegenden Faktoren wie z. B. dem Alter und genetischen Faktoren unterscheiden. Die Ursache für die erhöhte Rate an Fehlbildungen kann auf verschiedensten Ebenen liegen. In unterschiedlichen Studien konnte ein erhöhtes Risiko für chromosomale Anomalien der Paare, die eine ICSI-Therapie erhielten, gefunden werden. Dies wurde sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen dieser Paare gefunden [24]. Auch ist bekannt, dass Spermien von Männern mit einer Oligoasthenoteratozoospermie häufiger chromosomale Anomalien zeigen, auch wenn die Männer selbst keine chromosomalen Auffälligkeiten zeigen. Die Invasivität der ART scheint nicht für die erhöhte Fehlbildungsrate verantwortlich zu sein.

In den vergangenen Jahren ist in der Diskussion um die Gesundheit der Kinder vermehrt Augenmerk auf Imprinting-Fehler gelenkt worden, nachdem einige Studien publiziert wurden, die ein erhöhtes Risiko für bestimmte, durch Imprinting-Fehler verursachte Syndrome zeigten. Auch scheint das Risiko für Imprinting-Fehler mit der Dauer bis zur Konzeption zu korrelieren [20]. Weitere Daten sind notwendig, um diese Ergebnisse zu validieren.

Schlussendlich scheint auch der unerfüllte Kinderwunsch selbst ein Risikofaktor für Fehlbildungen bei Kindern nach ART darzustellen. Ghazi et al. konnten zeigen, dass das Risiko für Fehlbildungen bei einem Zeitraum von mindestens 5 Jahren bis zur Konzeption, verglichen mit einem Intervall von 1, 2, 3 oder 4 Jahren, erhöht war [25]. Das Fehlbildungsrisiko nach spontanem Schwangerschaftseintritt nach 4-jährigem Kinderwunsch war ähnlich groß wie das Fehlbildungsrisiko nach assistierter Reproduktion.

■ Post-neonatale Gesundheit der Kinder nach ART [26]

Physische Entwicklung und Gesundheit

Kinder nach IVF und ICSI unterscheiden sich in ihrer physischen Entwicklung nicht von Kindern nach Spontankonzeption. Bezüglich chronischer Er-

krankungen, Kinderkrankheiten, Hospitalisierungen und operativer Eingriffe liefern die durchgeführten kontrollierten Studien bisher keine einheitlichen Ergebnisse. Die meisten Studien zeigen keine Unterschiede bezüglich der Inzidenz chronischer Erkrankungen bei Kindern nach IVF oder ICSI im Vergleich zu spontan konzipierten Kindern, während einige Studien vermehrt Kinderkrankheiten bei Kindern nach ART fanden [26]. Prospektive kontrollierte Daten liegen bis zum Alter von 8 Jahren vor [27].

Hinsichtlich operativer Eingriffe beobachten einige Gruppen bei Kindern nach IVF und ICSI mehr operative Eingriffe als bei Kindern nach Spontankonzeption [28], während andere Studien keinen Unterschied fanden [29]. In einer prospektiven europäischen Multicenter-Studie wurden vermehrt urogenitale Operationen (außer Zirkumzision) bei Kindern nach ICSI im Vergleich zu spontan konzipierten Kindern beobachtet, was durch die bei Jungen nach ICSI erhöhte Rate an urogenitalen Fehlbildungen einhergeht [30]. Auch in der deutschen ICSI-Follow-up-Studie-II, in der Kinder nach ICSI im Alter von 4–6 Jahren im Vergleich zu spontan konzipierten Kindern untersucht wurden, fand sich eine höhere Rate an Operationen aufgrund von vermehrten urogenitalen Eingriffen bei Jungen nach ICSI [28].

Neurologische, motorische und mentale Entwicklung

Zur neurologischen Gesundheit der Kinder nach ART gibt es bisher widersprüchliche Daten. Die prospektiven kontrollierten Studien, in denen die Kinder neurologisch untersucht wurden, fanden bei Kindern bis zum Alter von 10 Jahren im Vergleich zu spontan konzipierten Kindern eine ähnliche neurologische und motorische Entwicklung ohne eine erhöhte Prävalenz neurologischer Probleme [31, 32]. Obwohl mehrere dieser prospektiven Studien einige Hundert Kinder eingeschlossen haben, sind sie immer noch zu klein, um Unterschiede hinsichtlich Krankheiten mit geringer Prävalenz, wie der Zerebralparese, mit ausreichender statistischer Power aufzudecken.

Diesen Studien gegenüber stehen große, aus Skandinavien stammende Registerstudien, die auf ein erhöhtes Risiko für

Zerebralparesen bei Kindern nach ART hinweisen [9, 33]. In diesen Studien wurden Daten der Geburtenregister mit Entlassungsdiagnosen der Krankenhausregister oder ähnlichen Registern vernetzt. In der großen Registerstudie von Hvidtjörn et al. [33] war das Risiko für eine Zerebralparese nach ART ebenfalls signifikant erhöht. Dies relativierte sich nach Adjustierung für Frühgeburtlichkeit und Mehrlingsschwangerschaften. Eine Multivariatanalyse mit den Faktoren Frühgeburtlichkeit und Mehrlinge ergab einen starken Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und dem Risiko einer Zerebralparese, sodass die Autoren folgern, dass das erhöhte Risiko einer Zerebralparese nach ART auf die erhöhte Frühgeburtlichkeit insbesondere der Mehrlinge, aber auch der Einlinge, nach ART zurückzuführen ist. Die Daten der Registerstudien können dahingehend interpretiert werden, dass IVF oder ICSI *per se* das Risiko einer Zerebralparese nicht erhöhen, dass aber ein erhöhtes Risiko für eine Zerebralparese durch die Assoziation der assistierten Reproduktion mit anderen Risikofaktoren wie der Frühgeburtlichkeit und Mehrlingsschwangerschaften besteht [34].

Eltern von Einlingen nach ART, die am Termin mit einem normalen Geburtsgewicht geboren worden sind, können dahingehend beruhigt werden, dass sich ihre Kinder ganz normal wie spontan konzipierte Kinder entwickeln werden.

Karzinomerkrankungen im Kindesalter

Es existieren nur wenige Studien, die sich mit der Inzidenz von Karzinomerkrankungen bei Kindern nach ART beschäftigen. Zusammen fanden diese Studien keine erhöhte Inzidenz für Karzinomerkrankungen bei Kindern nach ART.

Es wurde allerdings geschätzt, dass eine Kohorte zur Beurteilung des Karzinomrisikos idealerweise 10.000 Kinder umfassen sollte, was in vielen Studien nicht erreicht wird [35]. Da für die Beurteilung des Karzinomrisikos bei Kindern nach ART große Kohorten über einen langen Zeitraum beobachtet werden müssen, sind prospektive kontrollierte Studien mit einem optimalen Studiendesign sehr anspruchsvoll und aufwendig, werden aber dringend benötigt.

■ Fazit für die Praxis

Paare, die über eine Kinderwunschbehandlung informiert werden, müssen über folgende Punkte hinsichtlich Risiken, Schwangerschaftsverlauf und Geburt beraten werden:

1. Das Risiko eines Abortes ist nach ART erhöht. Dies scheint durch den zugrundeliegenden unerfüllten Kinderwunsch bedingt zu sein.
2. Das Risiko einer Extrauterin gravidität ist nach IVF erhöht, was auf die erhöhte Prävalenz von Tubenpathologien in dem Patientenkollektiv zurückzuführen ist (2–8 % vs. 1 %).
3. Das Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft ist nach ART erhöht (15–25 % vs. 1–2 %). Dies ist aufgrund der höheren Morbidität und Mortalität von Mehrlingsschwangerschaften die wichtigste Komplikation der Kinderwunschbehandlung. Der Transfer von nur 1 oder 2 Embryonen bildet die effektivste Strategie, das Mehrlingsrisiko zu minimieren.
4. Schwangerschaften nach ART haben ein erhöhtes Risiko für eine Präeklampsie, eine Plazenta praevia und eine Plazentalösung.
5. Schwangerschaften nach ART haben ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit, ein niedriges Geburtsgewicht und eine erhöhte perinatale Mortalität (Erhöhung etwa um den Faktor 2).
6. Das Fehlbildungsrisiko ist nach IVF und ICSI gegenüber spontan konzipierten Schwangerschaften signifikant um den Faktor 1,3 erhöht. Der unerfüllte Kinderwunsch scheint ein Risikofaktor für Fehlbildungen darzustellen. Man rechnet mit einer Fehlbildung in einer von 15 Schwangerschaften nach Spontankonzeption und mit einer in 12 Schwangerschaften nach IVF oder ICSI.
7. Die Kinder nach ART entwickeln sich ähnlich wie spontan konzipierte Kinder, vorausgesetzt sie sind zeitgerecht, mit normalem Geburtsgewicht und ohne Fehlbildungen geboren worden.
8. Hinsichtlich neurologischer Gesundheit, Intelligenz und Verhalten kann man von einer unauffälligen Entwicklung des reifen Neugeborenen mit normalem Geburtsgewicht nach IVF und ICSI ausgehen. Eine erhöhte neurologische Morbidität wird in Registerstudien jedoch beschrieben, was auf die erhöhte Frühgeburtsrate und erhöhte Rate an Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht zurückzuführen ist.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Schröder AK, Ludwig M. Incidence of early abortions and ectopic pregnancies in assisted reproduction. In: Ludwig M (ed). *Pregnancy and birth after assisted reproductive technologies*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 2002; 7–24.
2. Wang JX, Norman RJ, Wilcox AJ. Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technologies. *Hum Reprod* 2004; 19: 272–7.
3. Pezeshki K, Feldman J, Stein DE, Lobel SM, Grazi RV. Bleeding and spontaneous abortion after therapy for infertility. *Fertil Steril* 2002; 74: 504–8.
4. Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982–95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 354: 1579–85.
5. Deutsches IVF Register 2010. D-I-R. www.deutsches-ivf-register.de
6. 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 reproduction technology. *N Engl J Med* 2002; 346: 731–7.
7. Doyle P. The outcome of multiple pregnancy. *Hum Reprod (Abstract book)* 1996; 11 (Suppl 4): 110–7.
8. Petterson B, Nelson KB, Warson L, Stanley F. Twins, triplets, and cerebral palsy in births in Western Australia in the 1980s. *Br Med J* 1993; 307: 1239–43.
9. Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnström A, Köster M, Stjernqvist K. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet* 2002; 359: 461–5.
10. Schröder AK, Maio G, Schoers U, Katalinic A, Diedrich K, Ludwig M. Mehrlinge nach assistierter Reproduktion-Einschätzung des Risikos durch Betroffene und nicht betroffene. *Geburtsh Frauenheilkd* 2003; 63: 356–63.
11. Checa MA, Alonso-Coello P, Sola I, Robles A, Carreras R, Balasch J. IVF/ICSI with or without genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2009; 26: 273–83.
12. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004; 328: 261.
13. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcome in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 551–63.
14. Sutcliffe AG, Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *Lancet* 2009; 270: 351–9.
15. Basso O, Weinberg CR, Baird DD, Wilcox AJ, Olsen J. Subfecundity as a correlate of preeclampsia: a study within the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 195–202.
16. Pandian Z, Bhattacharya S, Templeton A. Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10 year review. *Hum Reprod* 2001; 16: 2593–7.
17. Williams MA, Goldman MB, Mittendorf R, Monson RR. Subfertility and the risk of low birth weight. *Fertil Steril* 1991; 56: 668–71.
18. Klemetti R, Seyon T, Gissler M, Hemminki E. Health of children born after ovulation induction. *Fertil Steril* 2010; 93: 1157–68.
19. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, von Düring V, Skjaerven R, Gunnell D, Vatten LJ. Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet* 2008; 372: 737–43.
20. Horsthemke B, Ludwig M. Assisted reproduction—the epigenetic perspective. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 473–82.
21. Lie RT, Lyngstadaas A, Orstavik KH, Bakkevig LS, Jacobsen G, Tanbo T. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 696–701.
22. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk J. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects: a systematic review. *Hum Reprod* 2005; 20: 328–38.
23. Rimm AA, Katayama AC, Diaz M, Katayama KP. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21: 437–43.
24. Scholtes MC, Behrend C, Dietzel-Dahmen J, van Hoogstraten DG, Marx K, Wohlers S, Verhoeven H, Zeilmaker GH. Chromosomal aberrations in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection: influence on implantation and ongoing pregnancy rates. *Fertil Steril* 1998; 70: 933–7.
25. Ghazi HA, Spielberger C, Kallen B. Delivery outcome after infertility-registry study. *Fertil Steril* 1991; 55: 726–32.
26. Ludwig AK, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M. Postnatal health and development of children born after assisted reproduction: A systematic review of controlled studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127: 3–25.
27. Knoester M, Helmerhorst FM, Vanderbroucke JP, van der Westerlaken LAJ, Walther FJ, Veen S, Leiden. Artificial Reproductive Techniques Follow-up Project. Perinatal outcome, health, growth, and medical care utilization of 5- to 8-year-old intracytoplasmic sperm injection singletons. *Fertil Steril* 2008; 98: 1133–46.
28. 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* 2009; 91: 115–24.
29. 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 ICSI compared with children conceived spontaneously and by IVF. *Fertil Steril* 2003; 80: 1388–97.
30. Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriot S, Mau C, Victorin-Cederquist A, van Steirteghem A, Balaska A, Emberson JR, Sutcliffe AG. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after ICSI, IVF and natural conception. *Hum Reprod* 2005; 20: 413–9.
31. Ludwig AK, Katalinic A, Thyen U, Sutcliffe A, Diedrich K, Ludwig M. Neuromotor development and mental health of singletons born at term after ICSI at 5.5 years of age: results of a prospective, controlled, single-blinded study in Germany. *Fertil Steril* 2009; 91: 125–32.
32. 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* 2008; 23: 105–11.
33. Hvidtjorn D, Grove J, Schendel DE, Vaeth M, Ernst E, Nielsen LF, Thorsen P. Cerebral palsy among children born after IVF: the role of preterm delivery—a population-based cohort study. *Pediatrics* 2006; 118: 475–82.
34. Hvidtjorn D, Grove J, Schendel D, svaerke C, Schieve LA, Uldall P, Ernst E, Jacobsen B, Thorsen P. Multiplicity and early gestational age contribute to an increased risk of cerebral palsy from assisted conception: a population-based cohort study. *Hum Reprod* 2010; 25: 2115–23.
35. Sutcliffe AG. IVF children, the first generation. Assisted reproduction and child development. The Parthenon Publishing Group, London, New York 2002.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)