

Gynäkologe 2018 · 51:653–658
<https://doi.org/10.1007/s00129-018-4219-3>
 Online publiziert: 13. März 2018
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2018

Redaktion
 K. Diedrich, Hamburg
 H. Kentenich, Berlin



A. K. Ludwig¹ · M. Ludwig²

¹ Praxis für Frauengesundheit und Pränatalmedizin, Hamburg, Deutschland

² Synlab Holding Deutschland GmbH, Augsburg, Deutschland

Wie geht es den Kindern nach reproduktionsmedizinischer Behandlung?

Nach wie vor liegt das größte Risiko für die Kinder und Mütter nach assistierter Reproduktion (ART) im Eintritt einer Mehrlingsschwangerschaft. Allerdings finden sich auch bei Einlingsschwangerschaften nach ART häufiger Schwangerschaftskomplikationen und neonatale Probleme. Zudem werden auch die Subfertilität als Hintergrundrisiko sowie ein direkter Einfluss der Kinderwunschbehandlung als Ursachen diskutiert. Einen Überblick bietet **Abb. 1**.

Man kann nicht die Gesundheit der Kinder betrachten, ohne vorab auch Daten zur Schwangerschaft aufzuarbeiten. Diese werden daher den Daten zur Kindergesundheit vorangestellt.

Frühaborte

Die verwertbaren Studiendaten zu Frühaborten nach ART sind gering. Die wenigen guten Untersuchungen, die zu dieser Fragestellung durchgeführt wurden, zeigten kein erhöhtes Risiko [42, 57]. Nach wie vor ist davon auszugehen, dass der größte Anteil von Aborten auf chromosomale Fehler der Eizellen zurückzuführen ist.

» Relevant für die nach ART erhöhte Abortrate scheinen am ehesten subfertilitätsassoziierte Faktoren

Für die nach Kinderwunschtherapie erhöhte Abortrate scheinen aktuell am ehesten Faktoren verantwortlich zu sein, die mit der Subfertilität einhergehen.

Schwangerschaftskomplikationen und neonatales Outcome

In **Tab. 1** sind die 4 vorliegenden Metaanalysen zu den erhöhten Risiken bei Einlingsschwangerschaften nach ART zusammengestellt [16, 20, 35, 39].

Die Häufigkeit eines Gestationsdiabetes ist nach ART einer separaten Analyse in einer Metaanalyse zufolge auf das 1,28fache (adjustierte OR [Odds Ratio], 95 %-KI [Konfidenzintervall] 1,20–1,37) erhöht [58].

Die Ursachen für diese Auffälligkeiten können unterschiedlich sein, möglich wären

- die Subfertilität,
- die ovarielle Stimulation oder
- die verwendeten Kulturmedien.

Möglicherweise spielt die Subfertilität per se eine relevante Rolle. So sahen zwar einige Autoren keine Unterschiede bei Schwangerschaften nach Insemination im Vergleich zu fertilen Paaren [38, 53], andere hingegen beschreiben ein erhöhtes Risiko für ein niedrigeres Geburtsgewicht [8]. Die größte bislang untersuchte Kohorte mit 4228 Einlingsschwangerschaften nach Insemination zeigt ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht und „small for gestational age“ (SGA) verglichen mit spontan konzipierte Kindern [34]. Gegenüber den nach ICSI (intrazytoplasmatische Spermieninjektion) konzipierten Einlingen ergab sich kein Unterschied. Gegenüber den nach IVF (In-vitro-Fertilisation) konzipierten Einlingen war das SGA-Risiko ähnlich, das für Frühgeburtlichkeit und niedriges Ge-

burtsgewicht allerdings war signifikant niedriger. Zu Kindern nach ovarieller Stimulation existiert eine große Studie [24] mit 4467 Kindern, die ein schlechteres peri- und postnatales Outcome als für spontan konzipierte Kinder ergab.

Daten zu spontan konzipierten Schwangerschaften bei bekannter Subfertilität, wenn also die Zeitdauer bis zum Eintritt der Schwangerschaft mehr als 12 Monate betrug, deuten ebenfalls auf den Risikofaktor „Subfertilität“ hin [1, 17, 36, 40, 48, 61]. Allerdings gibt es offenbar weitere Faktoren, die nur bei einer aktiven Kinderwunschbehandlung und insbesondere bei einer IVF oder ICSI zu erwarten sind [45].

Schwangerschaften, die aus dem Transfer zuvor kryokonservierter Embryonen hervorgegangen sind, zeigen weniger Risiken als die aus Frischzyklen. Auch gering oder gar nicht stimulierte IVF-Zyklen zeigen in den konsekutiven Schwangerschaften weniger Risiken als konventionell stimulierte Zyklen [21, 31, 32]. Dies stützt eine These, dass endometriale Veränderungen unter den supraphysiologisch hohen Steroidhormonkonzentrationen als Folge einer ovariellen Stimulation den Schwangerschaftsverlauf negativ beeinflussen. So hatte in einer Studie eine Arbeitsgruppe über den direkten Zusammenhang zwischen hohem Östradiol und niedrigem Geburtsgewicht bei Frischtransfers berichtet [41].

Der Einfluss der Kulturmedien wird nach wie vor kontrovers diskutiert [63].

Zusammengefasst deuten die Daten zur Subfertilität (definiert als Konzeptionszeit >12 Monate) und zur Insemina-

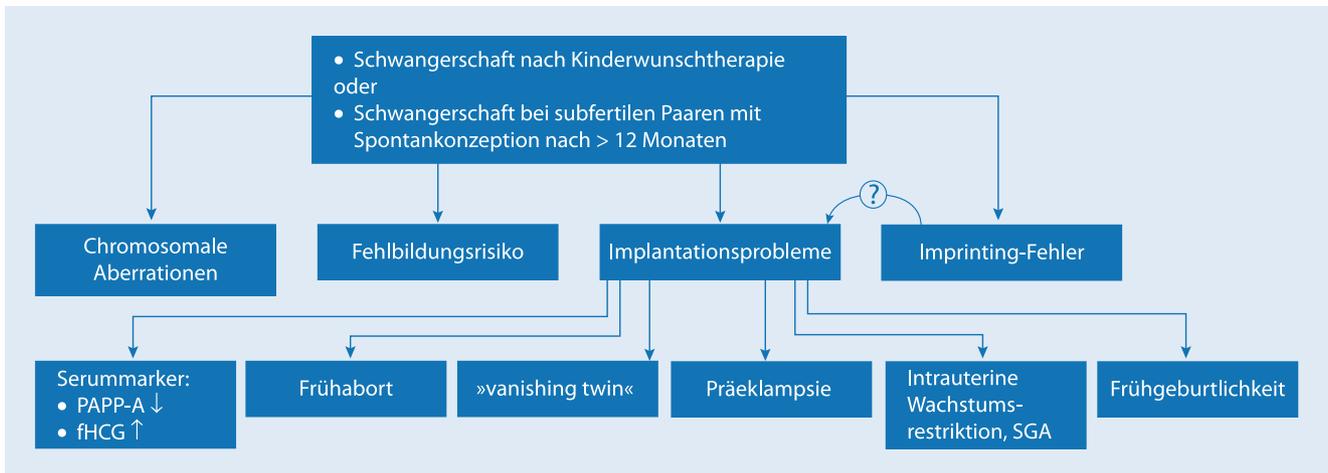


Abb. 1 ▲ Verschiedene Bereiche, hinsichtlich derer Schwangerschaften bzw. Geburten nach ART (assistierter Reproduktion) Auffälligkeiten aufweisen. Daten auch zu Spontanschwangerschaften bei subfertilen Paaren zeigen ähnliche Auffälligkeiten zeigen wie die Schwangerschaften nach ART (s. Text). Daher gehen wir davon aus, dass es sich bei den Auffälligkeiten weniger um direkte Folgen der ART als vielmehr um Folgen der zugrundeliegenden Subfertilität handelt. Kausalpathogenetisch steht an erster Stelle vermutlich eine gestörte Implantation und Plazentation. Inwieweit auch Imprinting-Fehler zu diesen Problemen beitragen, ist Gegenstand der aktuellen Diskussion. *PAPP-A* „pregnancy-associated plasma protein A“ (Plazenta-assoziiertes Plasmaprotein A), *fHCG* freies Beta-HCG, *SGA* „small for gestational age“. (Aus [27])

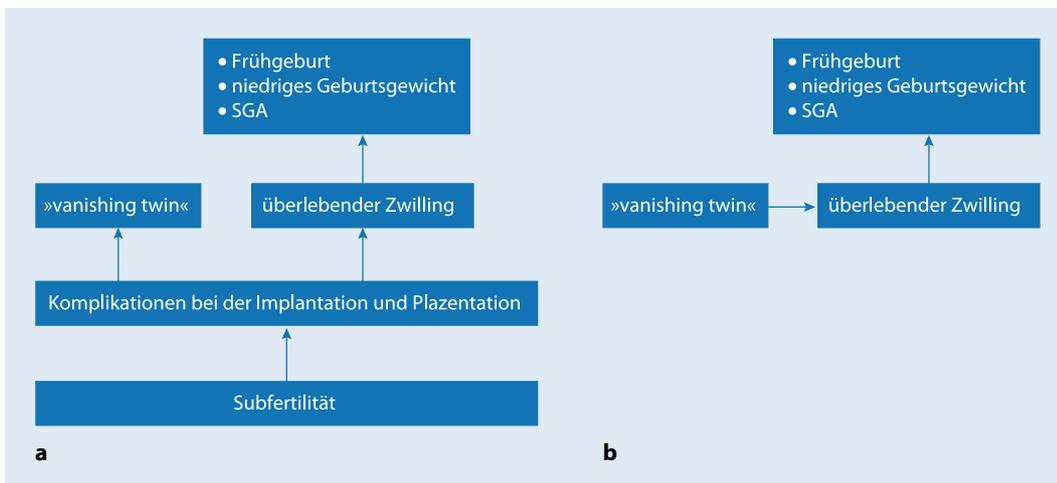


Abb. 2 ▲ Möglicher Zusammenhang zwischen dem Phänomen „vanishing twin“ und den vermehrt zu beobachtenden Komplikationen in der daraus resultierenden fortlaufenden Einlingsgravidität. Nach unserer Hypothese ist die Subfertilität das Hauptproblem. Dies führt zu Komplikationen bei Implantation und Plazentation, damit zu einer potenziellen Mangelversorgung und zum Absterben des Embryos bzw. Feten („vanishing twin“). Der andere Embryo bzw. Fetus überlebt und entwickelt sich weiter, die suboptimale Versorgung bleibt jedoch bestehen und trägt zu den beschriebenen gehäuft auftretenden Komplikationen bei (a). Ein einfacheres Denkmodell, dem wir uns nicht anschließen, geht davon aus, dass der verstorbene Zwilling selbst den Schwangerschaftsverlauf ungünstig beeinflusst (b). Mechanismen, über welche diese Störung vermittelt werden soll, sind unbekannt. *SGA* „small for gestational age“

tion sowie Stimulation darauf hin, dass nicht die invasiven Techniken wie IVF und ICSI für die beschriebenen Schwangerschaftsprobleme verantwortlich sind, sondern eher die Subfertilität. Zumindest wird sie in erheblichem Maß dazu beitragen. Weitere Faktoren scheinen die ovarielle Stimulation, die konsekutiv erhöhten Steroidhormonkonzentrationen und

das dadurch unphysiologisch beeinflusste Endometrium zu sein.

Fehlbildungen

Das Fehlbildungsrisiko ist nach IVF und ICSI erhöht. Zwei Metaanalysen haben für das Fehlbildungsrisiko sehr ähnliche

OR ergeben: 1,37 (95 %-KI 1,26–1,48; [59]) und 1,32 (95 %-KI 1,24–1,42; [14]).

Die Fehlbildungsraten nach IVF und nach ICSI unterscheiden sich nicht [13, 22, 26, 47, 59].

„Vanishing twin“ – ein Phänomen der gestörten Implantation?

Definiert ist diese Entität als eine Einlingsschwangerschaft, die aus einer ursprünglich als Zwillingsschwangerschaft angelegten Gravidität hervorgegangen ist. Anhand von Registerdaten wurde die Rate an Schwangerschaften mit „vanishing twin“ nach ART auf 10 % geschätzt [43]. Zahlreiche Schwangerschaftskomplikationen treten assoziiert mit einem „vanishing twin“ häufiger aus [7, 29, 30, 44], doch dies kann nicht die einzige Erklärung für das insgesamt schlechtere Outcome sein [50].

» Implantationsprobleme beeinflussen das Phänomen „vanishing twin“ und das Outcome des „surviving twin“

Zu diskutieren ist daher, ob die gestörte Implantation und Plazentation beides kausal erklären (■ **Abb. 2**).

Ursache für die erhöhte Wahrscheinlichkeit eines „vanishing twin“ sind Implantationsprobleme, und eben diese führen auch zu dem schlechteren Outcome des überlebenden Zwilling.

Gesundheit und Entwicklung im ersten Lebensjahrzehnt

Wenn ein nach ART konzipiertes Kind als Einling zeitgerecht und mit einem normalen Geburtsgewicht geboren wurde, dann unterscheidet sich seine eher nicht von der spontan konzipierter Kinder. Allerdings berichtet eine Metaanalyse [23] unter dem Hinweis auf nach wie vor große Widersprüchlichkeit in den Daten von einigen Auffälligkeiten (■ **Tab. 2**).

Eine große, 2006 publizierte Metaanalyse [18] kam zu dem Schluss, dass eine erhöhte neurologische Morbidität der ART-Kinder auf die erhöhte Rate an Mehrlingen und die erhöhte Rate an Frühgeburten zurückzuführen ist. Ein aktueller Review [49] sieht die Situation auf dem Boden von mehr Studien einerseits eindeutiger (IVF), andererseits immer noch ungeklärt (ICSI). Viele

Gynäkologe 2018 · 51:653–658 <https://doi.org/10.1007/s00129-018-4219-3>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

A. K. Ludwig · M. Ludwig

Wie geht es den Kindern nach reproduktionsmedizinischer Behandlung?

Zusammenfassung

Drei bis 5 % aller Kinder werden nach einer Form der assistierten Reproduktion geboren. Die Schwangerschaften verlaufen komplizierter und mit mehr perinatalen Komplikationen als solche, die spontan bei fertilen Paaren eintreten. Ursache dafür scheint auch ein nicht näher fassbares, mit der Subfertilität assoziiertes Hintergrundrisiko zu sein. Allerdings spielen möglicherweise weitere Faktoren wie die ovarielle Stimulation und die damit einhergehende unphysiologische Entwicklung des Endometriums eine relevante Rolle. Wenn Kinder am Termin gesund geboren werden, sprechen die Daten dafür, dass diese Kinder sich postnatal weitestgehend unauffällig entwickeln. Nach wie vor wird ein diskret erhöhtes onkologisches Risiko

diskutiert, das sich zwar von dem spontan konzipierter signifikant unterscheidet, sich aber kaum in absoluten Zahlen niederschlägt. Erste Daten zur Pubertätsentwicklung und Surrogatparameter für nach einer ICSI (intrazytoplasmatische Spermieninjektion) konzipierten Jungen lassen vermuten, dass ggf. mit einer geringeren Fertilität im späteren Leben zu rechnen ist. Weitere Daten dazu sind notwendig.

Schlüsselwörter

Techniken der assistierten Reproduktion · Intrazytoplasmatische Spermieninjektion · Infertilität · Kindliche Entwicklung · Ovarielle Stimulation

Health and development of children conceived by assisted reproductive technologies

Abstract

Between 3 and 5% of children born in Germany are conceived by treatments of assisted reproduction (ART). These pregnancies have a more complicated course with more perinatal complications compared to spontaneously conceived pregnancies of fertile couples. Subfertility seems to be a risk factor for these complications, since subfertile couples who conceive spontaneously face similar risks to those with pregnancies after ART. However, other risk factors seem to be involved, including ovarian stimulation, which leads to a nonphysiologically developed endometrium. A child who is born at term and

healthy is most likely to develop normally. There is still ongoing discussion whether there is a slightly increased oncological risk for these children, although the absolute risk remains low. Surrogate markers of later fertility in boys born after ICSI (intracytoplasmic sperm injection) give rise for concern. However, more data are necessary.

Keywords

Reproductive techniques, assisted · Sperm injections, intracytoplasmic · Infertility · Child development · Ovarian stimulation

Studien werden als qualitativ schlechter beurteilt, weil ein Selektionsbias bestand oder Einflussfaktoren nicht erfasst bzw. bei der Adjustierung nicht berücksichtigt worden waren.

Spezielle neurologische Entwicklungen wie Hören und Sehen sind nicht beeinträchtigt [28].

Krebserkrankungen treten einer Metaanalyse [15] zufolge mit einer höheren Wahrscheinlichkeit bei Kindern nach ART auf (RR [relatives Risiko] 1,33, 95 %-KI 1,08–1,63;). Dazu gehören hämatologische Erkrankungen, Erkran-

kungen des zentralen Nervensystems, Leukämien, Neuroblastome und Retinoblastome. Sehr vorsichtig formulieren die Autoren, dass möglicherweise eher Hintergrundrisiken der Eltern als die Behandlung selbst eine Rolle spielen. Nach dieser Metaanalyse sind die Daten zu 4 weiteren großen Kohorten publiziert worden, die auf ein insgesamt erhöhtes Risiko [56] bzw. eher auf spezifische Risiken (Hepatoblastome und Rhabdomyosarkome [60] bzw. Leukämien und M. Hodgkin [46]) als auf ein insgesamt erhöhtes Risiko hindeuten [52].

Tab. 1 Daten aus Metaanalysen zu Schwangerschaftsrisiken und neonatalen Risiken nach ART (assistierte Reproduktion). (Nach [16, 20, 35, 39])

Studie	Helmerhorst et al.	Jackson et al.	McGovern et al.	Pandey et al.
Präeklampsie	k. A.	1,55 (1,23–1,95)	k. A.	1,49 (1,39–1,59)
Placenta praevia	k. A.	2,87 (1,54–5,37)	k. A.	k. A.
Totgeburt	–	–	–	–
k. A.	2,55 (1,78–3,64)	k. A.	k. A.	–
Frühgeburt (<37. SSW)	2,04 (1,80–2,32)	1,95 (1,73–2,20)	1,98 (1,77–2,22)	1,54 (1,47–1,62)
Frühe Frühgeburt (<32. SSW)	3,27 (2,03–5,28)	k. A.	2,49 (0,86–7,21)	1,68 (1,48–1,91)
Niedriges Geburtsgewicht (<2500 g)	1,70 (1,50–1,92)	1,77 (1,40–2,22)	k. A.	1,65 (1,56–1,75)
Sehr niedriges Geburtsgewicht (<1500 g)	–	–	–	–
3,00 (2,07–4,36)	2,70 (2,31–3,14)	k. A.	1,93 (1,72–2,17)	–
„Small for gestational age“ (SGA)	1,40 (1,15–1,71)	1,60 (1,25–2,04)	k. A.	1,39 (1,27–1,53)
Sectio caesarea	1,54 (1,44–1,66)	2,13 (1,72–2,63)	k. A.	1,56 (1,51–1,60)
Perinatale Mortalität	1,68 (1,11–2,55)	2,19 (1,61–2,98)	k. A.	1,87 (1,48–2,37)
Aufnahme auf die neonatale Intensivstation	1,27 (1,16–1,40)	1,60 (1,30–1,96)	k. A.	1,58 (1,42–1,77)

k. A. keine Angabe

Angabe von relativen Risiken bzw. OR (Odds Ratio) mit 95 %-KI (Konfidenzintervall)

Tab. 2 Ergebnisse eines systematischen Reviews zur somatischen Gesundheit von nach ART (assistierter Reproduktion) geborenen Kindern. Dargestellt sind erhöhte Risiken (↑), widersprüchliche Ergebnisse (→↔) und kein unterschiedliches Risiko (→). (Nach Kettner et al. [23])

Outcome	Zahl der Studien	Ergebnis
Mortalität	4	→↔
Hospitalisation	8	↑
Hospitalisation (ausgenommen Hospitalisationen nahe der Geburt)	4	→
Mittlere Zahl der Hospitalisationen	4	→
Mittlere Zahl der Tage in stationärer Behandlung	4	↑
Ambulante Arzttermine	3	→
Medikation	3	→
Krebserkrankungen	4	→↔
Infektiöse und parasitäre Erkrankungen	3	↑
Pneumonien	5	→↔
Asthma	8	↑
Asthmamedikation	3	↑
Allergie	5	→↔
Atemwegserkrankungen	5	→↔
Harnwegserkrankungen	4	↑
Gastrointestinale Erkrankungen	3	→↔
Epilepsie	3	↑
Anfallsleiden	3	↑

Ein systematischer Review [37] zur psychologischen und sozialen Entwicklung der Kinder nach ART zeigte, dass sich Grundschul Kinder nach ART ähnlich wie spontan konzipierte Kinder entwickelten. Auch die kognitive Entwicklung der ART-Kinder war mit der von spontan konzipierten Kindern vergleichbar.

Metabolisches Risiko nach ART geborener Kinder

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt der letzten Jahre war mit dem Älterwerden der nach ART geborenen Kinder auch deren metabolische Situation.

Eine kürzlich dazu publizierte Metaanalyse [12] ergibt einen diskret, aber signifikant erhöhten Blutdruck. LDL („low density lipoprotein“)-Cholesterin war $-0,10$ mM (95 %-KI $-0,19$ – $-0,01$) niedriger und Nüchterninsulin $0,38$ mIE/l (95 %-KI $0,08$ – $0,68$) höher als bei den Kontrollkohorten, HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) und BMI (Body-Mass-Index) vergleichbar mit denen der Kontrollen. Insofern trat die Blutdruckerhöhung isoliert auf, ohne weitere relevante kardiovaskuläre Risikofaktoren. Bestätigung finden diese Daten in einer darauf folgenden Einzelpublikation [25].

Insbesondere wird es dann spannender werden, wenn nicht nur Surrogatparameter erfasst, sondern auch klinische Endpunkte bewertet werden können. Bis dahin werden naturgemäß noch einige Jahrzehnte vergehen.

Gesundheit und Entwicklung im zweiten Lebensjahrzehnt

Hinsichtlich der kognitiven, psychologischen und sozialen Entwicklung zeigten Studien [33, 51, 55, 62], dass sich die Jugendlichen nach ART insgesamt betrachtet ganz ähnlich wie spontan konzipierte Jugendlichen entwickelten.

Kindern nach ART im Alter von 11–12 [9, 10] im Alter von 15–16 [6] und im Alter von 18 Jahren [11] schienen sich auch psychologisch ähnlich wie spontan konzipierte Kinder zu entwickeln. Allerdings hatten ART-Kinder häufiger einmal physische Aggressionen gezeigt oder waren

der Schule verwiesen worden. Dies bestätigt auch eine Metaanalyse [19], in der die Autorinnen aber auch darauf hinweisen, dass mit zunehmendem Alter und aufgrund der Tatsache, dass nur wenige Kinder über ihren Ursprung aufgeklärt sind, die Evaluierung zunehmend schwieriger wird. Darüber hinaus diskutieren andere, dass allein die Tatsache der Verschwiegenheit gegenüber den Kindern bereits einen Einfluss auf deren Entwicklungspotenzial haben kann [54].

Hinsichtlich der Pubertätsentwicklung zeichneten sich endokrine Auffälligkeiten ab, in einer ersten Publikation auch Auffälligkeiten in Spermogrammen bei 18- bis 22-Jährigen [2, 4, 5].

Bei Mädchen fand diese Arbeitsgruppe keine relevanten Unterschiede [3].

An dieser Stelle sei daran erinnert, dass der relevante klinische Endpunkt die bewiesene Fertilität dieser Kinder sein wird. Dennoch sind diese Daten zu den nach ICSI geborenen männlichen Nachkommen bemerkenswert und nicht überraschend.

Fazit für die Praxis

- Schwangerschaften nach einer ART verlaufen komplizierter als solche fertiler Paare, die spontan konzipieren. Schwangerschaften, die bei subfertilen Paaren spontan eintreten, zeigen ähnliche Komplikationen wie solche nach ART. Insofern spielt die Subfertilität eine relevante Rolle als Risikofaktor.
- Die meisten Kinder, die aus einer Kinderwunschbehandlung hervorgehen, werden genauso gesund geboren wie diejenigen, die spontan konzipiert wurden. Das Fehlbildungsrisiko ist auf das 1,3fache erhöht. Kinder nach ART entwickeln sich ganz ähnlich wie spontan konzipierte Kinder, vorausgesetzt, sie werden zeitgerecht und mit normalem Geburtsgewicht geboren.
- Unklar ist bis heute die spätere Fertilität dieser Kinder, v. a. der Jungen, die nach einer ICSI aufgrund einer männlichen Subfertilität geboren worden sind.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. K. Ludwig

Praxis für Frauengesundheit und Pränatalmedizin

Friesenweg 4, Haus 20, 22763 Hamburg, Deutschland

A.K.Ludwig@me.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A.K. Ludwig und M. Ludwig geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Basso O, Weinberg CR, Baird DD et al (2003) Subfecundity as a correlate of preeclampsia: a study within the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol* 157:195–202
2. Belva F, Bonduelle M, Painter RC et al (2010) Serum inhibin B concentrations in pubertal boys conceived by ICSI: first results. *Hum Reprod* 25:2811–2814
3. Belva F, Roelants M, Painter R et al (2012) Pubertal development in ICSI children. *Hum Reprod* 27:1156–1161
4. Belva F, Bonduelle M, Roelants M et al (2016) Semen quality of young adult ICSI offspring: the first results. *Hum Reprod* 31:2811–2820
5. Belva F, Roelants M, De Schepper J et al (2017) Reproductive hormones of ICSI-conceived young adult men: the first results. *Hum Reprod* 32:439–446
6. Colpin H, Bossaert G (2008) Adolescents conceived by IVF: parenting and psychosocial adjustment. *Hum Reprod* 23:2724–2730
7. Evron E, Sheiner E, Friger M et al (2015) Vanishing twin syndrome: is it associated with adverse perinatal outcome? *Fertil Steril* 103:1209–1214
8. Gaudoin M, Dobbie R, Finlayson A, Chalmers J, Cameron IT, Fleming R (2003) Ovulation induction/intrauterine insemination in infertile couples is associated with low-birth infants. *Am J Obstet Gynecol* 188(3):611–616
9. Golombok S, MacCallum F, Goodman E (2001) The „test-tube“ generation: parent-child relationships and the psychological well-being of in vitro fertilization children at adolescence. *Child Dev* 72:599–608
10. Golombok S, Brewaeys A, Giavazzi MT et al (2002) The European study of assisted reproduction families: the transition to adolescence. *Hum Reprod* 17:830–840
11. Golombok S, Owen L, Blake L, Murray C, Jadva V (2009) Parent-child relationships and the psychological well-being of 18-year-old adolescents conceived by in vitro fertilisation. *Hum Fertil* 12:63–72
12. Guo XY, Liu XM, Jin L, Wang TT et al (2017) Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 107:622–633

13. Hansen M, Bower C, Milne E et al (2004) Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects – a systematic review. *Hum Reprod* 20:328–388
14. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E et al (2013) Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 19:330–353
15. Hargreave M, Jensen A, Toender A et al (2013) Fertility treatment and childhood cancer risk: a systematic meta-analysis. *Fertil Steril* 100:150–161
16. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ (2004) Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 328:261
17. Henriksen TB, Baird DD, Olsen J et al (1997) Time to pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 89:594–599
18. Hvidtjorn D, Grove J, Schendel DE et al (2006) Cerebral palsy among children born after in vitro fertilization: the role of preterm delivery – a population-based, cohort study. *Pediatrics* 118:475–482
19. Ilioi EC, Golombok S (2015) Psychological adjustment in adolescents conceived by assisted reproduction techniques: a systematic review. *Hum Reprod Update* 21:84–96
20. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS (2004) Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 103:551–563
21. Kamath MS, Kirubakaran R, Mascarenhas M, Sunkara SK (2018) Perinatal outcomes after stimulated versus natural cycle IVF: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 36(1):94. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.09.009>
22. Katalinic A, Rösch C, Ludwig M (2004) Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) – a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril* 81:1604–1616
23. Kettner LO, Henriksen TB et al (2015) Assisted reproductive technology and somatic morbidity in childhood: a systematic review. *Fertil Steril* 103:707–719
24. Klemetti R, Sevón T, Gissler M, Hemminki E (2010) Health of children born after ovulation induction. *Fertil Steril* 93:1157–1168
25. Kuiper D, Hoek A, la Bastide-van Gemert S et al (2017) Cardiovascular health of 9-year-old IVF offspring: no association with ovarian hyperstimulation and the in vitro procedure. *Hum Reprod* 32:2540–2548
26. Lie RT, Lyngstadaas A, Orstavik KH et al (2004) Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF methods; a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 20(6):460. <https://doi.org/10.1007/s12199-015-0486-y>
27. Ludwig AK, Ludwig M (2018) Schwangerschaften nach assistierter Reproduktion. In: Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G (Hrsg) *Reproduktionsmedizin*, 2. Aufl.
28. Ludwig AK, Hansen A, Katalinic A, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M, Thyen U (2010) Assessment of vision and hearing in children conceived spontaneously and by ICSI: a prospective controlled, single-blinded follow-up study. *Reprod Biomed Online* 20(3):391–397. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2009.12.013>
29. Luke B, Brown MB, Grainger DA et al (2009) The effect of early fetal losses on singleton assisted-conception pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 91:2578–2585
30. Magnus MC, Ghaderi S, Morken N-H et al (2017) Vanishing twin syndrome among ART

singletons and pregnancy outcomes. *Hum Reprod* 32:2298–2304

31. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A et al (2012) Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 98:368–377
32. Maheshwari A, Pandey S, Raja EA et al (2018) Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update* 24(1):35–58. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx031>
33. Mains L, Zimmerman M, Blaine J et al (2010) Achievement test performance in children conceived by IVF. *Hum Reprod* 25:2605–2611
34. Malchau SS, Loft A, Henningsen AKA et al (2014) Perinatal outcomes in 6,338 singletons born after intrauterine insemination in Denmark, 2007 to 2012: the influence of ovarian stimulation. *Fertil Steril* 102:1110–1116
35. McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH et al (2004) Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. *Fertil Steril* 82:1514–1520
36. Messerlian C, Maclagan L, Basso O (2013) Infertility and the risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 28:125–137
37. Middelburg KJ, Heineman MJ, Bos AF, Hadders-Algra M (2008) Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI: a systematic review. *Hum Reprod Update* 14:219–231
38. Nuojua-Huttunen S, Gissler M, Martikainen H, Tuomivaara L (1999) Obstetric and perinatal outcome of pregnancies after intrauterine insemination. *Hum Reprod* 14:2110–2115
39. Pandey S, Shetty A, Hamilton M et al (2012) Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 18:485–503
40. Pandian Z, Bhattacharya S, Templeton A (2001) Review of unexplained infertility and obstetric outcome: a 10 year review. *Hum Reprod* 16:2593–2597
41. Pereira N, Elias RT, Christos PJ, Petrini AC, Hancock K, Lekovich JP, Rosenwaks Z (2017) Supraphysiologic estradiol is an independent predictor of low birth weight in full-term singletons born after fresh embryo transfer. *Hum Reprod* 32:1410–1417
42. Pezeshki K, Feldman J, Stein DE et al (2000) Bleeding and spontaneous abortion after therapy for infertility. *Fertil Steril* 74:504–508
43. Pinborg A, Lidegaard O, la Cour Freiesleben N, Andersen AN (2005) Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod* 20(10):2821–2829. (2006) Erratum in: *Hum Reprod* 21(5):1335
44. Pinborg A, Lidegaard O, Freiesleben NC, Andersen AN (2007) Vanishing twins: a predictor of small-for-gestational age in IVF singletons. *Hum Reprod* 22:2707–2714
45. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB et al (2012) Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 19:87–104
46. Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TA et al (2016) Risk of cancer in children conceived by assisted reproductive technology. *Pediatrics* 137:e20152061
47. Rimm AA, Katayama AC, Diaz M, Katayama KP (2004) A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. *J Assist Reprod Genet* 21:437–443
48. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A et al (2008) Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet* 372:737–743
49. Rumbold AR, Moore VM, Whitrow MJ et al (2017) The impact of specific fertility treatments on cognitive development in childhood and adolescence: a systematic review. *Hum Reprod* 32:1489–1507
50. Schieve LA, Ferre C, Peterson HB et al (2004) Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol* 103:1144–1153
51. Spangmose AL, Malchau SS, Schmidt L et al (2017) Academic performance in adolescents born after ART – a nationwide registry-based cohort study. *Hum Reprod* 32:447–456
52. Sundh KJ, Henningsen AKA, Källen K et al (2014) Cancer in children and young adults born after assisted reproductive technology: a Nordic cohort study from the Committee of Nordic ART and Safety (CoNARTaS). *Hum Reprod* 29:2050–2057
53. De Sutter P, Veldeman L, Kok P et al (2005) Comparison of outcome of pregnancy after intrauterine insemination (IUI) and IVF. *Hum Reprod* 20:1642–1646
54. Tallandini MA, Zanchettin L, Gronchi G, Morsan V (2016) Parental disclosure of assisted reproductive technology (ART) conception to their children: a systematic and meta-analytic review. *Hum Reprod* 31:1275–1287
55. Wagenaar K, Ceelen M, van Weissenbruch MM et al (2008) School functioning in 8- to 18-year-old children born after in vitro fertilization. *Eur J Pediatr* 167:1289–1295
56. Wainstock T, Walfisch A, Shoham-Vardi I, Segal I, Harlev A, Sergienko R, Landau D, Sheiner E (2017) Fertility treatments and pediatric neoplasms of the offspring: results of a population-based cohort with a median follow-up of 10 years. *Am J Obstet Gynecol* 216:314.e1–14.e14
57. Wang JX, Norman RJ, Wilcox AJ (2004) Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 19:272–277
58. Wang YA, Nikravan R, Smith HC, Sullivan EA (2013) Higher prevalence of gestational diabetes mellitus following assisted reproduction technology treatment. *Hum Reprod* 28:2554–2561
59. Wen J, Jiang J, Ding C et al (2012) Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril* 97:1331–1337
60. Williams CL, Bunch KJ, Stiller CA et al (2013) Cancer risk among children born after assisted conception. *N Engl J Med* 369:1819–1827
61. Williams MA, Goldman MB, Mittendorf R, Monson RR (1991) Subfertility and the risk of low birth weight. *Fertil Steril* 56:668–671
62. Wilson CL, Fisher JR, Hammarberg K et al (2011) Looking downstream: a review of the literature on physical and psychosocial health outcomes in adolescents and young adults who were conceived by ART. *Hum Reprod* 26:1209–1219
63. Zandstra H, Van Montfoort APA, Dumoulin JCM (2015) Does the type of culture medium used influence birthweight of children born after IVF? *Hum Reprod* 30:530–542

Anti-Stress-Wirkstoff reduziert Fettleibigkeit und Diabetes

Vom Protein FKBP51 wissen Forscher schon länger, dass es in Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen und Angststörungen steht. Nun konnte erstmals die Begünstigung von Diabetes durch dieses Stressprotein im Muskelgewebe nachgewiesen werden.

Forscher am Max-Planck-Institut für Psychiatrie (MPI) entdeckten, dass das Protein als molekulares Bindeglied zwischen dem Stress-Regulationssystem und Stoffwechsel-Vorgängen im Körper fungiert.

„FKBP51 beeinflusst im Muskelgewebe eine Signalkaskade, die bei zu großer Kalorienzufuhr zur Entstehung von Glukoseintoleranz führt, also dem Kernsymptom von Typ II Diabetes“, resümiert Projektleiter Matthias Schmidt. Viel fettreiche, ungesunde Ernährung bedeutet Stress für den Körper. FKBP51 wird daraufhin vermehrt im Muskel gebildet und führt fatalerweise dazu, dass Glukose vermindert aufgenommen wird – Diabetes und Fettleibigkeit können entstehen.

Blockiert man FKBP51, so kommt es nicht zu Diabetes; selbst dann nicht, wenn weiterhin ein Überangebot an Kalorien zugeführt wird. Weniger FKBP51 im Muskelgewebe bedeutet weniger Glukoseintoleranz und damit einen normal weiterlaufenden Stoffwechsel.

Das Protein FKBP51 kann durch Moleküle, die am MPI von Felix Hausch entwickelt wurden, gehemmt werden. Zusammen mit Wissenschaftlern der TU Darmstadt sollen diese Substanzen zu klinischen Testpräparaten weiterentwickelt werden.

Originalpublikation:

G. Balsevich, et. al. Stress-responsive FKBP51 regulates AKT2-AS160 signaling and metabolic function. *Nat Commun.* 2017 Nov 23;8(1):1725. doi: 10.1038/s41467-017-01783-y.

Quelle: Max-Planck-Institut für Psychiatrie, www.psych.mpg.de