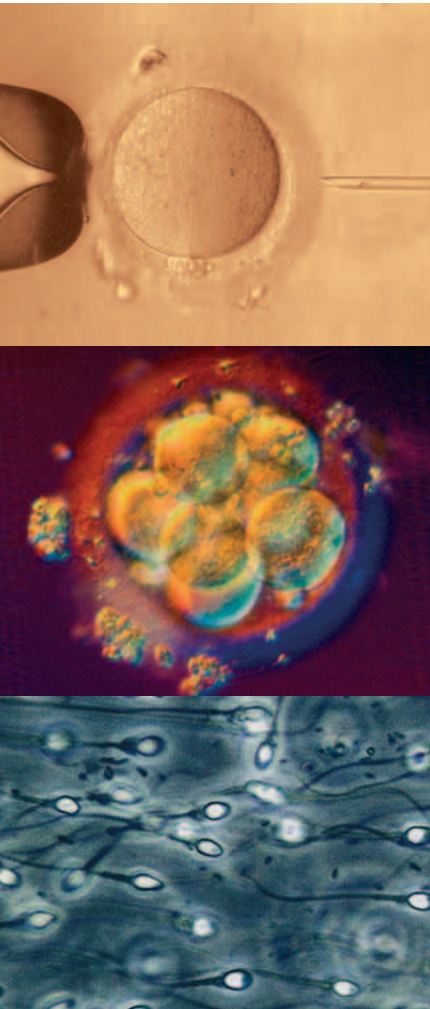


Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



Die deutsche ICSI-Follow-up-Studie - Zusammenfassung der Ergebnisse publizierter Arbeiten und Einordnung in die aktuelle Studienlage

Ludwig M, Katalinic A

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2005; 2 (3), 151-162

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DIR, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Member of the



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

2012: Abo-Aktion zum Kennenlernen

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

Bestellung kostenloses e-Journal-Abo



Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank mit zahlreichen Artikeln, Fallberichten und Abbildungen – teilweise durch Videoclips unterstützt!

 [BILDDATENBANK](#)

 [ARTIKELDATENBANK](#)

 [FALLBERICHTE](#)

Die deutsche ICSI-Follow-up-Studie – Zusammenfassung der Ergebnisse publizierter Arbeiten und Einordnung in die aktuelle Studienlage*

M. Ludwig¹, A. Katalinic²

Die deutsche ICSI-Follow-up-Studie wurde von 1998 bis 2001 mit Hilfe von 59 IVF-Zentren bundesweit als prospektive, kontrollierte Kohortenstudie durchgeführt. Dabei wurden 3372 Kinder bzw. Feten aus Schwangerschaften nach ICSI (intrazytoplasmatische Spermieninjektion) mit 8016 nach spontaner Konzeption verglichen. Analysiert wurden alle in der 16. Schwangerschaftswoche noch bestehenden Schwangerschaften – unabhängig davon, ob diese Schwangerschaften durch einen Schwangerschaftsabbruch, einen Spontanabort, eine Totgeburt oder Lebendgeburt endeten. Die spontan konzipierten Schwangerschaften wurden über das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt (Magdeburg) erfaßt. Primärer Outcomeparameter der Studie war die Rate großer Fehlbildungen, die mit 8,7 % (295/3372) gegenüber 6,1 % (488/8016) in nach ICSI eingetretenen Schwangerschaften signifikant erhöht war (relatives Risiko [RR]: 1,44, 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 1,25–1,65). Nach Adjustierung der Kohorten lag das RR bei 1,24 (95 %-KI: 1,02–1,50). Dies bedeutet, daß bei jeder 12. Schwangerschaft nach ICSI und bei jeder 15. Schwangerschaft nach Spontankonzeption mit einer Fehlbildung zu rechnen ist. Diese Daten haben mittlerweile Einzug in die tägliche Beratung gefunden. Über die Fehlbildungsraten hinaus konnte die Studie auch ein erhöhtes Risiko für den Schwangerschafts- und Geburtsverlauf in Schwangerschaften nach ICSI zeigen. Dies galt z. B. für die Präeklampsie, die Frühgeburtslichkeit sowie das Risiko eines zu niedrigen Geburtsgewichts. Andere Studien zu diesem Thema konnten die in Deutschland erhobenen Daten bestätigen. Ferner konnte gezeigt werden, daß kein Unterschied besteht, wenn die Schwangerschaften nach konventioneller IVF (In-vitro-Fertilisation) oder ICSI eingetreten waren. ICSI selbst ist also offensichtlich nicht der relevante Risikofaktor. Ebenso wenig, auch dies konnte die deutsche ICSI-Follow-up-Studie belegen, spielt bei diesen Komplikationen die Schwere der männlichen Subfertilität eine relevante Rolle. Weitere Daten aus Studien der vergangenen 15 Jahre lassen den Schluß zu, daß die Subfertilität von Paaren selbst mit dem Risiko assoziiert ist, einen komplizierteren Verlauf von Schwangerschaft und Geburt zu erleben, sowie Kinder mit einem höheren Risiko zu gebären. Insofern muß eine Risikoauflärung auch bei Paaren erfolgen, die mehr als 12 Monate benötigen, um zu konzipieren.

Schlüsselwörter: ICSI, intrazytoplasmatische Spermieninjektion, Schwangerschaftsverlauf, Fehlbildungsrate, Subfertilität

The German ICSI Follow-Up Study – A Summary of Published Results in View of the Recent Study Situation. The German ICSI follow-up study was done from 1998 to 2001. 59 IVF centres all over Germany performed this prospective, controlled cohort study. 3372 children/fetuses from pregnancy after ICSI (intracytoplasmic sperm injection) were compared to 8016 spontaneously conceived pregnancies. Analysed were all pregnancies in case that they proceeded over the 16th week of gestation – independently, whether they ended as spontaneous abortions, induced abortions, stillbirths or livebirths. The spontaneously conceived pregnancies were recruited via the "Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt" (Magdeburg). Primary outcome parameter was the rate of major malformations. This rate was increased in pregnancies after ICSI with 8.7 % (295/3372) as compared to 6.1 % (488/8016) in spontaneously conceived pregnancies. The relative risk (RR) was 1.44 (95 % confidence interval [CI]: 1.25–1.65). After adjustment of the cohorts the RR dropped to 1.24 (95 % CI: 1.02–1.50). This says, that in each 12th pregnancy after ICSI and each 15th pregnancy after spontaneous conception a major malformation has to be expected. These data meanwhile are used in daily counselling of the couples before starting infertility treatment. Besides the major malformation rate the study could demonstrate an increased risk after ICSI for pregnancy course and birth. This was e.g. an increased risk for preeclampsia, premature birth and intrauterine growth retardation. Other studies about this topic meanwhile could confirm these problems. However, these other studies also showed the same risks for pregnancies conceived after conventional IVF (in vitro fertilization), without ICSI. ICSI itself, therefore, seems not to be the relevant risk factor. Also the severeness of the male factor was not a relevant risk factor, as shown by the German ICSI follow-up study. More studies regarding subfertile couples, published during the last 15 years, could consistently show, that a time-to-pregnancy exceeding 12 months lead to similar increased risks – even when after this time span the couples could conceive spontaneously. Therefore, subfertile couples always must be counselled about those risks – not only in case that they conceive after IVF or ICSI. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2005; 2 (3): 151–62.**

Key words: ICSI, intracytoplasmic sperm injection, pregnancy course, malformation rate, subfertility

Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) ist ein mittlerweile weltweit etabliertes Verfahren der Kinderwunschbehandlung – insbesondere im Falle der schweren männlichen Subfertilität.

Vor nunmehr 7 Jahren wurde in Deutschland die multizentrische, prospektive, kontrollierte ICSI-Follow-up-Studie begonnen. Seit 3 Jahren ist die Rekrutierung erfolgreich abgeschlossen. Die wesentlichen Ergebnisse wurden bereits international publiziert. Zur Untersuchung der Kinder im Alter von 5 Jahren konnten wir eine prospektive, kontrollierte Nachfolgestudie im Rahmen eines DFG-geförderten Projekts im Herbst des vergangenen Jahres starten.

Zwischenzeitlich sind zahlreiche Daten zur Frage des Schwangerschafts- und Geburtsverlaufes sowie der Ge-

sundheit von Kindern nach ICSI, aber auch anderen Methoden der assistierten Reproduktion publiziert worden. Wir wollen daher diese Gelegenheit nutzen, um einer breiten Leserschaft im deutschen Sprachraum das Studiendesign und die Ergebnisse der ICSI-Follow-up-Studie in ihrer Gesamtheit zu vermitteln. Wir möchten dabei auch nicht versäumen, die häufig geäußerten Kritikpunkte in einem speziellen Subkapitel darzustellen.

Methodik der ICSI-Follow-up-Studie

Allgemeines

Bei der ICSI-Follow-up-Studie handelt es sich um eine prospektive, kontrollierte Kohortenstudie im Äquivalenzstudiendesign, in der eine Gruppe von Kindern nach

* Wir widmen diese Arbeit Frau Dr. Christine Rösch, die an der Verwirklichung der Studie relevant mitgearbeitet hat. Sie ist am 22. September 2004 sehr plötzlich und viel zu früh von uns gegangen.

Eingegangen: 19.07.2005; akzeptiert nach Revision: 01.08.2005

Aus dem ¹Endokrinologikum Hamburg, Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie und dem ²Institut für Krebsepidemiologie e.V. & Institut für Sozialmedizin, Medizinische Universität zu Lübeck
Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. M. Ludwig, Endokrinologikum Hamburg, Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie, D-22767 Hamburg, Lornsenstraße 4–6; E-Mail: michael.ludwig@endokrinologikum.com

künstlicher Befruchtung mittels ICSI mit einer Gruppe von natürlich konzipierten Kindern hinsichtlich Fehlbildungen verglichen wird.

Die Studie wurde durch das Deutsche IVF-Register (D.I.R.) initiiert und von einer Studiengruppe, bestehend aus Gynäkologen (Dr. M. Ludwig, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein; Direktor: Prof. Dr. K. Diedrich für das Deutsche IVF-Register), Pädiatern (PD Dr. A. Queisser-Luft, Kinderklinik der Universität Mainz; Direktor: Prof. Dr. J. Spranger) und Epidemiologen (Dr. A. Katalinic, Institut für Krebsepidemiologie e.V. und Institut für Sozialmedizin; Direktor: Prof. Dr. Dr. H. Raspe), geplant.

In der Phase der Auswertung der Studie zog das Mainzer Geburtenregister seine Beteiligung an der ICSI-Follow-up-Studie zurück. Die Verwendung der bereits zu Verfügung gestellten Kontrollkohorte wurde untersagt. Grund hierfür war im wesentlichen der Umstand, daß eigene Untersuchungen des Mainzer Geburtenregisters auf Basis von ca. 65 ICSI-Kindern aus dem Geburtsregister zu anderen Ergebnissen als die ICSI-Follow-up-Studie geführt hatten.

Aus diesem Umstand heraus stieß im weiteren Verlauf der Studie das Geburtenregister Magdeburg (Dr. Ch. Rösch, Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt; Direktor: Prof. Dr. V. Steinbicker) zur Studiengruppe.

Ein ausführliches Studienprotokoll nach den Leitlinien der „Good Epidemiological Practice“ (GEP) wurde erstellt und von der Ethikkommission der Universität Lübeck ohne Bedenken begutachtet.

Die Finanzierung der Studie wurde aus Drittmitteln, im wesentlichen aus der Industrie, realisiert. Zu etwa einem Drittel erfolgte die Finanzierung aus den teilnehmenden IVF-Zentren selbst.

Hauptfragestellung und Hypothesen

Die primäre Fragestellung der ICSI-Follow-up-Studie lautet: „Ist die Rate an großen Fehlbildungen bei Kindern, die durch eine ICSI-Behandlung konzipiert werden, äquivalent zur Fehlbildungsrate eines Kontrollkollektivs von spontan konzipierten Kindern?“ Als klinisch akzeptable Differenz für die Äquivalenz der Fehlbildungsraten zwischen Kontroll- und ICSI-Kollektiv wurde eine Differenz

von $\leq 2\%$ festgelegt. Die Fragestellung führt zu einem Äquivalenzstudiendesign mit den folgenden Hypothesen, wobei als Fehlbildungsrate im Kontrollkollektiv, basierend auf Daten bevölkerungsbezogener Geburtsregister, 7% angenommen wurde [1].

Nullhypothese H0: Die Fehlbildungsrate nach einer ICSI-Behandlung ist um mehr als 2% höher als die der Kontrollgruppe ($\pi_{\text{ICSI}} - \pi_{\text{Kontrolle}} > \delta$; $\delta = 2\%$).

Alternativhypothese H1: Die Fehlbildungsrate nach einer ICSI-Behandlung ist um höchstens 2% höher als in der Kontrollgruppe ($\pi_{\text{ICSI}} - \pi_{\text{Kontrolle}} \leq \delta$; $\delta = 2\%$).

Ein- und Ausschlußkriterien

Für die zu vergleichenden Kohorten von Kindern geboren nach ICSI-Therapie bzw. nach spontaner Konzeption wurden die in Tabelle 1 dargestellten Ein- bzw. Ausschlußkriterien definiert.

Fallzahlberechnung

Für die Fallzahlberechnung wurde eine Fehlbildungsrate von 7% für das Kontrollkollektiv herangezogen [1]. Für die ICSI-Kohorte wurde von einer identischen Fehlbildungsrate ausgegangen. Als klinisch relevante Differenz wurde eine 2% ige Abweichung nach oben hin festgelegt ($\pi_{\text{ICSI}} - \pi_{\text{Kontrolle}} < 2\%$). Entsprechend der Fragestellung und Haupthypothese wurde eine einseitige Fragestellung definiert. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (α) betrug 5% , die Power ($1 - \beta$) 90% .

Auf Basis dieser Angaben ergab sich nach der Methodik von Blackwelder eine benötigte Fallzahl von 2789 Kindern pro Gruppe [2].

Dokumentation

Die erhobenen Variablen entsprechen sowohl für die ICSI-Kohorte als auch für die Kontrollkohorte der Variablenbeschreibung des Mainzer Modells. Erfasst wurden Angaben zur Anamnese von Mutter und Vater (Risikofaktoren), zum Schwangerschaftsverlauf und zu den geborenen Kindern. Wesentliche Schlüssel (Risikofaktoren, Komplikationen etc.) entsprechen dabei der Verschlüsselungssystematik der Schwangerschaftsvorsorge in Deutschland. Für die Kodierung der Fehlbildungen wurde neben Freitextangaben das Kodierungssystem des Magdeburger Fehlbildungsmonitorings verwendet, welches in Übereinstimmung mit der Fehlbildungsdefinition und -kodierung der EUROCAT (European Registry of Congenital Anomalies and Twins), der ICBMS und ICD steht. Die Dokumentation der ICSI-Kohorte wurde anhand der Erhebungsmethodik des Mainzer Modells [1] mittels mehrerer Erhebungsbogen durchgeführt, wobei die Daten zu Mutter, Vater und Schwangerschaft durch die Studienzentrale, die Kinddaten durch die beteiligten Pädiater erfasst wurden (s. u.). Die Kontrollkohorte wurde ebenfalls mit einem zum Mainzer Modell kompatiblen Erhebungsbogen erfasst.

Rekrutierung der ICSI-Kohorte

In der Zeit von August 1998 bis August 2000 wurden in 59 teilnehmenden IVF-Zentren konsekutiv 3198 Paare, die nach einer ICSI-Behandlung „schwanger“ wurden, mit der Frage zur Studienteilnahme nach Erreichen der 16. Schwangerschaftswoche rekrutiert. Die Rekrutierung mußte vor der 16. Schwangerschaftswoche erfolgt sein.

Zu Beginn der 16. Schwangerschaftswoche erfolgte bei weiterhin bestehender Schwangerschaft der eigentliche

Tabelle 1 : Ein- und Ausschlußkriterien der deutschen ICSI-Follow-up-Studie

ICSI-Kohorte	Kontrollkohorte
Einschlußkriterien	
Schwangerschaft nach ICSI-Therapie	Erreichen der 16. Schwangerschaftswoche (15 + 0) [systematische Erfassung aller Aborte im Kontrollkollektiv erst ab 16.
Erreichen der 16. Schwangerschaftswoche (15 + 0)	Schwangerschaftswoche möglich]
Einwilligung	Wohnort innerhalb des populationsbezogenen Einzugsgebiets des Geburtenregisters (Raum Magdeburg)
Ausschlußkriterien	
Ausschluß von Schwangerschaften nach kryokonservierten Oozyten im Vorkernstadium	Jedwede Form der Kinderwunschbehandlung (ovarielle Stimulation, Insemination, IVF, ICSI)
	Wohnort außerhalb der Bezugsregion (Raum Magdeburg)

Einschluß der Paare in die Studie. Dazu wurde ein erster telefonischer Kontakt durch die Studienzentrale in Lübeck mit den Paaren aufgenommen und die erste Datenerhebung (Basisvariablen wie Alter, Beruf etc. von Mutter und Vater) durchgeführt. Insgesamt konnten 2809 fortbestehende Schwangerschaften (von 3198 erfaßten klinischen Schwangerschaften) in die Studie eingeschlossen werden. Für Mehrlingsschwangerschaften erfolgte in der 26. Schwangerschaftswoche ein zweiter Kontakt, bei Einlingschwangerschaften in der 28. Woche. Ab diesem Zeitpunkt wurden die Paare im Abstand von 2–4 Wochen bis zur erfolgten Geburt kontaktiert. Anlässlich dieser Kontakte wurde jeweils eine standardisierte Befragung zum Schwangerschaftsverlauf, Komplikationen, Krankenhausaufenthalte, Untersuchungen etc. durchgeführt und die entsprechenden Informationen aktualisiert. Die Paare hatten die Möglichkeit, das Studiensekretariat „rund um die Uhr“ zu kontaktieren, um besondere Ereignisse zu melden oder sich über Fragen zum Schwangerschaftsverlauf oder zur Geburt zu informieren. Die Datenerfassung erfolgte über eine Studiensekretärin und vier Doktorandinnen. Alle Patienten wurden auf Wunsch von einer Person (ML) zusätzlich telefonisch standardisiert betreut.

Nach erfolgter Geburt wurde den Paaren ein geographisch nahe liegender humangenetisch geschulter Pädiater oder Humangenetiker zugewiesen, bei dem die Nachuntersuchung der geborenen Kinder durchgeführt werden sollte. Die Eltern wurden gebeten, die Untersuchung möglichst schnell, spätestens innerhalb von acht Wochen durchführen zu lassen. Die Untersuchung der Kinder durch die Pädiater oder Humangenetiker erfolgte nach dem standardisierten Schema des Mainzer Geburtenregisters. Ein zum Mainzer Datenschema kompatibler Dokumentationsbogen mit identischen Kodierungen von Erkrankungen der Mutter, Schwangerschaftskomplikation und Fehlbildungen wurde eingesetzt. Alle Pädiater wurden zu Beginn der Studien in das Untersuchungsschema und die Dokumentations- und Kodierungsvorschriften eingewiesen, sodaß eine standardisierte Beurteilung insbesondere der Fehlbildungen gewährleistet war.

Eltern, die ihre Kinder nicht zur Nachuntersuchung bringen wollten, was nur in einzelnen Fällen passierte (3 % aller lebend geborenen Kinder), wurden gebeten, die Unterlagen der ersten drei Kindervorsorgeuntersuchungen (U1 [bei Geburt], U2 [3.–10. Lebensstag], U3 [4.–6. Lebenswoche]) und die Befunde zur sonographischen Untersuchung von Hüften und Nieren und ggf. weitere Befunde an die Studienzentrale zu senden. Falls Kinder nach der Geburt längere Zeit im Krankenhaus bleiben mußten, wurde die Untersuchung dort nach den oben beschriebenen Methoden durchgeführt.

Im Fall von Spätaborten und Totgeburten wurden die Eltern gefragt, ob eine posthume Untersuchung durch einen spezialisierten Kinderpathologen durchgeführt werden dürfte (Prof. Müntefering, Abteilung für Pädiatrische Pathologie, Universität Mainz). Wurde eine pathologische Analyse andernorts durchgeführt, wurden die schriftlichen Befunde, insbesondere auch zur Karyotypisierung, erbeten.

Die Daten der ICSI-Kohorte wurden in einer Datenbank (Microsoft, Redmond, Version Access 2000) erfaßt, auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft und zur Auswertung in eine SPSS-Datei (SPSS, Chicago, Ill., Version 11.0.7) überführt.

Rekrutierung der Kontrollkohorte

Entscheidender Punkt der ICSI-Follow-up-Studie war die Gewinnung einer populationsbezogenen großen Kohorte von neugeborenen Kindern, die nach einem standardisierten und international anerkannten System untersucht und dokumentiert war. In Deutschland gibt es zwei Regionen, für die ein Geburtenregister bzw. ein Fehlbildungsmonitoring existiert: die Stadt Mainz (Geburtenregister Mainzer Modell) und das Land Sachsen-Anhalt (Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt). Beide sind Mitglieder der EUROCAT, das Magdeburger Fehlbildungsmonitoring erfüllt zusätzlich die strengen Kriterien der ICBDMS.

Die beiden Einrichtungen arbeiten seit den 1990er Jahren nach einem identischen Erhebungsmodell, dem sogenannten „Mainzer Modell“ [1, 3].

Bei diesem Modell handelt es sich um die aktive, populationsbezogene Registrierung aller Geburten einer definierten Region. Im Rahmen des Modells werden alle Lebendgeburten, Totgeburten und spontanen Aborte nach der 15. Schwangerschaftswoche und alle induzierten Aborte registriert. Alle Kinder werden innerhalb einer Woche nach Geburt nach einem standardisierten Schema von (in Diagnose und Kodierung von Fehlbildungen) speziell ausgebildeten Pädiatern untersucht. Neben der klinischen Diagnose werden die sonographischen Untersuchungen der Hüften und der Nieren und in besonderen Fällen (Risikofaktoren wie Mikrozephalus, Geschwister mit Herzfehler etc.) zusätzlich des Gehirns und des Herzens durchgeführt. Aborte oder Totgeburten werden bei vorliegender Einwilligung pathologisch untersucht. Bei auffälligen Kindern mit mehrfachen Anomalien, Totgeburten und induzierten Aborten wird eine Chromosomenanalyse veranlaßt.

Anamnestische Daten der Eltern werden bereits (bis zu sechs Wochen) vor der Geburt auf Basis der Vorsorgeuntersuchungen der betreuenden Gynäkologen bzw. durch Befragung durch Hebammen bzw. des Klinikpersonals erhoben. Die Daten werden auf standardisierten Dokumentationsbögen erfaßt.

Als Kontrollgruppe für die ICSI-Kohorte standen individuelle Datensätze von 8016 Kindern aus den Jahren 1993–2000 aus dem Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt (Prof. Dr. V. Steinbiker, Universität Magdeburg) populationsbezogen für die Stadt Magdeburg und ihr Umland zur Verfügung. Für die geplanten Auswertungen, insbesondere für Stratifikation und individuelles Matching, war es erforderlich, eine möglichst große Kontrollgruppe zu verwenden. Daher wurde der zur Verfügung stehende Datenbestand des Magdeburger Registers von 1993–2000 komplett verwendet. Dennoch war trotz der hohen Fallzahl der Kontrollgruppe ein 100%iges 1:1-Matching, im wesentlichen wegen des höheren Alters und der höheren Sozialschicht in der ICSI-Kohorte, nicht möglich.

Die Daten der Kontrollkohorte wurden durch das Geburtenregister Magdeburg in einer SPSS-Datei zur Verfügung gestellt.

Definitionen

Große Fehlbildungen sind Indikatorfehlbildungen, die als strukturelle Defekte des Körpers oder/und von Organen die Lebensfähigkeit und die Lebensqualität beeinflussen und einer medizinischen Intervention bedürfen. Kodiert

wurden diese nach der Einteilung des EUROCAT (EUROCAT Report 7 1997; International Clearinghouse of Birth Defects Monitoring Systems 1999). Beispiele großer Fehlbildungen sind Herzfehler (z. B. Ventrikelseptumdefekt) oder chromosomale Anomalien (Trisomie 21).

Kleine Fehlbildungen werden als subjektive und objektive Fehlbildungen definiert (z. B. angewachsene Ohr-läppchen oder Hämangiom). Kleine Fehlbildungen wurden in der ICSI-Follow-up-Studie nicht systematisch dokumentiert und sind daher nicht weiter Gegenstand dieser Untersuchung.

Für den Ausgang der Schwangerschaft lassen sich vier Zustände – Lebendgeburt, Totgeburt, induzierter und spontaner Abort – definieren:

- Von einer Lebendgeburt wird gesprochen, wenn bei Geburt Lebenszeichen des Kindes vorliegen, unabhängig vom Gewicht des Kindes.
- Unter einer Totgeburt versteht man die Geburt eines Kindes ohne Lebenszeichen mit einem Geburtsgewicht von mehr als 500 g.
- Beim Abort (spontan oder induziert) liegen ebenfalls keine Lebenszeichen des Kindes bei Geburt vor, das Geburtsgewicht liegt unter 500 g. Ferner unterscheidet man den Frühabort, der bis zur 16. Schwangerschaftswoche eintritt, und den Spätabort, der erst danach registriert wird.

Perinatale Sterblichkeit: Sterblichkeit in der Zeit um die Geburt (Totgeburten und Sterblichkeit bis zum 7. Lebens-tag), in Anlehnung an den Gesundheitsbericht für Deutschland.

„Kinder“: Im folgenden wird immer wieder von Kindern nach ICSI und spontaner Konzeption die Rede sein. Dies ist sprachlich nicht ganz korrekt, da es sich genau genommen um Kinder und Feten handelt, die gemeinsam hinsichtlich Geburtsparameter, Fehlbildungen etc. untersucht werden.

Aus Gründen der besseren Lesart und Übersichtlichkeit werden, wenn nicht explizit anders vermerkt, alle Lebendgeburten, Totgeburten und Aborte (Feten) als Kinder bezeichnet.

Statistik

Allgemein

Im ersten Schritt wurde eine ausführliche, deskriptive Statistik durchgeführt. Dazu wurden für stetige Variablen Mittelwerte, Standardabweichung, Median und für qualitative Variablen Häufigkeitstabellen erstellt. Die Ergebnisse dieser Analysen für ICSI- und Kontrollkohorte wurden anschließend gegenübergestellt und mit statistischen Tests verglichen. Dazu kam für stetige Variablen bei Normalverteilung der Student-t-Test, andernfalls der U-Test nach Mann-Whitney zur Anwendung. Der Vergleich der qualitativen Daten erfolgte mit Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Test. Zusätzlich wurden übliche Risikoschätzer wie das relative Risiko (RR) und die absolute Risikodifferenz (ARD, attributales Risiko) berechnet.

Für multivariate Analysen wurde im allgemeinen die logistische Regression verwendet (Methode „schrittweise vorwärts“).

Für die Ermittlung adjustierter Risikoschätzer wurden verschiedene Verfahren angewandt (siehe nächster Unterpunkt). In Fällen, in denen kein relatives Risiko ermittelt werden kann (z. B. bei Verwendung der logistischen Regression), wurde die Odds-Ratio als Schätzer für das relative Risiko herangezogen.

Für alle Risikoschätzer wurden 95 %-Konfidenzintervalle berechnet [4].

Die Äquivalenz der Fehlbildungsraten zwischen ICSI- und Kontrollkohorte wurde mit einem konfidenzintervallbasierten Äquivalenztest für unabhängige Stichproben durchgeführt [5]. Die Berechnungen wurden mit SPSS für Windows, Version 11.5 (SPSS, Chicago, Ill.) durchgeführt. Die Äquivalenztestung erfolgte mit Equiv Test 1.0 (Statistical Solutions, Saugus, Ma.).

Adjustierung der Fehlbildungsraten

Laut Studienprotokoll sollen die adjustierten Fehlbildungsraten des Kontrollkollektivs mit dem ICSI-Kollektiv verglichen und auf Äquivalenz (relevante Differenz 2 %) geprüft werden. Der Vergleich der rohen – nicht adjustierten – Fehlbildungsraten ist dabei als rein deskriptiv zu werten.

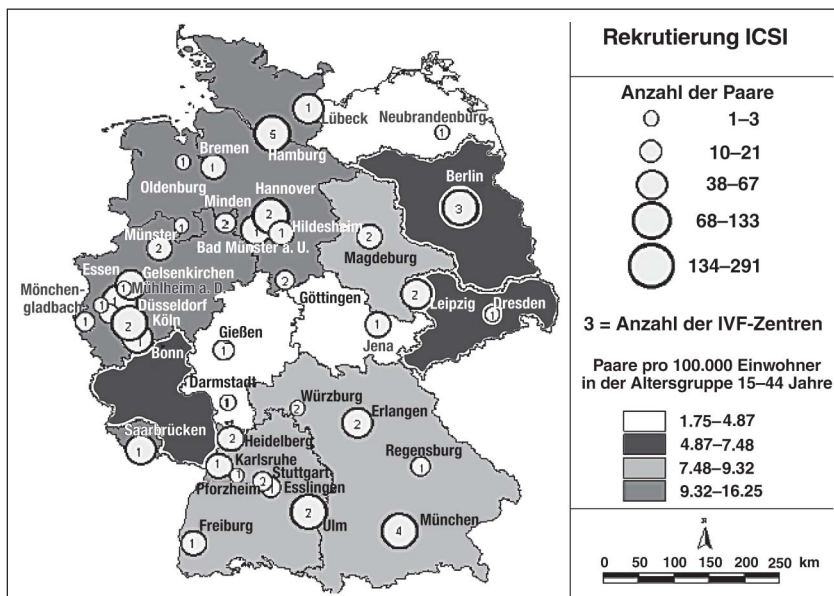


Abbildung 1: Rekrutierende IVF-Zentren

Methodisch wurden für die Adjustierung drei Verfahren angewandt und deren Ergebnisse im Sinne einer Konsistenzprüfung gegenübergestellt:

1. Individuelles Matching:

Beim individuellen Matching wird jedem Kind aus dem ICSI-Kollektiv genau ein Kind aus dem Kontrollkollektiv gegenübergestellt, wobei ICSI- und Kontrollkinder in engen Grenzen ähnliche Basis- und Risikovariablen aufweisen (z. B. Alter der Mutter \pm 2 Jahre, Fehlbildung bei den Eltern etc.). Aus den so gebildeten Paaren wird über das Verhältnis der diskordanten Paare die Odds-Ratio abgeschätzt [6].

Methodisch gesehen ist ein einzelner Matchvorgang wegen des Überschusses an Kindern im Kontrollkollektiv als Zufallsexperiment zu interpretieren. Da zu einem ICSI-

Kind u. U. mehrere Dutzend Kontrollkinder zur Auswahl stehen, von denen aber nur einzelne Kinder Fehlbildungen aufweisen, kann nun per Zufall dem ICSI-Kind ein Kontrollkind mit oder ohne Fehlbildung gegenübergestellt werden. Dies kann dann zufällig entweder in einem hohen oder einem niedrigen Risikoschätzer resultieren. Um den Zufall zu minimieren und das Matchergebnis zu stabilisieren, wurden die Match-Vorgänge so lange wiederholt, bis sich eine Normalverteilung der einzelnen Zufallsexperimente einstellte. Dies war nach etwa 200 Durchläufen der Fall. Das zusammengefaßte Endergebnis dieser Analyse stellt die Mittelwerte der Einzelexperimente dar, aus denen dann die Odds-Ratio und Fehlbildungsraten abgeleitet werden können. Die auf diesem Weg ermittelten Fehlbildungsraten werden mittels Äquivalenztest auf Gleichheit geprüft.

- Indirekte Standardisierung:
Als Verfahren wurde die klassische indirekte Standardisierung eingesetzt [7]. Zunächst werden das ICSI- und das Kontrollkollektiv anhand der Basis- und Risikovariablen stratifiziert. Für das Kontrollkollektiv werden innerhalb der Strata Fehlbildungsraten berechnet. Diese risikospezifischen Fehlbildungsraten des Kontrollkollektivs werden auf die Strata des ICSI-Kollektivs übertragen. Es ergibt sich daraus eine erwartete Fehlbildungsrate für das ICSI-Kollektiv unter der Annahme der Fehlbildungsraten des Kontrollkollektivs als Standard. Das Verhältnis der beobachteten zu den erwarteten Fehlbildungsraten im ICSI-Kollektiv kann dann als relatives Risiko interpretiert werden.
- Berechnung der Fehlbildungsraten über die logistische Regression:
Die logistische Regression wird zur Überprüfung des Einflusses des ICSI-Verfahrens und ausgewählter Risikofaktoren auf die Fehlbildungshäufigkeit eingesetzt. Die adjustierte Odds-Ratio aus der logistischen Regression wurde über eine Vier-Felder-Tafel in eine Fehlbildungsrate zurückgerechnet. Somit können auch hier die Fehlbildungsraten auf Äquivalenz getestet werden.

Die logistische Regression wurde sowohl als „Einschluß-Modell“ als auch als „Schrittweise-Vorwärts-Modell“ durchgeführt. Beide Methoden führten zu konsistenten Ergebnissen; dargestellt ist hier nur das Ergebnis des „Schrittweise-Vorwärts-Modells“.

Ersetzen von fehlendem mütterlichem Alter in der Kontrollkohorte

In der Kontrollgruppe war für 29 Mütter (0,4 %) kein Alter zu ermitteln. Bei 12 dieser Mütter war ein Abort oder eine Totgeburt dokumentiert, bei 17 dieser Schwangerschaften kam es zu Fehlbildungen. Bei der Anwendung multivariater Verfahren und Berücksichtigung des mütterlichen Alters würden diese wichtigen Fälle ausgeschlossen werden, was zu einer Überschätzung des relativen Risikos für Fehlbildungen führen würde. Um diesem zu entgehen und die Fälle weiter mit auswerten zu können, wur-

den die 29 fehlenden Altersangaben ersetzt. Dazu wurde das mittlere Alter entsprechend der Gruppe des Schwangerschaftsausgangs eingesetzt. Das Resultat des Ersetzens des mütterlichen Alters kann Tabelle 2 entnommen werden.

Ergebnisse

Allgemein

Insgesamt waren 59 IVF-Zentren bundesweit an der Rekrutierung der nach ICSI Schwangeren beteiligt. Diese sind in Abbildung 1 sowie im Anhang aufgeführt. Die Zahl der rekrutierten Schwangeren sowie die eingeschlossenen Schwangeren und die unterschiedlichen Schwangerschaftsverläufe ergeben sich aus Abbildung 2.

Für die Auswertungen konnten 2687 Schwangerschaften (Elternpaare) mit 3372 Kindern herangezogen werden. In der Zeit von 1993 bis 2000 wurden in der Region Magdeburg 7938 natürlich konzipierte Schwangerschaften mit 8016 Kindern durch das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt registriert (Tab. 3).

Tabelle 2: Ersetzen der fehlenden Daten zum mütterlichen Alter in der Kontrollkohorte

Ausgang		Mütterliches Alter	
		ohne fehlende Werte	fehlende Werte ersetzt
Lebendgeborene	MW (SD) N	27,01 (4,736) 7851	27,01 (4,731) 7868
Spontaner Abort	MW (SD) N	29,40 (3,836) 10	29,46 (3,332) 13
Induzierter Abort	MW (SD) N	28,86 (6,521) 21	28,82 (5,618) 28
Totgeborene	MW (SD) N	28,63 (6,923) 27	28,62 (6,673) 29
Gesamt	MW (SD) N	27,02 (4,751) 7909	27,03 (4,743) 7938

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; N = Absolutwert

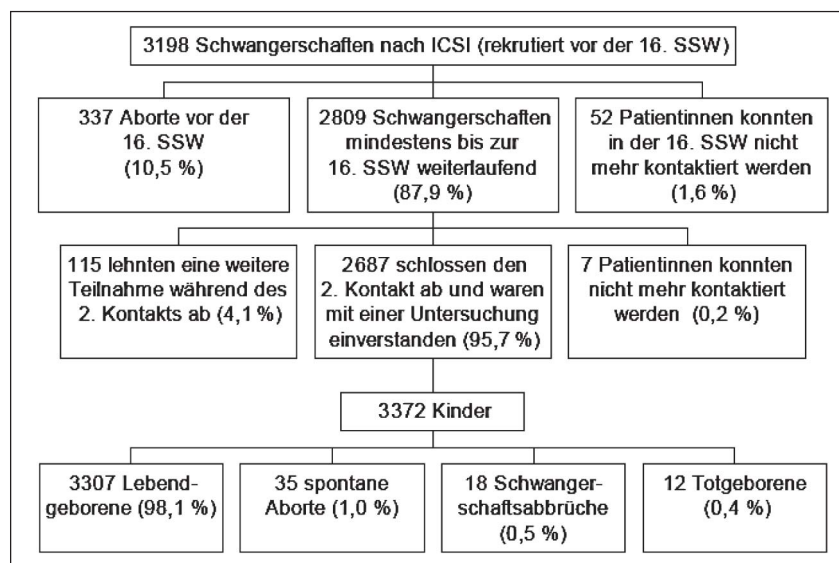


Abbildung 2: Eingeschlossene Schwangerschaften und Schwangerschaftsverläufe (Reprinted from an article in Reproductive BioMedicine Online by Ludwig and Katalinic, 2002 [8], with permission from Reproductive Healthcare Ltd.)

Tabelle 3: Gegenüberstellung der Daten der ICSI- und der Kontrollkohorte

	ICSI-Kohorte	Kontrollkohorte
Anzahl der Schwangerschaften ab der 16. Schwangerschaftswoche	2687	7938
Anzahl der Kinder/Feten	3372	8016
– Einlinge	2055	7861
– Zwillinge	1158	152
– Drillinge	159	3
Rekrutierung	Deutschlandweit in 59 Zentren	Stadt Magdeburg und Umland entsprechend dem Einzugsgebiet der Magdeburger Geburtskliniken, populationsbezogen
Rekrutierungszeitraum	August 1998 bis August 2000	Januar 1993 bis Dezember 2000
Untersuchungsmethodik	Mainzer Modell durch 25 Pädiater/Humangenetiker, deutschlandweit	Mainzer Modell durch das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt in Geburtskliniken

Insgesamt sind international drei Publikationen zur deutschen ICSI-Follow-up-Studie erschienen. Zunächst wurden die Fehlbildungsraten in der ICSI-Kohorte mit publizierten Daten des Mainzer Modells verglichen [8]. In einer nächsten Arbeit hatten wir uns auf die Frage konzentriert, ob die Herkunft der Spermien bzw. die Spermienzahl einen Risikofaktor für den Schwangerschaftsverlauf bzw. die geborenen Kinder darstellt [9]. Schließlich konnten wir die Daten der ICSI-Kohorte jener des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt direkt gegenüberstellen [10].

Schwangerschaftsverlauf

Daten zum Ausgang der Schwangerschaften in den beiden Kohorten hinsichtlich der aufgetretenen Schwangerschaftskomplikationen sind auszugsweise in Tabelle 4 wiedergegeben [10]. Hier wurden pro Schwangerschaft nur solche Diagnosen berücksichtigt, die objektiv beschreibbar waren.

Der Geburtsmodus war – wie bereits aus anderen Kollektiven bekannt – signifikant unterschiedlich. Hier fiel insbesondere eine Sectiorate von 42,5 % in der ICSI-Kohorte gegenüber einer Sectiorate von 14,2 % in der Kontrollkohorte auf.

Die Geburtsdaten sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Geburtsdaten für Einlinge, Zwillinge und Drillinge; Angabe von Mittelwert ± Standardabweichung, wenn nicht anders angegeben (Reprint from Ludwig and Katalinic, 2004 [10], with permission from the American Society for Reproductive Medicine.)

	ICSI-Kohorte	Kontrollkohorte	P
Einlinge			
Kinder	2055	7861	
♂:♀ (%)	50,1:49,1	51,5:48,5	n. s.
Schwangerschaftsalter (Wochen)	38,4 ± 3,4	39,2 ± 2,3	< 0,01
Geburtsgewicht (g)	3214 ± 714	3368 ± 580	< 0,01
– niedrig (< 2500 g) (%)	10,9	5,3	< 0,01
– sehr niedrig (< 1500 g) (%)	3,2	1,1	< 0,01
Große Fehlbildungen (%)	8,9	6,0	< 0,01
Geburtsmodus			< 0,01
– Sectio caesarea (%)	33,5	13,9	
– vaginal operativ (%)	7,5	8,7	
– spontan (%)	58,6	74,7	
– sonstiges/unbekannt (%)	0,4	2,7	
Zwillinge			
Kinder	1158	152	
♂:♀ (%)	49,5:50,5	58,6:41,4	0,036
Schwangerschaftsalter (Wochen)	35,2 ± 3,5	35,0 ± 3,6	n. s.
Geburtsgewicht (g)	2320 ± 636	2299 ± 738	n. s.
– niedrig (< 2500 g) (%)	56,7	52,3	n. s.
– sehr niedrig (< 1500 g) (%)	10,0	13,9	n. s.
Große Fehlbildungen (%)	8,5	11,2	n. s.
Geburtsmodus			< 0,01
– Sectio caesarea (%)	69,8	52,0	
– vaginal operativ (%)	3,7	5,9	
– spontan (%)	25,0	36,2	
– sonstiges/unbekannt (%)	1,6	5,9	
Drillinge			
Kinder	159	3	
♂:♀ (%)	57,2:42,8	33,3:66,7	n. s.
Schwangerschaftsalter (Wochen)	31,3 ± 3,5	32 ± 0	n. s.
Geburtsgewicht (g)	1541 ± 519	1207 ± 235	n. s.
– niedrig (< 2500 g) (%)	96,8	100	n. s.
– sehr niedrig (< 1500 g) (%)	46,2	100	n. s.
Große Fehlbildungen (%)	8,2	0	n. s.
Geburtsmodus (%)			
– Sectio caesarea	96,2	100	n. s.
– vaginal operativ	–	–	
– spontan	3,8	–	
– sonstiges/unbekannt	–	–	

Tabelle 4: Schwangerschaftskomplikationen (Auswahl) im Vergleich zwischen ICSI- und Kontrollkohorte (Reprint from Ludwig and Katalinic, 2004 [10], with permission from the American Society for Reproductive Medicine.)

	Alle Kinder			Nur Einlinge		
	ICSI (%)	Kontrollen (%)	RR [95%-KI]	ICSI (%)	Kontrollen (%)	RR [95%-KI]
Schwangerschaften	2687	7938		2055	7861	
Placenta praevia	53 (2,0)	28 (0,4)	5,68 [3,59–9,01]	47 (2,3)	28 (0,4)	6,42 [4,03–10,22]
Abruptio placentae	62 (2,3)	89 (1,1)	2,08 [1,50–2,89]	42 (2,0)	89 (1,1)	1,81 [1,26–2,60]
Schwangerschafts-induzierter Hypertonus und/oder Präeklampsie	134 (5,0)	249 (3,1)	1,45 [1,18–1,78]	83 (4,0)	244 (3,1)	1,30 [1,02–1,66]
Frühgeburt (< 37 + 0 Schwangerschaftswochen)	636 (23,7)	568 (7,2)	4,00 [3,53–4,52]	248 (12,1)	524 (6,7)	1,80 [1,56–2,08]

RR: relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall

Abbildung 3 stellt eindrücklich das Problem des Mehrlingsstatus sowie des Gestationsalters hinsichtlich der beobachteten Unterschiede im Geburtsgewicht der Kinder in der ICSI- und der Kontrollkohorte dar. Insbesondere der höhere Anteil Frühgeborener in der ICSI-Kohorte auch unter den Einlingen (s. Tab. 5) bedingt die signifikanten Unterschiede im Geburtsgewicht.

In einer separaten Publikation konnten wir herausarbeiten, daß die Herkunft der Spermien auf den Schwangerschaftsverlauf, und hier insbesondere auf das Risiko der Präeklampsie – im Gegensatz zu retrospektiven Daten anderer Arbeitsgruppen – keinen Einfluß hatte (Tab. 6) [9]. Auch die Geburtsdaten waren nicht abhängig von der Herkunft der Spermien, separat betrachtet für Einlinge, Zwillinge und Drillinge (Tab. 7).

Fehlbildungsrate

Es wurden bei der Untersuchung der Kinder signifikant häufiger sonographische Untersuchungen in der Studiengruppe durchgeführt. Dies galt sowohl für die Untersuchung der Hüften (95,4 % vs. 87,6 %), der Nieren und des Urogenitaltraktes (95,6 % vs. 84,2 %) sowie des Schädels (69,0 % vs. 36,1 %; jeweils $p < 0,01$). Die Untersuchung der Kinder in der Studiengruppe war – bedingt durch die Notwendigkeit einer Reise zum Untersuchungsort – später als in der Kontrollgruppe (Median 38 Tage vs. 2.–7. Lebensstag).

Im Vergleich zu publizierten Daten des Mainzer Modells lag die Rate großer Fehlbildungen im Kollektiv der nach ICSI geborenen Kinder um den Faktor 1,25 (95 %-KI: 1,11–1,40) höher [8]. Eine weitere Adjustierung war nicht möglich, da die erforderlichen Originaldaten des Mainzer Modells für komplexe (multivariate) Berechnungen nicht zur Verfügung standen.

Differenziertere Auswertungen wurden daher mit den Daten des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt (Magdeburg) durchgeführt [10]. Dabei betrug die Rate großer Fehlbildungen 8,7 % (295/3372) für die ICSI-Kohorte und 6,1 % (488/8016) für die populationsbezogene Kontrollgruppe (RR 1,44; 95 %-KI: 1,25–1,65; $p < 0,01$). Interessanterweise konnte das erhöhte Risiko in einer Subgruppenanalyse nur für Einlinge bestätigt werden (8,9 % vs. 6,0 %; RR 1,49; 95 %-KI: 1,26–1,75) nicht aber für Zwillinge (8,5 % vs. 11,2 %; RR 0,76; 95 %-KI: 0,18–3,17) oder Drillinge (8,2 % vs. 0 %). Insbesondere letzteres ist auf die sehr kleine Kohortengröße zurückzuführen. Hinsichtlich spezieller Organsysteme und der einzelnen Fehlbildungen sei auf die Originalpublikation verwiesen [10]. Diesbezüglich zeigten sich keine besonderen Muster. Wir konnten aufgrund der erheblichen Unterschiede in der invasiven Pränataldiagnostik in den beiden Kohorten (26,2 % in der ICSI-Kohorte und 7,7 % in der Kontrollkohorte) hinsichtlich der Prävalenz von Chromosomenanomalien der Feten keine Aussage machen. Eine Über- oder Unterschätzung wäre bei der offensichtlichen Präselektion der betroffenen Gruppen nicht auszuschließen gewesen.

Das Risiko für große Fehlbildungen nach ICSI wurde für die klinisch relevanten Risikofaktoren adjustiert, die einen Effekt in der univariaten Analyse gezeigt hatten. Dies waren das mütterliche Alter, Fehlbildungen der Eltern sowie die Anamnese eines totgeborenen Kindes/Feten bzw. eines Kindes mit großer Fehlbildung vor der Aufnahme in diese Studie. Nach Adjustierung mittels mul-

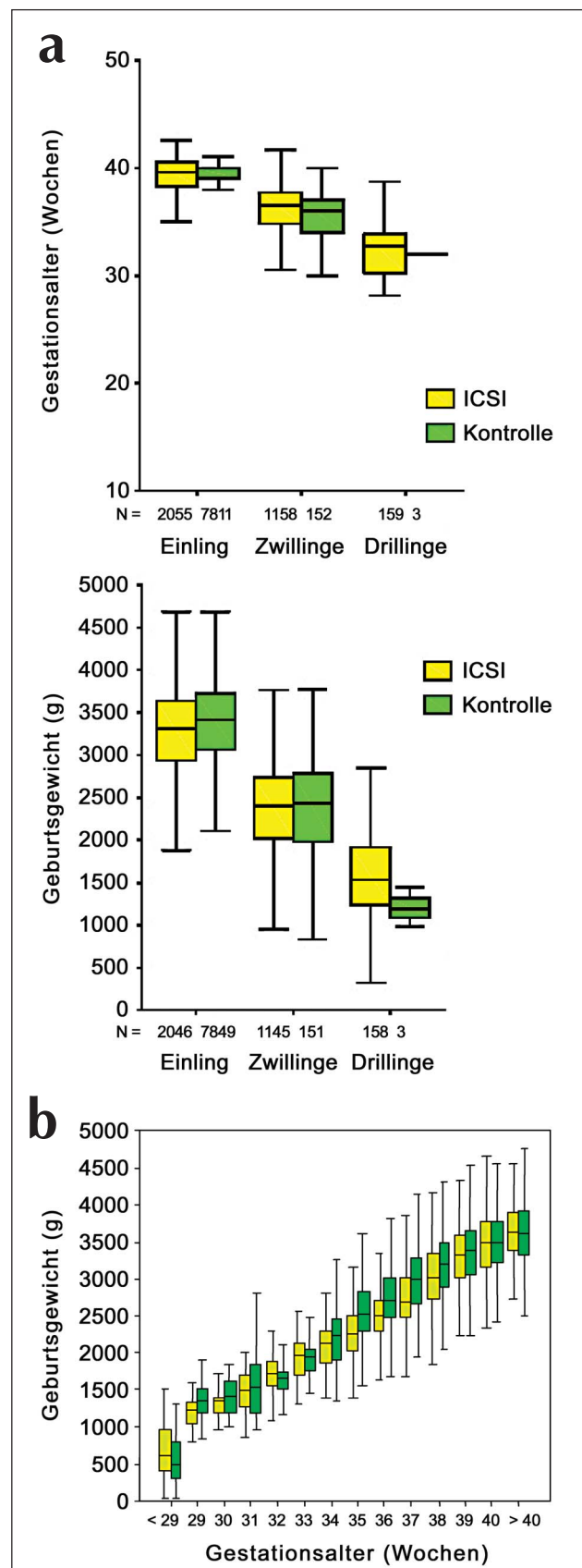


Abbildung 3: Gestationsalter und Geburtsgewicht für die Kinder nach ICSI und die Kinder aus der Kontrollkohorte, stratifiziert nach dem Mehrlingsstatus (a); Geburtsgewicht stratifiziert nach der Schwangerschaftswoche (b). Die beiden Graphen zeigen eindrücklich die Relevanz der Einflussfaktoren „Mehrlingsstatus“ und „Gestationsalter“ auf das Geburtsgewicht (Reprinted from an article in Reproductive BioMedicine Online by Ludwig and Katalinic, 2002 [8], with permission from Reproductive Healthcare Ltd.)

tivariater logistischer Regressionsanalyse ergab sich ein Risiko für eine große Fehlbildung in einer Schwangerschaft nach ICSI gegenüber der natürlichen Konzeption von 1,25 (95 %-KI: 1,02–1,50; $p = 0,03$). Die absolute Risikodifferenz reduzierte sich unter Berücksichtigung der obengenannten Risikofaktoren von 2,66 % (unadjustiert) auf 1,36 % (95 %-KI: 0,36–2,42).

Die ursprüngliche Studienannahme der Äquivalenz von Fehlbildungen nach ICSI und natürlicher Konzeption (klinisch relevante Differenz $\leq 2\%$) mußte mit diesem Ergebnis abgelehnt werden, da die obere Konfidenzgrenze der adjustierten absoluten Risikodifferenz mit 2,42 % die 2-%-Grenze deutlich überschritten hatte. Somit ist im ICSI-Kollektiv von einer signifikant erhöhten Fehlbildungsrate auszugehen.

Eine Subanalyse hinsichtlich jener Zentren, die mindestens 50 Paare eingeschlossen hatten, ergab keinen relevanten Unterschied in der Fehlbildungsrate pro Behandlungszentrum (Abb. 4). Auch die Zahl der Spermien im Ejakulat hatte keinen Einfluß auf die Rate großer Fehlbildungen (Abb. 5). Ebenso fand sich kein Zusammenhang zwischen der Indikation zur ICSI – obstruktive, nichtobstruktive Azoospermie, Fertilisationsversagen nach IVF, schwere Oligo-Asthenoteratozoospermie – bzw. der Herkunft der Spermien (Tab. 7) und der Rate großer Fehlbildungen [9].

Es gab keinen Zeittrend hinsichtlich der Fehlbildungsrate in beiden Kohorten. Ferner gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Fehlbildungsrate von Kindern in den alten und den neuen Bundesländern.

Tabelle 6: Schwangerschaftskomplikationen in Abhängigkeit von der Herkunft der Spermien. Dargestellt sind Absolut- und Prozentwerte sowie relatives Risiko (RR) mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) im Vergleich zur Gruppe der nach ejakulierten Spermien entstandenen Schwangerschaften. Zu beachten ist, daß die Gruppe der nach epididymalen Spermien entstandenen Schwangerschaften sehr klein ist, was die großen Konfidenzintervalle erklärt. (Aus: Ludwig und Katalinic, 2003 [9]. © European Society of Human Reproduction and Embryology. Reproduced by permission of Oxford University Press/Human Reproduction.)

		Ejakulierte Spermien	Testikuläre Spermien	Epididymale Spermien	Gesamt
Schwangerschaften	n	2339	187	19	2545
Placenta praevia	n	44	5	0	49
	% (95 %-KI)	1,9 [4,0–5,5]	4,8 [2,5–8,2]	0 [0–14,6]	4,7 [4,0–5,4]
	RR (95 %-KI)	–	1,02 [0,54–1,94]	–	–
Abruptio placentae	n	40	1	1	42
	% (95 %-KI)	1,7 [1,3–2,2]	0,5 [0,0–2,5]	5,3 [0,3–22,6]	1,7 [1,3–2,1]
	RR (95 %-KI)	–	0,31 [0,04–2,21]	3,08 [0,46–20,75]	–
Schwangerschafts-induzierter Hypertonus und/oder Präeklampsie	n	113	9	1	123
	% (95 %-KI)	4,8 [4,1–5,6]	4,8 [2,5–8,2]	5,3 [0,3–22,6]	4,8 [4,2–5,6]
	RR (95 %-KI)	–	1,00 [0,53–1,89]	1,09 [0,16–7,34]	–
Frühgeburt (< 37 + 0 Schwangerschaftswochen)	n	560	37	5	602
	% (95 %-KI)	23,9 [22,5–25,4]	19,8 [15,1–25,2]	26,3 [11,0–47,6]	23,7 [22,3–25,1]
	RR (95 %-KI)	–	0,83 [0,62–1,11]	1,10 [0,52–2,34]	–

Tabelle 7: Geburtsdaten der Einlinge, Zwillinge und Drillinge aus der ICSI-Kohorte in Abhängigkeit von der Herkunft der Spermien (Aus: Ludwig und Katalinic, 2003 [9]. © European Society of Human Reproduction and Embryology. Reproduced by permission of Oxford University Press/Human Reproduction.)

	Ejakulierte Spermien	Testikuläre Spermien	Epididymale Spermien	Gesamt
Einlinge				
Kinder (n)	1785	147	12	1944
Schwangerschaftsalter (Wochen)	38,9 ± 3,3	39,1 ± 3,1	38,3 ± 6,6	38,9 ± 3,3
Geburtsgewicht (g)	3214 ± 717	3291 ± 571	3554 ± 448	3222 ± 706
– niedrig (< 2500 g) (n/%)	201/11,3 [10,0–12,6]	9/6,1 [3,2–10,4]	0/0 [0–21,2]	210/10,8 [9,7–12,0]
– sehr niedrig (< 1500 g) (n/%)	58/3,2 [2,6–4,0]	1/0,7 [0–3,2]	0/0 [0–21,2]	59/3,0 [2,4–3,8]
Große Fehlbildungen (n/%)	150/8,4 [7,3–9,6]	15/10,2 [6,4–15,3]	1/8,3 [0,4–33,9]	166/8,5 [7,5–9,7]
Zwillinge				
Kinder (n)	1006	76	14	1096
Schwangerschaftsalter (Wochen)	35,7 ± 3,6	35,6 ± 3,2	35,4 ± 2,6	35,7 ± 3,6
Geburtsgewicht (g)	2327 ± 636	2303 ± 666	2332 ± 589	2325 ± 637
– niedrig (< 2500 g) (n/%)	556/55,3 [52,6–57,9]	43/56,6 [46,5–66,3]	8/57,1 [32,5–79,4]	607/55,4 [52,9–57,9]
– sehr niedrig (< 1500 g) (n/%)	98/9,7 [8,2–11,4]	11/14,5 [8,3–22,8]	0/0 [0–19,3]	109/9,9 [8,5–11,6]
Große Fehlbildungen (n/%)	85/8,4 [7,0–10,0]	6/7,3 [3,5–15,0]	0/0 [0–19,3]	91/8,3 [7,0–9,8]
Drillinge				
Kinder (n)	153	6	–	159
Schwangerschaftsalter (Wochen)	31,7 ± 3,5	32,6 ± 0,8	–	31,7 ± 3,5
Geburtsgewicht (g)	1527 ± 515	1898 ± 529	–	1540 ± 519
– niedrig (< 2500 g) (n/%)	148/96,7 [93,3–98,7]	5/83,3 [41,8–99,1]	–	153/96,2 [92,7–98,3]
– sehr niedrig (< 1500 g) (n/%)	71/46,4 [39,5–53,4]	2/33,3 [6,3–72,9]	–	73/45,9 [39,2–52,7]
Große Fehlbildungen (n/%)	13/8,5 [5,1–13,2]	0/0 [0–39,9]	–	13/8,2 [4,9–12,7]

Kritische Beurteilung der ICSI-Follow-up-Studie

Das optimale Design einer solchen Studie in Form eines prospektiv-randomisierten Ansatzes wird aufgrund des unüberwindlichen logistischen Aufwands und ethischer Überlegungen nie umsetzbar sein [11–13]. Wir haben bei den Überlegungen zu dieser Studie versucht, so viele Schwächen wie möglich zu vermeiden. Die Ergebnisse sind somit sicherlich valider als alle anderen zu dieser Fragestellung publizierten Daten. Sie werden durch mittlerweile vorliegende Metaanalysen zu Fragen der Fehlbildungsrate [14–16] sowie des Schwangerschaftsverlaufes nach assistierter Reproduktion [17, 18] bestätigt.

Der Einschluß einer lokalen im Gegensatz zu einer deutschlandweiten Kontrollgruppe war definitiv nicht anders möglich, da ein bundesweites Fehlbildungsregister vergleichbarer Qualität nicht existiert. Dies bedingt auch, daß wir zwei unterschiedliche Zeiträume beim Vergleich der beiden Kohorten betrachten mußten. Da jedoch über die Zeit keine Veränderung in der Fehlbildungsrate vorlag (s. o.) und auch zwischen Ost- und Westdeutschland keine relevanten Unterschiede in der Fehlbildungsrate bestanden, sollte dies nicht zu einer wesentlichen Verzerrung (Bias) geführt haben.

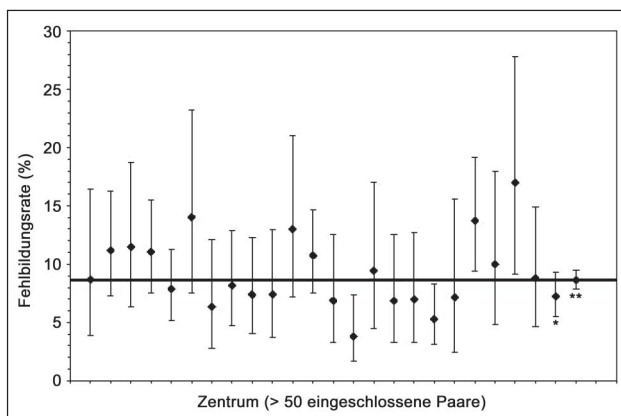


Abbildung 4: Fehlbildungsrate pro Zentrum bei solchen, die mindestens 50 Paare eingeschlossen hatten. Dargestellt ist zudem der Mittelwert für alle Zentren (**) sowie für alle Zentren mit weniger als 50 eingeschlossenen Schwangerschaften (*). Gezeigt sind die 95 %-Konfidenzintervalle (Reprinted from an article in Reproductive BioMedicine Online by Ludwig and Katalinic, 2002 [8], with permission from Reproductive Healthcare Ltd.)

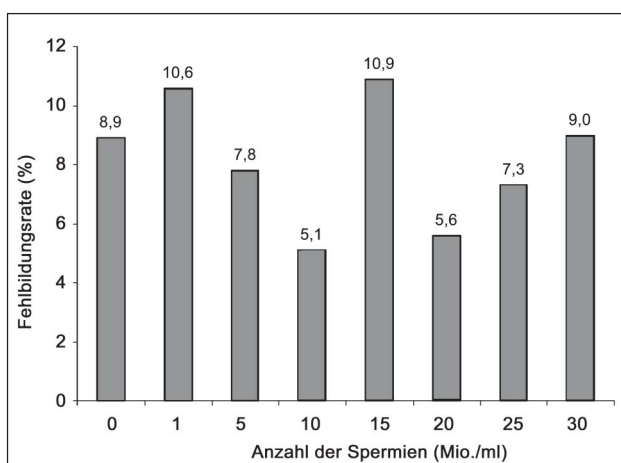


Abbildung 5: Fehlbildungsrate in Abhängigkeit von der Zahl der Spermien im Ejakulat. Es lagen für diese Analyse Daten von 3199 Kindern aus 2407 Schwangerschaften vor.

Optimal wäre sicherlich ein verblindetes Studiendesign gewesen. Dies war aus nachvollziehbaren Gründen nicht möglich. Das standardisierte Vorgehen bei der Untersuchung beider Kohorten sollte aber auch hier einen Bias vermeiden haben, da nach einem festgelegten Prozedere jedes Kind von geschulten Pädiatern/Humangenetikern untersucht wurde. Die vermehrt eingesetzten apparativen Untersuchungen in der Kontrollkohorte könnten eher eine Über-Rapportierung von Fehlbildungen denn einen Verlust an Informationen bedingt haben. Allerdings hätte sich – selbst wenn jedes nicht untersuchte Kind in der ICSI-Kohorte eine Fehlbildung gehabt hätte, die Fehlbildungsrate dadurch maximal von 8,7 % auf 9,2 % verändert [9]. Die Aussage der Studie wäre im wesentlichen dieselbe geblieben.

Der spätere Untersuchungszeitpunkt der Kinder aus der ICSI-Kohorte (Median 38. Lebensjahr vs. 2.–7. Lebensjahr) wird eher den Bericht von mehr denn von weniger Fehlbildungen in der ICSI-Kohorte bedingt haben.

Schließlich wurde kritisiert, daß wir nur eine begrenzte Stichprobe der in dem Untersuchungszeitraum entstandenen Schwangerschaften nach ICSI einschließen konnten. Nach den Berechnungen unter Zuhilfenahme des Deutschen IVF-Registers betrachtet die ICSI-Follow-up-Studie eine Stichprobe von etwa 44 % des Gesamtkollektivs in Deutschland während des Zeitraumes der Studie. Eine Vorabselektion der einzuschließenden Schwangerschaften war nicht möglich, da die Schwangerschaften bereits lange vor der 16. Schwangerschaftswoche an die Studienzentrale gemeldet worden waren und erst mit dem Erreichen dieses Zeitpunkts in die Studie eingeschlossen wurden. Ferner haben diejenigen Zentren, die an der Rekrutierung beteiligt waren, die Schwangerschaften konsequent in die Studie eingeschlossen, wenn eine Einverständniserklärung vorlag. Auch dies sollte eine Selektion vermieden haben. Schließlich zeigt ein Vergleich mit den Daten des Deutschen IVF-Registers eine ähnliche Altersverteilung in der eingeschlossenen ICSI-Kohorte im Vergleich zu den Registerdaten (Abb. 6).

Rückblickend zusammengefaßt ist das Studiendesign unter den gegebenen Rahmenbedingungen und bei den zur Verfügung stehenden Mitteln optimal gewesen. Die Aussagen der Studie gelten weltweit als valide und werden, wie gesagt, durch andere Daten mittlerweile in vollem Umfang bestätigt.

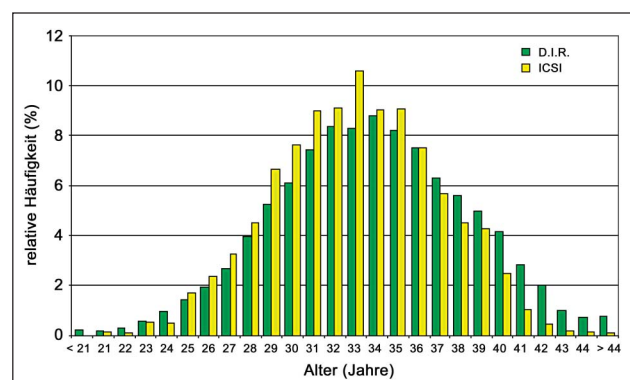


Abbildung 6: Altersvergleich zwischen ICSI-Kohorte und den D.I.R.-Daten (ICSI) des Jahres 2000 hinsichtlich des mütterlichen Alters. Es findet sich eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen, was die Repräsentativität der ICSI-Kohorte zusätzlich belegt.

Einordnung in den Zusammenhang anderer Studien

Optimal zur Beurteilung der aktuellen Situation ist die Einordnung der Studienergebnisse in die mittlerweile vorliegenden Metaanalysen [14–18]. Hansen et al. [14] beschreiben eine Odds-Ratio für große Fehlbildungen von 1,32 [95 %-KI: 1,20–1,45] in ihrer Metaanalyse im Vergleich von Schwangerschaften nach IVF oder ICSI zu solchen, die spontan konzipiert worden sind. Rimm et al. [16] beschrieben für ICSI eine Odds-Ratio von 1,33 (95 %-KI: 0,90–1,95) und für IVF von 1,51 (95 %-KI: 0,85–2,7). Zwischen IVF und ICSI bestand kein Unterschied. Auch Lie et al. [15] konnten bestätigen, daß zwischen Schwangerschaften nach IVF und ICSI kein Unterschied in der Fehlbildungsrate bestand (RR 1,2; 95 %-KI: 0,97–1,28).

Daten zu Schwangerschaften nach intrauteriner Insemination wären wünschenswert, sind jedoch in der Literatur noch nicht zu finden. Publikationen zu diesem Thema sollen eingereicht sein. Demnach bestehen keine Unterschiede hinsichtlich der Fehlbildungsrate zwischen Schwangerschaften nach IVF, ICSI und intrauteriner Insemination.

Der Schwangerschaftsverlauf nach assistierter Reproduktion (IVF, ICSI) verläuft komplizierter als jener nach spontaner Konzeption [17, 18]. Die Metaanalysen haben dabei auf ganz ähnliche Risiken in ähnlicher Größenordnung hingewiesen, wie die bereits in unseren Publikationen gezeigt. Es ist allgemein akzeptiert, daß Paare über solche Risiken aufgeklärt werden müssen [19].

Hinsichtlich des Einflusses der Schwere der männlichen Subfertilität gibt es nur wenige weitere Publikationen, die dieser Frage weiter nachgegangen sind [20–22]. Zusammengefaßt konnten auch diese Arbeitsgruppen keinen relevanten Unterschied zwischen Schwangerschaften aus ejakulierten Spermien und solchen aus operativ gewonnenen finden. Wang et al. [21] allerdings beschreiben an einem retrospektiven kleinen Kollektiv von Patienten eine erhöhte Präeklampsierate bei Verwendung operativ gewonnener Spermien. Diesbezüglich sind unsere prospektiv kontrolliert gewonnenen Daten schon alleine aufgrund des viel größeren Kollektivs valider.

Die Beobachtungen von Aytoz et al. [20], wonach mit zunehmender Rate der Auffälligkeiten im Spermogramm auch die Wahrscheinlichkeit von Totgeburten zunimmt, konnten wir nicht prüfen, da uns dazu nicht ausreichend Details aus den Spermogrammen vorlagen. Hierzu werden ggf. andere Untersuchungen weiter Aufschluß geben müssen.

Auch die Frage nach Erkrankungen, die auf Imprintingfehlern beruhen, ist bislang nicht endgültig geklärt [23–25]. Die Vermutung liegt jedoch nahe, daß es sich hierbei – ähnlich wie bei den Daten zu Schwangerschaftsverlauf und Fehlbildungen – um ein Epiphänomen eines höheren Hintergrundrisikos subfertiler Paare handelt (s. u.).

Subfertilität *per se* als Risikofaktor für Schwangerschaft, Geburtsverlauf und kindliche Gesundheit

Verschiedene Publikationen der letzten 15 Jahre konnten zeigen, daß alleine die Dauer bis zum Eintritt einer Schwangerschaft ein Risiko für Schwangerschaftsverlauf,

Geburtsverlauf und die kindliche Gesundheit darstellt. Es war dabei egal, ob die Schwangerschaft spontan eintrat oder nach irgendeiner Maßnahme der ovariellen Stimulation oder assistierten Reproduktion.

So berichtet eine Arbeitsgruppe aus Großbritannien über Patientinnen mit idiopathischer Sterilität, bei denen das Risiko für eine *Abruptio placentae*, eine Präeklampsie und eine *Sectio caesarea* gegenüber fertilen Paaren erhöht war – unabhängig vom Weg, über den schließlich eine Schwangerschaft eingetreten war [26]. Bereits 1991 konnte bei Kindern aus Schwangerschaften mit mehr als 1 Jahr „time-to-pregnancy“ (Zeit bis zum Schwangerschaftseintritt) ein erhöhtes Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht sowie eine intrauterine Wachstumsretardierung berichtet werden [27]. Ähnliche Daten zur Frühgeburtlichkeit existieren aus Dänemark [28]. Ebenso war das Risiko für eine Präeklampsie signifikant abhängig von der „time-to-pregnancy“ [29].

Hinsichtlich der Fehlbildungsrate wurden 1991 Daten von subfertilen Paaren mit spontan konzipierten Schwangerschaften nach längerer „time-to-pregnancy“ publiziert [30]. Diese Autoren konnten die Abhängigkeit der Frühgeburtlichkeit und des niedrigen Geburtsgewichtes von der „time-to-pregnancy“ ebenfalls bestätigen.

Die Verbindung der Subfertilität mit diesen Risiken ist also mehr als wahrscheinlich. Inwieweit die Behandlung selbst in der Lage ist, diese Risiken zu erhöhen, bleibt zu diskutieren [25]. Hierzu müssen weitere Studien v. a. zu Schwangerschaften nach intrauteriner Insemination – also ohne *In-vitro*-Kultur – abgewartet werden.

Fazit

Die deutsche ICSI-Follow-up-Studie ist weltweit die umfangreichste Studie, die bisher zum Vergleich der Fehlbildungsraten nach ICSI und nach spontan konzipierten Schwangerschaften durchgeführt worden ist.

Aufgrund dieser Daten sowie der zwischenzeitlich publizierten Metaanalysen muß man von einer um den Faktor 1,24 erhöhten Fehlbildungsrate ausgehen. Dieses Risiko besteht jedoch in derselben Weise, wenn Schwangerschaften nach IVF eintreten. In der Schwangerschaft nach ICSI muß mit mehr Komplikationen gerechnet werden, die Kinder werden häufiger zu früh geboren und zeigen eine höhere Rate an zu niedrigem Geburtsgewicht. Die Schwere der männlichen Subfertilität hat offensichtlich keinen Einfluß auf die Risiken während Schwangerschaftsverlauf, Geburtsverlauf und die Gesundheit der geborenen Kinder. Ebenso hat die Verwendung von operativ gewonnenen Spermien diesbezüglich keine Bedeutung.

Es ist offen, inwieweit weniger die Techniken der assistierten Reproduktion als vielmehr die Subfertilität des Paares selbst zu diesen Risiken beiträgt. Die Beweise häufen sich, daß allerdings genau von einem solchen Hintergrundrisiko auszugehen ist.

Danksagung

Das persönliche Engagement von Herrn Prof. Dr. Klaus Diedrich, Universitätsklinikum Lübeck, hat diese Studie

ins Leben gerufen. Dafür danken wir ihm. Wir danken Herrn Prof. Dr. Volker Steinbicker, Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, für seinen Einsatz zur endgültigen Verwirklichung der Studie und seine Beiträge zur Diskussion der Studienergebnisse.

Wir gedenken an dieser Stelle Frau Dr. Christine Rösch, Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, die ebenfalls bei der Fertigstellung der endgültigen Auswertung einen erheblichen Beitrag geleistet hat. Sie ist am 22. September 2004 viel zu früh verstorben.

Die Studiensekretärin Frau Kerstin Greulich sowie die Doktorandinnen Frau Dr. Constanze Dossow, Frau Dr. Ina Meissner, Frau Heike Prehn und Frau Regina Siercks haben in kontinuierlicher Weise mit viel Arbeitseinsatz das Studienkonzept in die Praxis umgesetzt.

Unser Dank gilt an dieser Stelle auch noch einmal den Sponsoren der Studie. Hauptsponsor der ICSI-Follow-up-Studie war die Firma Serono GmbH. Zusätzliche Sponsoren waren die Firmen Organon GmbH, Asta Medica AG, Ferring Arzneimittel GmbH, Gück Zellkulturbedarf GmbH, Takeda Pharma GmbH, Gynemed Medizinprodukte GmbH & Co. KG, MTG Medical Technology Vertriebs-GmbH, and OCTAX Microscience GmbH. Eine persönliche finanzielle Unterstützung für Herrn Dr. Ludwig wurde von der Rockstroh Stiftung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe geleistet.

Ohne den ganz erheblichen finanziellen Beitrag der deutschen IVF-Zentren sowie den persönlichen Einsatz der rekrutierenden Ärzte, der Untersucher und v. a. der Eltern hätte die Studie nicht durchgeführt werden können.

Literatur:

1. Queißer-Luft A, Spranger J. Fehlbildungen bei Neugeborenen: Mainzer Modell. *Kinderarzt* 1997; 3764: 1–6.
2. Balckwelder WC. Proving the null hypothesis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1982; 2: 245–353.
3. Rösch C, Steinbicker V, Gosch G, Weise W, Knittel B, Canzler E. Fehlbildungserfassung nach dem Mainzer Modell in Magdeburg. *Z Geburtsh Neonatol* 1998; 202: 197–202.
4. Altman DG, Machin D, Bryant TN, Gardner MJ. *Statistics with confidence*. 2nd ed. Br Med J Books, London, 2001.
5. Hauck WW, Anderson S. A comparison of large sample confidence interval methods for the difference of two binomial probabilities. *Am Stat* 1986; 40: 318–22.
6. Schlesselman JJ. *Case-control studies*. Oxford University Press, New York, Oxford, 1982.
7. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond I, Young J. *Cancer incidence in five continents*. IARC Scientific Publications, Lyon, 1997.
8. Ludwig M, Katalinic A. Malformation rate in fetuses and children conceived after intracytoplasmic sperm injection (ICSI): results of a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online* 2002; 5: 171–8.
9. Ludwig M, Katalinic A. Pregnancy course and health of children born after ICSI depending on parameters of male factor infertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 351–7.
10. Katalinic A, Rösch C, Ludwig M. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) – a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril* 2004; 81: 1604–16.
11. Buck Louis GM, Schisterman EF, Dukic VM, Schieve LA. Research hurdles complicating the analysis of infertility treatment and child health. *Hum Reprod* 2005; 20: 12–8.
12. Kurinczuk JJ, Bower C. Birth defects in infants conceived by intracytoplasmic sperm injection: an alternative interpretation. *Br Med J* 1997; 315: 1260–5.
13. Ludwig M. Development of children born after IVF and ICSI. *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 10–2.
14. 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: 328–88.

15. Lie RT, Lyngstadaas A, Orstavik KH, Bakketeig 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* 2004; 34: 696–701.
16. 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.
17. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *Br Med J* 2004; 328: 261.
18. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 551–63.
19. Ludwig M, Geisthövel F, Rabe T. Empfehlungen für die Aufklärung von Kinderwunschpaaren. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2004; 1: 295–8.
20. Aytöz A, Camus M, Tournaye H, Bonduelle M, Van Steirteghem A, Devroey P. Outcome of pregnancies after intracytoplasmic sperm injection and the effect of sperm origin and quality on this outcome. *Fertil Steril* 1998; 70: 500–5.
21. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, Norman RJ, Chan A, Dekker GA. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Lancet* 2002; 359: 673–4.
22. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Westlander G, Wikland M, Wood M. Obstetric outcome of pregnancies following ICSI, classified according to sperm origin and quality. *Hum Reprod* 2000; 15: 1189–94.
23. Edwards RG, Ludwig M. Are major defects in children conceived in vitro due to innate problems in patients or to induced genetic damage? *Reprod Biomed Online* 2003; 7: 131–8.
24. Horsthemke B, Ludwig M. Assisted reproduction – the epigenetic perspective. *Hum Reprod Update* 2005; in press.
25. Ludwig M, Katalinic A, Groß S, Sutcliffe AG, Varon R, Horsthemke B. Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples. *J Med Genet* 2005; 42: 289–91.
26. Pandian Z, Bhattacharya S, Templeton A. Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10 year review. *Hum Reprod* 2001; 16: 2593–7.
27. Williams MA, Goldman MB, Mittendorf R, Monson RR. Subfertility and the risk of low birth weight. *Fertil Steril* 1991; 56: 668–71.
28. Henriksen TB, Baird DD, Olsen J, Hedegaard M, Secher NJ, Wilcox AJ. Time to pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 594–9.
29. 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.
30. Ghazi HA, Spielberger C, Kallen B. Delivery outcome after infertility – a registry study. *Fertil Steril* 1991; 55: 726–32.

Anhang

In den folgenden 59 IVF-Zentren wurden die Paare der ICSI-Follow-up-Studie rekrutiert (nach Postleitzahl sortiert):

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

Tuchel, Grevenbroich; Gemeinschaftspraxis Dres. Katzorke, Propping, Wohlers, Essen; Evangelisches Krankenhaus, Gynäkologie, Mühlheim/Ruhr; Dr. U. Czeromin, Wissenschaftspark Gelsenkirchen, Gelsenkirchen; Institut für Reproduktionsmedizin & Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster; Zentrum für Fortpflanzungsmedizin, Osnabrück; Gemeinschaftspraxis Dres. Palm, Sasse, Pütz, Köln; Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik Universität zu Köln, Köln; Abteilung für klinische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsfrauenklinik, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn; Klinikum Darmstadt, Frauenklinik, Darmstadt; Gemeinschaftspraxis Dres. Happel, Thaele, Happel, Saarbrücken; Universitätsfrauenklinik GmbH, Klinikum Mannheim, Mannheim; Arbeitsgruppe Fortpflanzungsmedizin, Heidelberg; Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg; Dr. Mayer-Eichberger, Stuttgart; Prof. Fuchs, Stuttgart; Stauferklinik Schwäbisch-Gmünd, Margaritenhospital, Schwäbisch-Gmünd; Dr. Costea, Esslingen; Zentrum für Reproduktionsmedizin, Centralklinik, Pforzheim; Dr. V. Wetzel, Karlsruhe; Gemeinschaftspraxis Prof. Dr. F. Geisthövel, Fr. Dr. M. Thiemann & Dr. R. Weitzel, Freiburg; Frauenklinik, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg i. Br.; Frauenklinik Dr. Krüsmann, München; Gemeinschaftspraxis Prof. Rjosk, Dres. Römmler, Lacher, Puchta, München; Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Großhadern, München; Gemeinschaftspraxis Dres. Bollmann, Brückner, Noss, München; Gemeinschaftspraxis Prof. Sterzik, Dr. Gagsteiger, Prof. Wolf, Ulm; Zentrum für Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie, Universitäts-Frauenklinik Ulm, Ulm; Dr. M. Hamori, Gemeinschaftspraxis, Erlangen; Dr. van Uem, Erlangen; Zentrum für gynäkologische Endokrinologie, Prof. Seifert, Dr. Bals-Pratsch, Regensburg; Universitätsfrauenklinik, Bayerische Julius-Maximilians-Universität, Würzburg; Gemeinschaftspraxis Dres. Schmitt, Mai, Würzburg.

Die standardisierte Untersuchung der Kinder wurde von den folgende 25 Pädiatern und/oder Humangenetikern durchgeführt (nach Postleitzahl sortiert):

Prof. Dr. U.G. Froster, Institut für Humangenetik, Universität Leipzig; Dr. J. Sander, Abteilung Neonatologie, Pädiatrische Klinik, Universität Jena; Prof. Dr. J. Kunze, Abteilung Medizinische Genetik, Abteilung für Pädiatrie, Charité, Berlin; Priv.-Doz. Dr. P. Meinecke, Abteilung für Humangenetik, Altonaer Kinderkrankenhaus, Hamburg; Dr. M. Kohl, Abteilung für Pädiatrie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck; Dr. S. Spranger, Praxis für Medizinische Genetik, Bremen; Dr. B. Bohnhorst, Pädiatrische Pulmonologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover; Priv.-Doz. Dr. K. Harms und Priv.-Doz. Dr. E. Herting, Abteilung für Pädiatrie, Universitätsklinik Göttingen; Dr. Ch. Rösch, Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg; Prof. Dr. F. Majewski(+), Institut für Humangenetik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf; Priv. Doz. Dr. G. Gillissen-Kaesbach, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen; Dr. D. Föll, Abteilung für Pädiatrie, Universitätsklinikum Münster; Dr. N. Kau, Abteilung für Neonatologie und Pädiatrie, Universitätsklinikum Bonn; Priv.-Doz. Dr. A. Queisser-Luft und Dr. G. Stolz, Abteilung für Pädiatrie, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz; Dr. R. König, Institut für Humangenetik, Frankfurt; Prof. Dr. J. Mücke, St. Ingbert; Prof. Dr. G. Tariverdian, Abteilung für Medizinische Genetik, Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg; Dr. U. Mau, Abteilung für Medizinische Genetik, Universität Tübingen; Dr. R. Hentschel, Abteilung für Pädiatrie, Universitätsklinikum Freiburg; Dr. I. Rost, Abteilung für Medizinische Genetik, Pädiatrische Klinik, Dr. von Hauner'sches Kinderspital, München; Dr. Seidel, Abteilung für pädiatrische Genetik; Ludwig-Maximilians-Universität, München; Dr. E. Rossier, Abteilung für Medizinische Genetik, Universitätsklinikum Ulm; Dr. A. Rauch, Institut für Humangenetik, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen.

JOURNAL FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN UND ENDOKRINOLOGIE

Achtung Aktion: Abonnement e-Journal kostenlos! (bis auf Widerruf)

 **DAZU HIER KLICKEN**

Hiermit bestelle ich
ein Jahresabonnement
(mindestens 6 Ausgaben)

- als Printversion zum Preis von
€ 80,-*
- als e-Journal (das kostenlose
Gesamt-PDF erhalte ich per
Download)
- als Printversion und e-Journal
zum Preis von € 80,-*

Zutreffendes bitte ankreuzen

* im Ausland zzgl. Versandkosten
Stand 1.1.2012

Name

Anschrift

E-Mail

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
FAX: +43/(0)2231/612 58-10

 **ELEKTRONISCHE BESTELLUNG**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
