

Izat, Yonca und Goldbeck, Lutz

Die Entwicklung von Kindern aus assistierten Befruchtungen - Eine Übersicht der Studienlage

Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie 57 (2008) 4, S. 264-281

urn:nbn:de:bsz-psydok-48107

Erstveröffentlichung bei:

Vandenhoeck & Ruprecht WISSENSWERTE SEIT 1735

<http://www.v-r.de/de/>

Nutzungsbedingungen

PsyDok gewährt ein nicht exklusives, nicht übertragbares, persönliches und beschränktes Recht auf Nutzung dieses Dokuments. Dieses Dokument ist ausschließlich für den persönlichen, nicht-kommerziellen Gebrauch bestimmt. Die Nutzung stellt keine Übertragung des Eigentumsrechts an diesem Dokument dar und gilt vorbehaltlich der folgenden Einschränkungen: Auf sämtlichen Kopien dieses Dokuments müssen alle Urheberrechtshinweise und sonstigen Hinweise auf gesetzlichen Schutz beibehalten werden. Sie dürfen dieses Dokument nicht in irgendeiner Weise abändern, noch dürfen Sie dieses Dokument für öffentliche oder kommerzielle Zwecke vervielfältigen, öffentlich ausstellen, aufführen, vertreiben oder anderweitig nutzen.

Mit dem Gebrauch von PsyDok und der Verwendung dieses Dokuments erkennen Sie die Nutzungsbedingungen an.

Kontakt:

PsyDok

Saarländische Universitäts- und Landesbibliothek
Universität des Saarlandes,
Campus, Gebäude B 1 1, D-66123 Saarbrücken

E-Mail: psydok@sulb.uni-saarland.de

Internet: psydok.sulb.uni-saarland.de/

Die Entwicklung von Kindern aus assistierten Befruchtungen Eine Übersicht der Studienlage

Yonca Izat und Lutz Goldbeck

Summary

The development of children from assisted reproduction – A review of the literature

Based on a systematic review of the recent literature (2000-2006) we describe the results of 22 empirical studies of the development of children born after assisted reproduction. We considered the somatic, functional and psychosocial development and found some consistent outcomes. With regard to the somatic health, higher incidences of perinatal complications, major birth defects and chromosomal aberrations are repeatedly described. In most cases the studies of the functional and psychosocial development found no statistically differences to naturally conceived children. However some preliminary results demonstrate tendencies to emotional symptoms. The findings suggest the well-being and well-functioning of these children, but further empirical data especially to assess the psychosocial development are needed, especially for schoolage children and adolescents.

Prax. Kinderpsychol. Kinderpsychiat. 57/2008, 264-281

Keywords

Assisted Reproduction – In-vitro-fertilisation (IVF) – Intracytoplasmic sperm injection (ICSI)
– development of children

Zusammenfassung

Auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche wird der aktuelle Wissensstand zur Entwicklung von Kindern aus assistierten Befruchtungen zusammengefasst und bewertet. 22 Originalarbeiten aus den Jahrgängen 2000 bis 2006 wurden ausgewertet. Es wurden die Bereiche der somatischen, funktionellen und psychosozialen Entwicklung betrachtet und einige konsistente Ergebnisse gefunden. Im Bereich der somatischen Entwicklung werden erhöhte Raten an perinatalen Komplikationen, Fehlbildungen und Chromosomenanomalien beschrieben. In den meisten Studien zur funktionellen und psychosozialen Entwicklung gibt es keine signifikanten Unterschiede zu natürlich gezeugten Kindern, jedoch Hinweise auf emotionale Besonderheiten. Die Ergebnisse machen Hoffnung auf zum größten Teil gesunde und gut „funktionierende“ Kinder, insbesondere im Bereich der psychosozialen Entwicklung im Schulalter und in der Adoleszenz fehlen jedoch noch empirische Daten.

Schlagwörter

Assistierte Befruchtung – IVF – ICSI – psychosoziale Entwicklung

1978 wurde mit Louise Brown in England erstmals ein Kind aus einer assistierten Befruchtung geboren. Seither sind die Methoden künstlicher Befruchtung kontinuierlich verbessert worden und es sind invasivere Methoden hinzugekommen. Aufgrund höherer Erfolgsraten und einem zunehmenden Bedarf aufgrund steigender Infertilitätsraten nimmt die Anzahl von ART-Kindern (Assisted Reproductive Technique) zu. So wurden nach Angaben des Deutschen-IVF-Registers (Jahresbericht 2004) im Jahr 2000 in Deutschland 10.082 Kinder nach assistierten Befruchtungen geboren und im Jahr 2003 bereits 17.606. Damit steigt auch das Interesse an der Prognose für die Entwicklung dieser Kinder, was sich in einer steigenden Anzahl von Arbeiten zu diesem Thema niederschlägt. Es ist allerdings schwierig ein einheitliches Bild von der Entwicklung dieser Kinder zu erhalten, nicht nur weil es zum Teil widersprüchliche Aussagen gibt, sondern auch weil sich die Kinder in diversen reproduktionsmedizinischen Merkmalen unterscheiden. Neben unterschiedlichen Verfahren der Fertilisation (Insemination, Intracytoplasmatische Spermien-Injektion = ICSI, In-vitro Fertilisation = IVF u. a.) gibt es auch Unterschiede bezüglich Kryokonservierung, Fremdsperma, Fremdei und Leihmutterchaft.

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist, den Stand der aktuellen Literatur zur Entwicklung der ART-Kinder zusammenzufassen und die Transparenz der Prognose zu erhöhen. Dabei wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit auf eine Diskriminierung zwischen den Kindern aus den unterschiedlichen Fertilisationsmethoden verzichtet. Es werden alle Kinder unter dem Begriff ART-Kinder zusammengefasst. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf ihrer psychosozialen Entwicklung.

Wir führten eine systematische Literaturrecherche zu den Suchbegriffen „assisted reproduction“, „child development“, „IVF“ und „ICSI“ in den Literaturdatenbanken OVID und PubMed durch und berücksichtigten dabei Artikel ab dem Jahr 2000. Mit dieser Suchstrategie wurden insgesamt 22 Originalarbeiten identifiziert und ausgewertet.

1 Stand der Forschung

1.1 Die körperliche Entwicklung der ART-Kinder

5 der 22 ausgewerteten Studien beschäftigten sich mit der somatischen Entwicklung bzw. dem körperlichen Gesundheitszustand (vgl. Tabelle 1). Stromberg et al. (2002) fanden in einer retrospektiven Studie mit 5.680 IVF-Einlingen und 2.060 IVF-Zwillingen ein erhöhtes Risiko für spastische cerebrale Lähmungen in beiden Gruppen im Vergleich zu natürlich empfangenen Kindern. Koivurova und Kollegen (2003) untersuchten 299 IVF-Einlinge und 100 IVF-Zwillinge im 3. Lebensjahr und

Tabelle 1: Studien zur somatischen Entwicklung

Autoren (Jahr)	Kollektiv Land	Messinstrumente	Somatische Entwicklung
Strömberg et al (2002)	5680 IVF+11360 NC-Einlinge, 2060 IVF Zwillinge, 4120 NC Zwillinge, 1-14. Lj , Schweden	Auswertung von Daten Schwedischer „habilitation centres“	Erhöhtes Risiko für spastische Cerebralpareesen bei IVF + NC Zwillingen sowie IVF-Einlingen
Koivurova et al (2003)	299 IVF 280 NC-Einlinge; 100 IVF-Zwillinge 100 NC-Zwillinge 3. Lj Finnland	Physical examination Psychomotor Development (gemessen durch Meilensteine der Entwicklung, erhoben durch Hebammen und Ärzte)	Totgeburten, peri- und neonatale Sterblichkeit in IVF Population 2-fach höher; IVF-Kinder kleiner und leichter, kein ausreichendes Aufholwachstum in ersten drei Lebensjahren; 2-fach höhere Rate an Erkrankungen (Atemwegsinfekte/ Durchfall) in IVF-Gruppe Keine Unterschiede
Pinborg et al (2004)	3393 Zwillinge und 5130 Einlinge aus IVF/ICSI, 10239 Zwillingen NC im Alter zwischen 2-7. Lj , Dänemark	Auswertung von Krankenhausdaten	IVF-Zwillinge bis zum 7. Lj höherer Bedarf an stationären Behandlungen als IVF-Einlinge
Bonduelle et al (2005)	540 ICSI 437 IVF 538 NC UK, Belgien, Dänemark, Schweden, Greece (Barnes-Gruppe)	Physical examination Pure tone Audiometrie Distance visuell acuity Stereotactic vision	ICSI/IVF-Kinder signifikant häufiger ernsthafte Erkrankung, Operationen (v. a. Urogenital – Ops bei Jungen), Erhaltene Therapien, stationäre Behandlungen und höhere Rate an schweren Fehlbildungen
Ludwig u. Katalinic (2005)	3372 ICSI 8016 NC BRD	Prospektiv, kontrollierte Kohortenstudie im Äquivalenzdesign	Um den Faktor 1,24 signifikant höhere Fehlbildungsrate bei ICSI (IVF);

beschrieben die IVF-Kinder als kleiner und leichter sowie ohne ausreichendes Aufholwachstum in ersten drei Lebensjahren. Außerdem fanden sie eine 2-fach höhere Rate an Infekten der Atemwege und des Gastrointestinaltrakts in der IVF-Gruppe. Zusätzlich fanden sie in ihrer IVF-Population eine 2-fach höhere Rate an Totgeburten sowie peri- und neonataler Sterblichkeit.

Auch Pinborg und Kollegen (2004), die die Krankenhausdaten von 3.393 Zwillingen und 5.130 Einlingen aus IVF/ICSI-Befruchtungen im Alter von 2-7 Jahren auswerteten, fanden nach Abzug der neonatalen Hochrisikozeit einen höheren Bedarf an stationären Behandlungen der IVF-Zwillinge bis zum 7. Lebensjahr im Vergleich zu natürlich empfangenen (natural conceived = NC) Zwillingen und einen höheren Behandlungsbedarf der IVF-Einlinge, der dem der NC-Zwillinge entsprach.

Bonduelle und Kollegen (2005) untersuchten 5-jährige Einlinge (540 ICSI, 437 IVF) und fanden, dass sich die ICSI- und IVF-Kinder signifikant von der NC-Gruppe unterschieden im Sinne einer erhöhten Rate an ernsthaften Erkrankungen (chirurgische Eingriffe, v. a. urogenital bei männlichen Kindern), erhaltenen Therapien und stationären Behandlungen. Zusätzlich fanden sie bei den ICSI-Kindern eine höhere Rate an schweren Fehlbildungen.

Ludwig (2005) fand in einer prospektiven Studie mit 3372 ICSI-Kindern eine um den Faktor 1,24 signifikant höhere Fehlbildungsrate, die der der IVF-Kinder entspricht. Einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe (Katalinic et al., 2004) ist die Aufschlüsselung der Fehlbildungen zu entnehmen. Dort ist eine signifikant höhere Rate an Fehlbildungen des Herzens, des Gastrointestinaltraktes, der Nieren und ableitenden Harnwege sowie von Chromosomenanomalien beschrieben.

Schließlich sind in letzter Zeit verschiedene Publikationen erschienen, die auf ein vermehrtes Auftreten von Imprintingdefekten wie dem Angelman-Syndrom und dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom (Cox et al., 2002; DeBaun et al., 2003; Gicquel et al., 2003; Maher et al., 2003; Ørstavik et al., 2003) und einer erhöhten Inzidenz bestimmter Tumorerkrankungen wie dem Retinoblastom (Moll et al., 2003) nach IVF/ICSI hindeuten.

1.2 Die funktionelle Entwicklung der ART-Kinder

7 der 22 ausgewerteten Studien enthielten Angaben zur funktionellen Entwicklung (vgl. Tabelle 2, folgende Doppelseite). Die bereits erwähnte Studie von Koivurova und Kollegen (2003) (299 IVF-Einlinge und 100 IVF-Zwillinge im 3. Lj) fand keine Unterschiede in der psychomotorischen Entwicklung der ART-Kinder verglichen mit NC-Kindern. Sutcliffe und Kollegen (2003) untersuchten 56 ICSI-Kinder und 39 NC-Kinder aus Australien (13.-15. Lm) sowie 208 ICSI-Kinder und 221 NC-Kinder aus Großbritannien mit den Griffiths Skalen der kognitiven Entwicklung und fanden keine Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, auch nicht im Vergleich zwischen den Nationen. Place und Englert (2003) berichteten Ergebnisse einer Studie mit 66 ICSI-Kindern und 52 IVF-Kindern (zwei Untersuchungsgruppen: 0-2. Lj und 3.-5

Tabelle 2: Studien zur funktionellen Entwicklung

Autoren (Jahr)	Kollektiv/Alter/Land	Messinstrumente	Kognitive und psychomotorische Entwicklung
Sutcliffe AG et al. (2003)	56 ICSI-Kinder und 39 NC-Kinder aus Australien 208 ICSI-Kinder und 221 NC-Kinder aus UK 13.-15. Lm. matched control-group	Griffiths mental development scales	Keine Unterschiede
Place u. Englert (2003)	66 ICSI, 52 IVF, 59 NC, Reifgeborene Einlinge, Zwei Untersuchungszeitpunkte mit 9 Monaten, 18 Monaten, 3 Jahren und/oder 5 Jahren, zwei Gruppen 0.-2. Lj und 3.-5. Lj. , Belgien	Brunet-Lezine scale Wechsler preschool and primary scales of intelligence (WPPSI-R)	Keine Unterschiede Keine Unterschiede
Franco et al. (2004)	25 ICSI, 21 IVF, 7 AI, 7 Fremdeiverpflanzung; 6.-12. Lj. , Brasilien	Wechsler Intelligenztest für Kinder	Im Vergleich zur brasilianischen Population höhere Werte für IQ, kein Kind mit IQ < 69
Papaligoura et al. (2004)	34 (26 Einlinge, 8 Zwillinge) ICSI, 26 (14 Einlinge, 12 Zwillinge) IVF, 29 (23 Einlinge, 6 Zwillinge) NC-Kinder im Alter von 12 Monaten , Griechenland	Bayley Scales of Infant Development	Keine Unterschiede
LaSala et al. (2004)	50 (30 Einlinge, 10 Zwillinge) ICSI, 51 (39 Einlinge, 6 Zwillinge) NC, 12 Monate und 24 Monate alt ; Italien	Bayley Scales of Infant Development Second Edition (BSID-II)	ICSI-Einjährige: sign. geringerer Wert im Item „Motor Quality“ ICSI-Zweijährige: keine Auffälligkeiten

Ponjaert-Kristoffersen et al. (2004)	100ICSI + 100NC aus Belgien 98 ICSI + 111 NC aus Schweden 102 ICSI + 49 NC aus USA/New York 5. Lj. matched control-group Ausschluss: Mehrlinge, SSW < 32. und Heimatsprache anders als Landessprache	Wechsler Preschool and Primary Scale-Revised (WPPSI-R) Peabody Developmental Motor Scales (PDMS)	Keine Unterschiede in VIQ, PIQ und FSIQ in Gruppen; aber Einfluß der Variablen conception mode x Ausbildungsstand (educational level) x Alter der Mutter bei Geburt: hoher Ausbildungsstand gepaart mit jüngerem Alter wirkt sich negativ auf IQ der ICSI-Kinder aus sign geringere Werte für Fein- und Grobmotorik bei ICSI-Kindern (ohne Kinder aus New York: nur noch feinmotorisch schlechter)
Ponjaert-Kristoffersen et al. (2005)	511 ICSI, 424 IVF, 488 NC, 5-Jährige Belgien, Dänemark, Griechenland, Schweden, UK	Wechsler preschool and primary scales of intelligence (WPPSI-R), McCarthy Scales of Children 's Abilities (MSCA)	Keine Unterschiede, nur IVF/ICSI Erstgeborene mit Müttern zwischen 33 und 45 zeigten einen sig niedrigeren VIQ und GesIQ als NC (ein IQ-Punkt Unterschied) Keine Unterschiede

Abkürzungen: AI = Artificial(künstliche) Insemination, SSW = Schwangerschaftswoche

Lj.), wobei sich zwischen ICSI und IVF-Kindern keine Unterschiede in ihrer psychomotorischen und intellektuellen Entwicklung zeigten. Zum gleichen Ergebnis kamen Papaligoura und Kollegen (2004), die 34 (26 Einlinge, 8 Zwillinge) ICSI- und 26 (14 Einlinge, 12 Zwillinge) IVF-Kinder im Alter von 12 Monaten untersuchten.

LaSala (2004) untersuchte 50 (30 Einlinge, 10 Zwillinge) ICSI-Kinder zum Zeitpunkt ihres ersten und zweiten Geburtstages und fand bei den Einjährigen signifikant geringere Fähigkeiten im motorischen Teilbereich des „Behavioral Index“ der Bayley Scales of Infant Development Second Edition (BSID-II) im Vergleich zu NC-Kindern, was im Alter von zwei Jahren allerdings nicht mehr nachweisbar war.

Franco Junior und Kollegen (2004) untersuchten 60 ART-Kinder zwischen ihrem 6. und 12. Lebensjahr und fand im Vergleich zur brasilianischen Gesamtpopulation höhere Werte für den IQ (11,7 % 120-129 IQ vs. 6,7 % und 20 % IQ > 130 vs. 2,2 %) und kein Kind mit einem IQ \leq 69. Ponjaert-Kristoffersen und Kollegen (2004) untersuchten 300 ICSI-Kinder und 260 NC-Kinder im 5. Lj und fanden keine IQ-Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Es ließ sich jedoch einen Interaktionseffekt der Variablen Befruchtungsart x Bildungsstand x Alter der Mutter bei Geburt feststellen. So zeigte sich, dass es einen negativen Einfluss auf den Handlungsteil des IQ bei gut ausgebildeten jüngeren Müttern und schlechter ausgebildeten älteren Müttern in der ICSI Gruppe gab sowie einen geringeren Gesamt-IQ bei Kindern mit gut ausgebildeten jüngeren ICSI-Müttern. Auch in der psychomotorischen Entwicklung schnitten die ICSI-Kinder in dieser Studie feinmotorisch schlechter ab, während in der Studie von Ponjaert-Kristoffersen und Kollegen (2005) mit 511 ICSI- und 424 IVF-Kindern und einem anderen Diagnostikverfahren keine Unterschiede in der psychomotorischen Entwicklung festgestellt wurden. Die Autoren der letztgenannten Studie stellten auch für die kognitive Entwicklung keine Unterschiede fest. Nur IVF/ICSI-Erstgeborene mit Müttern im Alter zwischen 33 und 45 Jahren bei Geburt zeigten einen signifikant niedrigeren Verbal-IQ und Gesamt-IQ als NC-Kinder in den Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence (WPPSI-R), was von den Autoren als klinisch nicht relevant gewertet wurde, da es sich um einen Unterschied von lediglich einem IQ-Punkt handelte.

1.3 Die psychosoziale Entwicklung der ART-Kinder

Insgesamt waren 10 der 22 Studien Aussagen zur psychosozialen Entwicklung zu entnehmen (vgl. Tabelle 3). Golombok und Kollegen (2001) untersuchten 34 IVF-, 49 adoptierte und 38 NC-Kinder im 12. Lj. auf psychiatrische Störungsbilder und fanden keine Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Es fanden sich emotionale Störungen, emotionale Störungen mit Entwicklungsstörungen und Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrome sowohl in der Gruppe der IVF-Kinder als auch in der Gruppe der NC-Kinder. Auch im Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ), der durch die Mütter und von Lehrern ausgefüllt wurde, sowie im Social Adjustment Inventory for Children and Adolescent (SAICA, John et al., 1987) gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 3: Studien zur psychosozialen Entwicklung

Autoren (Jahr)	Kollektiv/Alter/Land	Messinstrumente	Psychosoziale Entwicklung
Golombok et al. (2001)	34 IVF, 49 Adoptierte, 38 NC, 12. Lj. UK	Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) durch Mütter und Lehrer	Keine Unterschiede
		Child-Interview with Child and Adolescent Functioning and Environment Schedule (CAFÉ) (John and Quinton, 1991)	Psychiatrische Störungsbilder bei 3 IVF-Kindern, 2 adopt. Kindern und 3 NC-Kindern
		Standardized interview with the mother to assess the child's psychiatric state (Graham and Rutter, 1968)	
		Expression of Affection Inventory (EAI)	Keine Unterschiede
		Conflict Tactics Scale (CTS; Straus, 1979)	Adoptierte und IVF-Kinder fühlen sich stärker in Frage gestellt durch ihre Eltern
		Social Adjustment Inventory for Children and Adolescent (SAICA, John et al., 1987)	Keine Unterschiede
Hahn u. Di-Pietro (2001)	54 IVF, 59 NC, 3.-7. Lj. Taiwan	Eyberg Child Behavior Inventory d. Mutter (ECBI)	IVF-Mütter schätzen die Frequenz problematischen Verhaltens sig. geringer ein als NC-Mütter;
		Pre-School Behavior Checklist durch Lehrer (PBCL)	sign. höhere Werte in Lehrer-Beurteilung für „Folgsamkeit“ („response to limit setting“)
		Sutter-Eyberg Student Behavior Inventory d. Kindergärtner u Lehrer (SESBI, 1984)	Keine Hinweise auf problematisches Verhalten in IVF-Gruppe
Colpin u. Soenen (2002)	Follow-up (Ersterhebung mit 31 IVF+31 NC Kindern im Alter von 2 Jahren, 1992/93) 27 IVF+ 23 NC Familien 8.-9. Lj. (1999) Erstgeborene Einlinge Niederlande	CBCL/4-18(getrennt von beiden Eltern-teilen ausgefüllt); TRF durch Lehrer	Keine Unterschiede deutlich höhere Werte für total behavioral Problems bei IVF Kindern

Golombok et al. (2002)	102 IVF-, 102 NC-Kinder 94 Kinder aus Fremdsperma-Insemination 102 Adoptierte, 11.-12. Lj. UK, Niederlande, Spanien, Italien	Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ) durch Mütter und Lehrer Child-Interview with Child and Adolescent Functioning and Environment Schedule (CAFÉ) (John and Quinton, 1991) Expression of Affection Inventory (EAI) Conflict Tactics Scale (CTS; Straus, 1979)	Keine Unterschiede Adoptierte Kinder verbringen sign. mehr Zeit mit Peers als ART und NC-Kinder, kein Unterschied zwischen ART und NC-Kindern; Keine Unterschiede ART Kinder sind sign weniger in körperliche Auseinandersetzungen verwickelt als NC- Kinder und gleich viel wie adoptierte Kinder
Sydsjö et al. (2002)	121 IVF Kinder (davon 26 Zwillinge) 110 NC Kinder (davon 4 Zwillinge) 12. LM. Schweden	Toddler behavior questionnaire von Eltern ausgefüllt	IVF-Kinder problemloser/ unauffälliger (Regularity), sensitiver (Sensory/ sensitivity), aufmerksamer (Attentiveness) und leichter führbar (Manageability)
Ponjaert-Kristoffersen et al. (2004)	100ICSI +100NC aus Belgien 98 ICSI + 111 NC aus Schweden 102 ICSI + 49 NC aus USA/New York 5. Lj. matched control-group Ausschluss: Mehrlinge, SSW < 32. und Heimatsprache anders als Landessprache	Child Behavior Checklist (CBCL) Beurteilung durch Mutter Parenting Stress Index (PSI) ausgefüllt von Müttern	Keine Auffälligkeiten in ICSI-Gruppe Durchgängig sign geringere Werte für ICSI-Gruppe
Barnes et al. (2004)	514 ICSI, 424 IVF, 488 NC Belgien, Dänemark, Schweden, UK 4,5.-5,5. Lj. mind.32 SSW Einlinge, Erst- oder Zweitgeborene	CBCL PSI- Difficult Child Score Temperament Score der Carey-McDevitt Scale	Keine Unterschiede Keine Unterschiede Keine Unterschiede

Golombok et al. (2006)	37 Kinder aus Leihmutterchaft 48 Kinder aus Fremdeiverpflanzung 68 NC-Kinder 2. Lj. NC:Einlinge, 30SSW., keine Fehlbildungen, Mutter >30.Lj, Erst- o. Zweitgeborenes, geplante SS UK	Brief Infant Toddler Social and Emotional Assessment (BIT-SEA)	Keine Unterschiede
Golombok et al. (2006)	34 Kinder aus Leihmutterchaft 41 Kinder aus Fremdsperma-Insemination 41 Kinder aus Fremdei-verpflanzung 67 NC-Kinder 3. Lj. UK	Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ)	Keine Unterschiede
Murray et al. (2006)	17 Kinder aus Fremdei-verpflanzung 35 Kinder aus Fremdsperma-Insemination 34 IVF-Kinder 12. Lj. UK	Adolescent Functioning and Environment Schedule Child Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ)	Kinder aus Fremdsperma-Insemination leiden unter Schikanen durch Mitschüler Keine Unterschiede

In einer taiwanesischen Studie von Hahn und DiPietro (2001), die 54 IVF-Kinder im Alter zwischen ihrem 3. und 7. Lebensjahr untersuchten, gab es keine Hinweise auf problematisches Verhalten in der IVF-Gruppe. Es wurde aber festgestellt, dass die IVF-Gruppe signifikant höhere Werte in der Lehrer-Beurteilung für „Folgsamkeit“ („response to limit setting“) hatten.

Colpin und Soenen (2002), die 27 IVF-Kinder im Alter von 8-9 Jahren untersuchten, fanden keine Unterschiede in der von IVF-Eltern ausgefüllten Child Behavior Checklist (CBCL) im Vergleich zur NC-Gruppe und keine signifikanten Unterschiede im Lehrerurteil (Teacher's Report Form, TRF) im Vergleich zur Elternbeurteilung. Es zeigte sich jedoch in der Lehrerbeurteilung eine Tendenz zu höheren Werten in der Gesamtbelastung mit Verhaltensauffälligkeiten bei den IVF-Kindern verglichen mit NC-Kindern.

Auch Golombok und Kollegen (2002) konnten in einer weiteren Studie mit 196 ART-Kindern, 102 adoptierten Kindern und 102 NC-Kindern im Alter von 11-12 Jahren keine Gruppenunterschiede im SDQ, der von Müttern und Lehrern ausgefüllt wurde, finden. Allerdings zeigte sich, dass die ART-Kinder signifikant weniger in körperliche Auseinandersetzungen verwickelt waren als NC-Kinder, genauso häufig wie adoptierte Kinder.

Sydsjo und Kollegen (2002) konnten in einer Studie mit 121 IVF-Kindern (davon 26 Zwillinge) und 110 NC-Kindern (davon 4 Zwillinge) im 12.Lm. signifikante Unterschiede in vier von sechs Bereichen des Toddler Behavior Questionnaire (von Eltern ausgefüllt) aufzeigen: IVF-Eltern erlebten ihre Kinder als problemloser/unauffälliger („regularity“), sensitiver („sensory/sensitivity“), aufmerksamer („attentiveness“) und leichter führbar („manageability“). Barnes und Kollegen (2004), die 938 ART-Kinder und 488 NC-Kinder im 5. Lebensjahr untersuchten, konnten wiederum keine Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen im Eltern-CBCL und in der Unterskala „difficult child“ des Parenting Stress Index (PSI) sowie im „mean total temperament score“ des Carey-McDevitt Temperament Questionnaire feststellen. In einer 2004 veröffentlichten Studie von Ponjaert-Kristoffersen und Kollegen (2004) mit 300 ICSI-Kindern und 260 NC-Kindern im 5. Lebensjahr fanden sich sogar durchgängig signifikant geringere Werte im Parenting Stress Index für die ICSI-Gruppe, d. h. ICSI-Eltern erlebten ihre Kinder als unauffälliger/unproblematischer im Verhalten.

Zwei weitere Studien der Arbeitsgruppe um Golombok (Golombok et al., 2006a, b) mit 85 ART-Kindern und 68 NC-Kindern im 2. Lebensjahr sowie 116 ART-Kindern und 67 NC-Kindern im 3. Lebensjahr zeigten keine Gruppenunterschiede der Zweijährigen im Brief Infant Toddler Social and Emotional Assessment (BIT-SEA) sowie keine Unterschiede der Dreijährigen im Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ). Auch in der Studie von Murray und Kollegen (2006) mit 86 ART-Kindern im 12. Lebensjahr fanden sich keine Unterschiede im SDQ. Zusätzlich wurde die schulische Anpassung (Sorgen wegen Schule und Freunden) untersucht. Dabei zeigte sich, dass Kinder aus Fremdsperma-Inseminationen signifikant häufiger unter den Schikanen ihrer Mitschüler litten, was auf die anderen Gruppen der ART-Kinder nicht zutraf.

2 Diskussion

Die referierte Studienlage ist durch erhebliche methodische Unterschiede bei der Diagnostik des Entwicklungs- und Gesundheitszustandes, unterschiedlich lange Katamnesezeiträume sowie durch unterschiedlich große und heterogene Stichproben gekennzeichnet. Zusätzlich ist eine Verzerrung der Ergebnisse durch die Elternbeurteilung zu berücksichtigen, da man sich vorstellen kann, dass teilnehmende Eltern entweder durch eine sehr besorgte Haltung viele Probleme sehen, oder dass sie zur Dissimulation neigen könnten, weil sie die Normalität ihrer Kinder bestätigt sehen wollen. Insofern sind Studien, die sich ausschließlich auf Eltern einschätzungen stützen, vorsichtig zu interpretieren. Dennoch lassen sich einige Trends erkennen, wenn man Konsistenzen zwischen den Studien berücksichtigt und sich vor allem auf die Studien an größeren Kollektiven mit Kontrollgruppen-Untersuchungsplan stützt.

2.1 Körperliche Entwicklung

Die weltweit umfangreichste Studie zum Vergleich der Fehlbildungsraten nach ICSI- und spontan konzipierten Schwangerschaften der Arbeitsgruppe um Ludwig (2004) ergab eine um den Faktor 1,24 erhöhte Fehlbildungsrate und gilt auch für Schwangerschaften nach IVF. Damit bestätigt sich der Verdacht, der bereits in früheren Studien erhoben worden war. Allerdings weist der Autor darauf hin, dass ein hundertprozentiges Matching zwischen der ICSI-Gruppe und der Kontrollkohorte, vor allem wegen des höheren Alters der Mütter und der höheren Sozialschicht in der ICSI-Kohorte, nicht möglich war. Im Hinblick auf die Häufung bestimmter Fehlbildungen stehen Fehlbildungen des Herzens, des Gastrointestinaltraktes sowie der Nieren und ableitenden Harnwege im Vordergrund. Gesichert scheint der Befund einer erhöhten Prävalenz von Fehlbildungen des Urogenital-Traktes mit einem erhöhten Bedarf an korrigierenden Operationen. Der Zusammenhang dieser Fehlbildungen als Risikofaktor für die männliche Infertilität und dem erhöhten Risiko der Vererbung an männliche Nachkommen ist bereits bekannt.

Zusätzlich beschrieb die Studie von Katalinic und Kollegen (2004) eine erhöhte Rate von Chromosomenanomalien, in Übereinstimmung mit Bonduelle und Kollegen (2005). Bei genauerer Betrachtung finden sich vor allem väterlicherseits vererbte chromosomale Veränderungen, die die Infertilität des Vaters widerspiegeln, aber auch Spontanmutationen. Hier fließt unter anderem der Umstand ein, dass mit zunehmendem Lebensalter der Frau bekanntlich das Risiko für Chromosomenanomalien (z. B. Trisomie 21) steigt. In diesem Zusammenhang erscheint es wichtig, die relative „Harmlosigkeit“ einiger Chromosomenanomalien zu erwähnen. Im Hinblick auf eine erhöhte Rate von genetischen Imprinting-Defekten gibt es aufgrund weniger Studien mit geringer Fallzahl noch keine eindeutige Aussage, und es ist auch noch nicht eindeutig geklärt, was Folgen der Methode und was Folgen der Infertilität per se sind.

Konsens besteht in der Frage des erhöhten Risikos für perinatale Komplikationen wie Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit und einem zu geringen Geburtsgewicht nach ICSI und IVF gleichermaßen. Für das erhöhte Auftreten von neurologischen Spätfolgen, insbesondere Cerebralpareesen nach frühkindlicher Hirnschädigung (Stromberg et al., 2002) gibt es in den neueren Untersuchungen keine Hinweise mehr.

Für den erhöhten Bedarf an medizinischer Versorgung (ambulant und stationär) bei IVF/ICSI-Kinder bei den in diesem Alter häufigsten Infektionserkrankungen (Infekte der oberen Atemwege und des Gastrointestinaltraktes) konnte kein körperliches Korrelat aufgezeigt werden. Hier ist noch nicht eindeutig geklärt, inwieweit es zu einer medizinischen Überversorgung dieser Kinder aufgrund der verstärkten Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen von sehr vorsichtigen und besorgten Eltern kommt. Ein solches Verhalten wird als Folge der langen Kinderlosigkeit und häufiger perinataler Komplikationen von einigen Autoren (Place u. Englert, 2003; Ludwig et al., 2006) diskutiert und als Grundlage für Verzerrungen der Daten zum Gesundheitszustand angenommen.

Der Bereich der somatischen Entwicklung ist sicherlich am besten untersucht, und die Ergebnisse (erhöhte Fehlbildungsrate, erhöhte perinatale Komplikationen, u. a.) sind mittlerweile gut belegt und haben bereits Einzug in die Beratung von infertilen Paaren gehalten. Weitere offene Fragen (fraglich erhöhte Rate an Imprinting-Defekten, u. ä.) sind formuliert und bedürfen weiterer Studien mit großen Fallzahlen, um die Prognose der somatischen Entwicklung letztlich zu klären.

2.2 Funktionelle Entwicklung

In Bezug auf die kognitive Entwicklung der ART-Kinder finden sich in der Mehrzahl der Studien keine Unterschiede zu den NC-Kindern. Vereinzelt gibt es dezente Hinweise auf einen negativen Einfluss auf den Gesamt-IQ in Zusammenhang mit dem Alter der Mutter bei Geburt und ihrem Ausbildungsstand bei den ART-Kindern, wobei hier die Hintergründe und Wirkmechanismen noch nicht deutlich sind und sicherlich genauer betrachtet werden müssten. Die Studie von Franco Junior und Kollegen (2004) dagegen zeigt bei den ART-Kindern im Vergleich zur brasilianischen Gesamtbevölkerung tendenziell höhere IQ-Leistungen auf, was für eine bessere Förderung dieser Kinder sprechen könnte. Das Erziehungsverhalten als Moderator- oder Mediatorvariable auf die funktionelle Entwicklung von ART-Kindern ist jedoch bis jetzt noch nicht untersucht worden.

Auch bei den Untersuchungen zur psychomotorischen Entwicklung stellen sich die ART-Kinder zum überwiegenden Teil unauffällig dar. Es gibt einzelne Hinweise auf eine leichte Entwicklungsverzögerung in den ersten Lebensjahren, die im späteren Verlauf tendenziell geringer bzw. nicht mehr nachweisbar wird. Auch hier sind die möglichen Ursachen der Entwicklungsverzögerungen noch nicht genauer untersucht worden. Vorstellbar ist, dass z. B. perinatale Komplikationen als Ursache in Frage kommen. Insofern ist es denkbar, dass vor allem die Kinder mit relevanten prä- und perinatalen Komplika-

tionen den durchschnittlichen Entwicklungsstand der untersuchten ART-Populationen absenken und dass die Mehrzahl der Kinder (vor allem in Abwesenheit von relevanten Geburts- und Schwangerschaftskomplikationen) einen unauffälligen Befund aufweist.

Der Bereich der funktionellen Entwicklung ist somit noch nicht hinreichend geklärt. Allerdings scheinen gravierende Entwicklungsretardierungen kein allgemeines Phänomen bei ART-Kindern zu sein. Es fehlen auch hier multizentrische Studien mit großen Fallzahlen und einheitlichen Untersuchungsinstrumenten.

2.3 Psychosoziale Entwicklung

In den meisten Studien gibt es keine Hinweise auf Auffälligkeiten in der psychosozialen Entwicklung der ART-Kinder. Einzig Colpin und Soenen (2002) beschreiben eine erhöhte Rate von Verhaltensauffälligkeiten (eher internalisierende als externalisierende) der IVF-Kinder im Lehrerurteil, die auch im Vergleich zur Beurteilung durch die IVF-Eltern in Richtung Signifikanz tendiert. Dieser Befund unterstreicht die Wichtigkeit der Fremdbeurteilung zur Erhöhung der Validität von Verhaltensbeschreibungen. In diesem Zusammenhang erscheint der Befund von Hahn und DiPietro (2001) interessant, der in der Lehrerbeurteilung eine höhere Folgsamkeit („response to limit setting“) der ART-Kinder aufgezeigt hat. Dies könnte ein Hinweis auf die stärkere Bemühung dieser Kinder zur sozialen Konformität sein. Golombok und Kollegen (2002) stellt eine signifikant geringere Rate an körperlichen Auseinandersetzungen der ART-Kinder, jedoch eine gleich hohe Rate an verbalen Aggressionen gegenüber Gleichaltrigen fest. Dieser Befund könnte auf ein tendenziell ängstlich/vermeidendes Verhalten hinweisen. Auch Murray und Kollegen (2006) beschreibt Unterschiede in der psychosozialen Entwicklung einer Untergruppe der ART-Kinder im Umgang mit Gleichaltrigen (Kinder aus Fremdsperma-Inseminationen litten stärker unter Schikanen ihrer Mitschüler), wobei sich in Ermangelung einer Kontrollgruppe kein Vergleich zu NC-Kindern herstellen lässt. Insgesamt werden die ART-Kinder somit als angepasst und folgsam beschrieben, wobei es immer wieder Hinweise (v. a. in den Fremdbeurteilungen) auf internalisierende Symptome gibt.

Der Bereich der psychosozialen Entwicklung ist sicherlich der am schwierigsten zu untersuchende Bereich, da eine längere Zeitspanne der Entwicklung abgewartet werden muss, psychosoziale Entwicklung multiplen Einflussfaktoren unterliegt, die Basishäufigkeit einzelner psychiatrischer Störungen gering ist und deswegen sehr große Stichproben mit multimethodalen Untersuchungsplänen möglichst prospektiv untersucht werden müssen, um zu fundierten Aussagen zu gelangen. Derartige Studien fehlen bislang. Die ersten Ergebnisse machen Hoffnung auf gut integrierte und angepasste („well-functioning“) ART-Kinder, allerdings gibt es dezente Hinweise auf emotionale Störungen wie z. B. die Tendenz zur Überanpassung oder ein eher ängstlich-vermeidendes Verhalten dieser Kinder.

Die Studienlage ist insgesamt weiterhin als sehr vorläufig einzuschätzen, insbesondere im Hinblick auf die emotionale und Verhaltensentwicklung von ART-Kindern

gibt es bislang kaum empirische Daten. Aufgrund der noch jungen neueren Methoden der Reproduktionsmedizin wie ICSI wachsen erst allmählich Kollektive heran, die man auch im Schulalter und in der Adoleszenz untersuchen kann. Die Untersuchungsdesigns der meisten Studien sind eher auf somatische Parameter und auf die frühkindliche funktionelle Entwicklung ausgerichtet worden, das Verhalten und die psychische Gesundheit wurden bislang kaum mit differenzierten Methoden untersucht.

3 Schlussfolgerungen

Die dargestellten Befunde sind in der Beratung infertiler Paare ein wichtiger Baustein zur Risiko- und Prognose-Abschätzung bei der Entscheidung für eine Infertilitätsbehandlung. Insbesondere eine Transparenz für die Behandelbarkeit von Fehlbildungen und die Auswirkungen von Chromosomenanomalien sind wichtige Elemente auch in der Entscheidung für oder wider pränatale (invasive) Diagnostik, welche zusätzliche Risiken birgt. Die Beobachtung, dass ART-Eltern ein hohes Maß an Aufmerksamkeit und ängstlichem Interesse (LaSala, 2004) an ihren Wunschkindern zeigen, spricht dafür, diese Eltern nicht nur vor der Schwangerschaft, sondern auch nach der Entbindung beratend mit besonderen Angeboten wie Elternkursen zu unterstützen und damit präventiv möglichen psychosozialen Fehlentwicklungen der ART-Kinder zu begegnen.

Die in vielerlei Hinsicht noch unzureichende empirische Datenlage ist ein Aufruf für weitere Studien. Es fehlen für die gesamte Population dieser Kinder repräsentative, multizentrische, nationalweite Studien, um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen. Bei künftigen Studien sollte darauf geachtet werden, über transparente Darstellung der Kohorten inklusive genauer Darstellung von Dropout- und Fehlraten mögliche Verzerrungen durch selektive Stichproben kenntlich zu machen. Bei der Auswahl von Kontrollgruppen wären Kinder aus natürlicher Empfängnis mit Eltern, die ähnlich lange time-to-pregnancy Zeiten aufweisen, interessant, um einen weiteren Baustein in der Differenzierung von ART-Effekten und Subfertilitätseffekten zu erhalten. Schließlich sollte bei der Verhaltensbeurteilung viel Wert auf eine Fremdbeurteilung (Lehrer, Erzieher, klinische Einschätzung) gelegt werden, da die Tendenz der Eltern sozial erwünscht zu antworten oder Probleme des Kindes entweder zu bagatellisieren oder zu aggravierern, als verzerrender Einflussfaktor bedacht werden muss. Auch wären Studien zum Entwicklungsverlauf in der Adoleszenz wünschenswert, um eine bestehende Forschungslücke zu schließen.

Wie bereits von Buck Louis und Kollegen (2005) angemerkt wurde, besteht weiterhin ein großer Forschungsbedarf, um mehr Sicherheit in der Beantwortung bleibender Fragen zum Zusammenhang zwischen assistierter Befruchtung und Entwicklungsprognose der daraus entstehenden Kinder zu erhalten. Noch befinden wir uns im frühen Stadium in der Klärung des langfristigen Entwicklungsergebnisses dieser Kinder (Ludwig, 2004).

Literatur

- Barnes, J., Sutcliffe, A. G., Kristoffersen, I., Loft, A., Wennerholm, U., Tarlatzis, B. C., Kantaris, X., Nekkebroeck, J., Hagberg, B. S., Madsen, S. V., Bonduelle, M. (2004). The influence of assisted reproduction on family functioning and children's socio-emotional development: Results from a european study. *Hum Reprod*, 19, 1480-1487.
- Bonduelle, M., Wennerholm, U. B., Loft, A., Tarlatzis, B. C., Peters, C., Henriët, S., Mau, C., Victorin-Cederquist, A., Van Steirteghem, A., Balaska, A., Emberson, J. R., Sutcliffe, A. G. (2005). A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod*, 20, 413-419.
- Buck Louis, G. M., Schisterman, E. F., Dukic, V. M., Schieve, L. A. (2005). Research hurdles complicating the analysis of infertility treatment and child health. *Hum Reprod*, 20, 12-18.
- Colpin, H., Soenen, S. (2002). Parenting and psychosocial development of ivf children: A follow-up study. *Hum Reprod*, 17, 1116-1123.
- Cox, G. F., Burger, J., Lip, V., Mau, U. A., Sperling, K., Wu, B. L., Horsthemke, B. (2002). Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet*, 71(1), 162-164.
- DeBaun, M. R., Niemitz, E. L., Feinberg, A. P. (2003). Association of in vitro fertilization with beckwith-wiedemann syndrome and epigenetic alterations of lit1 and h19. *Am J Hum Genet*, 72, 156-160.
- Franco Junior, J. G., Baruffi, R. L., Mauri, A. L., Petersen, C. G., Carillo, S. V., Silva, P., Martinhago, C. D., Oliveira, J. B. A. (2004). Concerns regarding the follow-up of children conceived after assisted reproduction in latin america. *Reprod Biomed Online*, 9, 127-128.
- Gicquel, C., Gaston, V., Mandelbaum, J., Siffroi, J. P., Flahault, A., Le Bouc, Y. (2003). In vitro fertilization may increase the risk of beckwith-wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the kcn1ot gene. *Am J Hum Genet*, 72, 1338-1341.
- Golombok, S., Brewaëys, A., Giavazzi, M. T., Guerra, D., MacCallum, F., Rust, J. (2002). The european study of assisted reproduction families: The transition to adolescence. *Hum Reprod*, 17, 830-840.
- 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.
- Golombok, S., MacCallum, F., Murray, C., Lycett, E., Jadvá, V. (2006a). Surrogacy families: Parental functioning, parent-child relationships and children's psychological development at age 2. *J Child Psychol Psychiatry*, 47, 213-222.
- Golombok, S., Murray, C., Jadvá, V., Lycett, E., MacCallum, F., Rust, J. (2006b). Non-genetic and non-gestational parenthood: Consequences for parent-child relationships and the psychological well-being of mothers, fathers and children at age 3. *Hum Reprod*, 21, 1918-1924.
- Hahn, C. S., DiPietro, J. A. (2001). In vitro fertilization and the family: Quality of parenting, family functioning, and child psychosocial adjustment. *Dev Psychol*, 37, 37-48.
- Katalinic, A., Rosch, C., Ludwig, M. (2004). Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: A controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril*, 81, 1604-1616.

- Koivurova, S., Hartikainen, A. L., Sovio, U., Gissler, M., Hemminki, E., Jarvelin, M. R. (2003). Growth, psychomotor development and morbidity up to 3 years of age in children born after ivf. *Hum Reprod*, 18, 2328-2336.
- LaSala, G. (2004). Developmental outcomes at one and two years of children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Int. Journal of Fertility* 49, 113-119.
- Ludwig, A. K., Sutcliffe, A. G., Diedrich, K., Ludwig, M. (2006). Post-neonatal health and development of children born after assisted reproduction: A systematic review of controlled studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 127, 3-25.
- Ludwig, M. (2004). Development of children born after ivf and icsi. *Reprod Biomed Online*, 9, 10-12.
- Ludwig, M. (2005). Die deutsche icsi-follow-up-studie- zusammenfassung der ergebnisse publizierter arbeiten und einfassung in die aktuelle studienlage. *J Reproduktionsmed. Endokrinol.*, 2, 151-162.
- Maher, E. R., Brueton, L. A., Bowdin, S. C., Luharia, A., Cooper, W., Cole, T. R., Macdonald, F., Sampson, J. R., Barratt, C. L., Reik, W., Hawkins, M. M. (2003). Beckwith-wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (art). *J Med Genet*, 40, 62-64.
- Moll, A. C., Imhof, S. M., Cruysberg, J. R., Schouten-van Meeteren, A. Y., Boers, M., van Leeuwen, F. E. (2003). Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. *Lancet*, 361, 309-310.
- Murray, C., MacCallum, F., Golombok, S. (2006). Egg donation parents and their children: Follow-up at age 12 years. *Fertil Steril*, 85, 610-618.
- Ørstavik, K. H., Eiklid, K., van der Hagen, C. B., Spetalen, S., Kierulf, K., Skjeldal, O., Buiting, K. (2003). Another case of imprinting defect in a girl with angelman syndrome who was conceived by intracytoplasmic semen injection. *Am J Hum Genet*, 72, 218-219.
- Papaligoura, Z., Panopoulou-Maratou, O., Solman, M., Arvaniti, K., Sarafidou, J. (2004). Cognitive development of 12 month old greek infants conceived after icsi and the effects of the method on their parents. *Hum Reprod*, 19(6), 1488-1493.
- Pinborg, A., Loft, A., Rasmussen, S., Nyboe Andersen, A. (2004). Hospital care utilization of ivf/icsi twins followed until 2-7 years of age: A controlled danish national cohort study. *Hum Reprod*, 19, 2529-2536.
- Place, I., Englert, Y. (2003). A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 80, 1388-1397.
- Ponjaert-Kristoffersen, I., Bonduelle, M., Barnes, J., Nekkebroeck, J., Loft, A., Wennerholm, U. B., Tarlatzis, B. C., Peters, C., Hagberg, B. S., Berner, A., Sutcliffe, A. G. (2005). International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in vitro fertilization-conceived, and naturally conceived 5-year-old child outcomes: Cognitive and motor assessments. *Pediatrics*, 115, e283-289.
- Ponjaert-Kristoffersen, I., Tjus, T., Nekkebroeck, J., Squires, J., Verte, D., Heimann, M., Bonduelle, M., Palermo, G., Wennerholm, U.-B. on behalf of the Collaborative study of Brussels, Göteborg and New York (2004). Psychological follow-up study of 5-year-old icsi children. *Hum Reprod*, 19, 2791-2797.
- Stromberg, B., Dahlquist, G., Ericson, A., Finnstrom, O., Koster, M., Stjernqvist, K. (2002). Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: A population-based study. *Lancet*, 359, 461-465.

- Sutcliffe, A. G., Saunders, K., McLachlan, R., Taylor, B., Edwards, P., Grudzinskas, G., Leiberman, B., Thornton, S. (2003). A retrospective case-control study of developmental and other outcomes in a cohort of Australian children conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with a similar group in the United Kingdom. *Fertil Steril*, 79, 512-516.
- Sydsjö, G., Wadsby, M., Kjellberg, S., Sydsjö, A. (2002). Relationships and parenthood in couples after assisted reproduction and in spontaneous primiparous couples: A prospective long-term follow-up study. *Hum Reprod*, 17, 3242-3250.

Korrespondenzanschrift: Yonca Izat, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie/Psychotherapie, Universität Ulm, Steinhövelstr. 5, 89075 Ulm; yonca.izat@uniklinik-ulm.de